

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Научно-практический журнал

Вестник охраны материнства и младенчества

Bulletin of Maternity and Child Care

ISSN 3034-395X (Online)

Том/Vol. 1

№ 3 / 2024



Вопросы
микробиологии
в перинатальной
и репродуктивной
медицине



ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт
охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Вестник охраны материнства и младенчества

Научно-практический журнал

**Том 1
№ 3, 2024**

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Bulletin of Maternity and Child Care

Scientific and practical journal

**Volume 1
No. 3, 2024**

Цели и задачи журнала

Целью издания является содействие популяризации и развитию научных достижений в области фундаментальных и прикладных исследований в различных областях медицины, публикация обзоров, лекций, статей ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области акушерства, гинекологии, репродукции, фетальной хирургии, эндокринологии, неонатологии, педиатрии, анестезиологии и реанимации, иммунологии и микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, медицинской и лабораторной генетики, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями.

Научная концепция издания предполагает многопрофильный характер публикаций ре-

зультатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

К публикации в журнале приглашаются как отечественные, так и зарубежные ученые и врачи.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, описание клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы по широкому спектру вопросов, а также результаты клинических и экспериментальных исследований. Большое значение редакция журнала уделяет вопросам подготовки кадров по специальностям «акушерство и гинекология», «педиатрия», «анестезиология и реаниматология».

Главный редактор

Семенов Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, доцент, Заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>

Редакционная коллегия

Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист акушер-гинеколог и репродуктолог в Уральского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-8483>

Мальгина Галина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Путилова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8892-7585>

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, Руководитель научного отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Дерябина Елена Геннадиевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Заместитель главного редактора

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Косовцова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель научного отделения биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-467Q-798X>

Кинжалова Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель научного отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Захарова Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>

Чижовская Анна Валерьевна — заместитель директора по организационно-методической работе и общественным вопросам ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-1613>

Гаева Александра Игоревна — заместитель директора по педиатрии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шерстобитов Алексей Васильевич — заместитель директора по лечебной части — главный врач ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Устюжанин Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Давыденко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела разработки и внедрения новых медико-организационных форм перинатальной помощи ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>

Каюмова Алена Владимировна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела контроля качества и безопасности медицинской деятельности, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-4285>

Пестряева Людмила Анатольевна — кандидат медицинских наук, руководитель научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства

Редакционный совет

Котова Евгения Григорьевна — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации

Шешко Елена Леонидовна — директор Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сахарова Виктория Владиславовна — заместитель директора Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чадова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения Свердловской области

Петров Иван Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Обоскалова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оразов Мекан Рахимбердыевич — доктор медицинских наук, пластический хирург, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Париса Лумумбы» Минобрнауки РФ

и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Третьякова Татьяна Борисовна — кандидат медицинских наук, руководитель группы генетических исследований научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>

Макаров Роман Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-5643>

Якорнова Галина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1756-9511>

Лазукина Мария Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Малоедова Евгения Андреевна — врач терапевт, кардиолог ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-350X>

Молчанов Олег Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Аполихина Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Президент Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет»

Кукарская Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», главный акушер-гинеколог, главный специалист по репродуктивному здоровью мужчин Министерства здравоохранения РФ в Уральском федеральном округе

Полякова Валентина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ковалев Владислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГАУДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б.Блохина»

Куликов Александр Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве, председатель регионального отделения ФАР по Свердловской области, главный внештатный специалист по анестезиологии — реаниматологии по акушерству и гинекологии Минздрава Свердловской области

Ксенофонтова Ольга Леонидовна — кандидат медицинских наук, Главный врач ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». Главный педиатр Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга

Вахлова Ирина Вениаминовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, госпитальной

педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мухамедшин Рустам Фаритович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Казачкова Элла Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Казачков Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Ворошилина Екатерина Сергеевна — доктор медицинских наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

История издания журнала:	издается с 2024 г.
Периодичность:	выходит 4 раза в год.
Префикс DOI:	10.69964
Свидетельство о регистрации средства массовой информации:	Эл № ФС77-88580 от 21.10.2024 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Условия распространения материалов:	контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредитель:	ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Издатель, редакция:	ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес:	ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон редакции:	+7 (343) 371 87 68
Сайт:	www.vestnikomm.ru
E-mail:	omm@niiomm.ru , galinamalgina@mail.ru
Копирайт:	© Вестник охраны материнства и младенчества, оформление, 2024

Focus and Scope

The aim of the publication is to promote the popularization and development of scientific achievements in the field of fundamental and applied research in various fields of medicine, publication of reviews, lectures, articles by leading domestic and foreign experts in the field of obstetrics, gynecology, reproduction, fetal surgery, endocrinology, neonatology, pediatrics, anesthesiology and resuscitation, immunology and microbiology, pathomorphology and cytodiagnostics, medical and laboratory genetics, as well as introducing a wide medical audience to innovative medical technologies.

The scientific concept of the publication assumes the multidisciplinary nature of publishing

Editor-in-Chief

Yuri A. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>

Editorial Board

Nadezhda V. Bashmakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance obstetrician-gynecologist and reproductive biologist in the Ural Federal District of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-8483>

Galina B. Malgina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Secretary of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, leading researcher of the Federal State Budgetary Institution Research Institute of OMM of the Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-6296>

Natalya V. Putilova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Antenatal Fetal Protection of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8892-7585>

Anna A. Mikhelson — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Scientific Department of Preservation of Reproductive Function of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Elena G. Deryabina — Doctor of Medical Sciences, leading researcher at the antenatal care department of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>

Natalya V. Kosovtsova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Biophysical and Radiation Research Methods of the Federal State Budgetary Institu-

tion "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-467Q-798X>

the results of scientific research, the results of national and international clinical trials.

Both domestic and foreign scientists and doctors are invited to publish in the journal.

The journal publishes original articles, results of fundamental research, descriptions of clinical observations, lectures and literature reviews on a wide range of issues, as well as the results of clinical and experimental studies. The editors of the journal pay great attention to the issues of training personnel in the specialties of obstetrics and gynecology, pediatrics, anesthesiology and resuscitation.

Deputy Editor-in-Chief

Oksana A. Melkozerova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Research Work of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>

Svetlana V. Kinzhalova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific Department of Intensive Care and Reanimation of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-6742>

Guzel N. Chistyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Svetlana Yu. Zakharova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Physiology and Pathology of Newborns and Young Children of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-6784>

Anna V. Chizhovskaya — Deputy Director for organizational and methodological work and public issues of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-1613>

Alexandra I. Gaeva — Deputy Director for Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey V. Sherstobitov — Deputy Director for Medical Affairs — Chief Physician of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander V. Ustyuzhanin — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Natalya B. Davydenko — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for the development and implementation of new medical and organizational forms of perinatal care of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-5521>

Alena V. Kayumova — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Quality Control and Safety of Medical Activities, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-4285>

Lyudmila A. Pestryaeva — Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Biochemical Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>

Tatyana B. Tretyakova — Candidate of Medical Sciences, head of the genetic research group of the scientific de-

partment of biochemical research methods Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>

Roman A. Makarov — Candidate of medical sciences, senior researcher at the scientific intensive care and resuscitation departments Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-5643>

Galina V. Yakornova — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Department of Newborns and Premature Babies Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1756-9511>

Maria V. Lazukina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Preservation of Reproductive Function of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0525-0856>

Evgenia A. Maloedova — general practitioner, cardiologist, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9656-350X>

Editorial Council

Evgeniya G. Kotova — Deputy Minister of Health of the Russian Federation

Elena L. Sheshko — Director of the Department of Medical Care for Children, Maternity Services and Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Victoria V. Sakharova — Deputy Director of the Department of Medical Care for Children, Maternity Services and Public Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Elena A. Chadova — Deputy Minister of Health of the Sverdlovsk Region

Ivan M. Petrov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Tatyana A. Oboskalova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of medical genetics at the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mekan R. Orazov — Doctor of Medical Sciences, plastic surgeon, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology, RUDN University

Oleg L. Molchanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the First St. Petersburg Medical University, I.P. Pavlova

Inna A. Apolikhina — Doctor of Medical Sciences, Professor Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Larisa D. Belotserkovtseva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Head of the Department of

Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Surgut State University

Irina I. Kukarskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician of the Tyumen Region Perinatal Center, Chief Obstetrician-Gynecologist, Chief Specialist in Male Reproductive Health of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Ural Federal District

Valentina A. Polyakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Autonomous Institution of Additional Professional Education Ural Institute of Healthcare Management named after. A.B. Blokhina

Alexander V. Kulikov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of the Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators, Member of the Board of the FAR, Chairman of the FAR Committee on Anesthesiology and Intensive Care therapy in obstetrics, chairman of the regional department of the FAR in the Sverdlovsk region, chief freelance specialist in anesthesiology and resuscitation in obstetrics and gynecology of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region

Olga L. Ksenofontova — Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Ekaterinburg Clinical Perinatal Center" (Ekaterinburg Clinical Perinatal Center), Ekaterinburg, Chief Pediatrician of the Health Department of the Ekaterinburg City Administration

Irina V. Vakhlova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Dean of the Pediatric Faculty of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Rustam F. Mukhamedshin — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ella A. Kazachkova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the South Ural State Medical University

Evgeniy L. Kazachkov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathology Anatomy FSBEI HE "South Ural State Medical University"

Ekaterina S. Voroshilina — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, acting. O. Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Founded:	the journal has been published since 2024
Frequency:	quarterly
DOI Prefix:	10.69964
Mass Media Registration Certificate:	EL No FS77-88580 as of 21 October 2024 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).
Distribution:	content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder:	Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Publisher, Editorial Office:	Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address:	st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Editorial office phone number:	+7 (343) 371 87 68
Website:	www.vestnikomm.ru
E-mail:	omm@niomm.ru , galinamalgina@mail.ru
Copyright:	© Bulletin of Maternity and Child Care, layout, 2024

Содержание

Передовая статья

Взаимное влияние клинических проявлений кишечных расстройств и показателей кишечной микробиоты у пациенток с глубоким эндометриозом

Е.П. Браславская, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, А.А. Михельсон, М.А. Авсеенко10

Обзоры

Микробиом беременности (обзор литературы)

И.В. Данькова, Е.Г. Дерябина, М.А. Маликова 25

Изменения микробиома у женщин с гестационным сахарным диабетом (обзор литературы)

О.В. Гайфуллина, Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова42

Основа бактериологической безопасности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (обзор литературы)

К.П. Шакирова, М.М. Иванов, А.И. Гаева 53

Оригинальные статьи

Задержка роста плода: особенности анамнеза, исходы беременности и родов

Е.Г. Сяндюкова, Т.Е. Тихонова, Т.В. Узлова, Н.М. Динер, М.Г. Рябикина, Н.А. Филиппова, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова60

Генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей

А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова72

***Streptococcus agalactiae* в неонатологии: стратегии обнаружения**

П.Г. Аминева, Е.С. Ворошила, В.Ю. Старков, Д.С. Додров 80

Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов для штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных детей

Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Е.С. Иванова, И.И. Ремизова 91

Анализ работы больницы медицинской реабилитации в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация»

И.И. Базите, Н.А. Рослая 99

Content

Editorial

Mutual influence of clinical manifestations of intestinal disorders and intestinal microbiot indicators in patients with deep endometriosis

Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Alexandr V. Ustyuzhanin, Anna A. Mikhelson, Maria A. Avseenko10

Reviews

Microbiome of pregnancy (literature review)

Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova25

Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus (literature review)

Olga V. Gaifullina, Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova42

The basis of bacteriological safety in the neonatal intensive care unit (literature review)

Ksenia P. Shakirova, Mikhail M. Ivanov, Alexandra I. Gaeva53

Original articles

Fetal growth restriction: features of anamnesis, outcomes of pregnancy and childbirth

Elena G. Syundyukova, Tatyana E. Tikhonova, Tatyana V. Uzlova, Natalia M. Diner, Maria G. Ryabikina, Natalia A. Filippova, Yulia A. Yakovleva, Lyudmila B. Tarasova60

Genetic profile of antibiotic resistance of enterobacteria strains isolated from obstetrics, gynecology and pediatric patients

Alexander V. Ustyuzhanin, Guzel N. Chistyakova, Irina I. Remizova72

***Streptococcus agalactiae* in neonatology: detection strategies**

Polina G. Amineva, Ekaterina S. Voroshilina, Vadim Yu. Starkov, Dmitry S. Dodrov80

Minimum inhibitory concentrations of antibacterial drugs for *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the contents of the tracheobronchial tree of newborn children

Guzel N. Chistyakova, Alexander V. Ustyuzhanin, Ekaterina S. Ivanova, Irina I. Remizova91

Analysis of the work of the hospital for medical rehabilitation within the framework of the federal project «Optimal medical rehabilitation for health restoration»

Irena J. Bazite, Natalia A. Roslaya99



Передовая статья

Взаимное влияние клинических проявлений кишечных расстройств и показателей кишечной микробиоты у пациенток с глубоким эндометриозом

Е.П. Браславская, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин,
А.А. Михельсон, М.А. Авсеенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эндометриоз является хроническим многофакторным заболеванием, которое поражает более 170 миллионов женщин репродуктивного возраста во всем мире, вызывая синдром тазовой боли, диспареунию, симптомы желудочно-кишечной диспепсии, тем самым оказывая отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние пациенток. Несмотря на широкий спектр лекарственных и хирургических методов лечения, частота рецидивов достигает 50%, что является глобальной экономической и социальной проблемой.

Цель исследования. Оценить взаимное влияние клинических проявлений кишечных расстройств и состояние кишечной микробиоты у пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы. В исследование включено 83 пациентки репродуктивного возраста, которым было проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза. Первую группу составили 32 пациентки репродуктивного возраста, перенесшие повторное оперативное лечение, в связи с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза, вторую группу — 51 пациентка без рецидива заболевания через один год после первичной операции, по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза, третью группу — 30 пациенток репродуктивного возраста, не страдающие наружным генитальным эндометриозом.

Проведен анализ соматического анамнеза, а также, данных анкетирования о тазовой боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и функциональных расстройствах кишечника у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом в зависимости от статуса рецидива заболевания. Оценка состава кишечной микробиоты проводилась методом количественной ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы для определения ДНК кишечно-ассоциированных микроорганизмов.

Результаты исследования. Результаты исследования демонстрируют двунаправленные связи между клинико-микробиологическими показателями и рецидивирующим течением глубокого эндометриоза. Пациентки основной группы значимо чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, спектр которых был представлен хроническим гастритом и синдромом раздраженного кишечника. Корреляционные взаимосвязи между показателями домена *Bacillota* микробиоты кишечника и клинико-анамнестическими показателями патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал у пациенток с глубоким эндометриозом демонстрируют умеренные положительные взаимосвязи между весом пациенток и количеством *Lachnospiraceae* ($r=0,63299$), симптомами вздутия живота и количеством *Streptococcus spp* ($r=0,67402$). Корреляционные взаимосвязи между показателями домена *Bacteroidota* микробиоты кишечника и соответствующими показателями демонстрируют сильные

положительные взаимосвязи между количеством E.Coli в составе микробиоты кишечника и уровнем болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ через 1 ($r=0,62366$) и 3 месяца ($r=0,72598$) после операции. Выявлены умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между количеством Enterobacterales в составе микробиоты кишечника и уровнем болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ через 1 ($r=0,58169$) и 3 месяца ($r=0,57706$) после операции.

Заключение. Рецидивирующее течение эндометриоза сопровождается функциональными расстройствами кишечника, проявления которых сохраняются после хирургического лечения, что опосредовано изменением кишечной микробиоты. У пациенток с рецидивирующим течением глубокого эндометриоза обнаружено снижение видового и таксономического разнообразия кишечной микробиоты, за счет увеличения соотношения Bacillota/Bacteroidota, численности патобионтов, снижение количества комменсальных бактерий рода Bifidobacterium spp. Данные клинико-микробиологические параллели демонстрируют необходимость гармонизации микробиоты кишечника, в качестве комплексной профилактики рецидива заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, глубокий инфилтративный эндометриоз, рецидив заболевания, синдром раздраженного кишечника

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Михельсон А.А., Авсеенко М.А. Взаимное влияние клинических проявлений кишечных расстройств и показателей кишечной микробиоты у пациенток с глубоким эндометриозом. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 10–24. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-3-10-24>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской

поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Браславская Елена Павловна — младший научный сотрудник, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Репина, д. 1., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: lenabraslavskaya1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024

© Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Михельсон А.А., Авсеенко М.А. 2024

Editorial

Mutual influence of clinical manifestations of intestinal disorders and intestinal microbiot indicators in patients with deep endometriosis

Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Alexandr V. Ustyuzhanin, Anna A. Mikhelson, Maria A. Avseenko

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT.

Summary. Endometriosis is a chronic multifactorial disease that affects more than 170 million women of reproductive age worldwide, causing pelvic pain syndrome, dyspareunia, and symptoms of gastrointestinal dyspepsia, thereby having a negative impact on the psycho-emotional state of patients. Despite a wide range of medical and surgical treatments, the relapse rate reaches 50%, which is a global economic and social problem.

The purpose of the study. to evaluate the mutual influence of clinical manifestations of intestinal disorders and the state of the intestinal microbiota in patients with deep endometriosis.

Materials and methods. The study included 83 patients of reproductive age who underwent surgical treatment of common forms of external genital endometriosis. The first group consisted of 32 patients of reproductive age who underwent repeated surgical treatment due to relapse of deep infiltrative endometriosis, the second group — 51 patients without relapse of the disease one year after the primary operation, due to deep infiltrative endometriosis, the third group — 30 patients of reproductive age, not suffering from external genital endometriosis. An analysis of the somatic anamnesis was carried out, as well as questionnaire data on pelvic pain on a visual analogue scale (VAS) and functional bowel disorders in patients with deep infiltrating endometriosis, depending on the status of relapse of the disease. The composition of the intestinal microbiota was assessed by quantitative real-time PCR using a test system for determining the DNA of intestinal-associated microorganisms.

Results and discussion. The results of the study demonstrate bidirectional relationships between clinical and microbiological parameters and the recurrent course of deep endometriosis. Patients of the main group significantly more often suffered from functional diseases of the gastrointestinal tract, the spectrum of which was represented by chronic gastritis and irritable bowel syndrome. Correlation relationships between indicators of the Bacillota domain of the intestinal microbiota and clinical and anamnestic indicators of gastrointestinal pathology, the values of questionnaire scales in patients with deep endometriosis demonstrate moderate positive relationships between the weight of patients and the number of Lachnospiraceae ($r = 0.63299$), symptoms of bloating and the number *Streptococcus* spp ($r=0.67402$). Correlation relationships between indicators of the Bacteroidota domain of the intestinal microbiota and corresponding indicators demonstrate strong positive relationships between the amount of *E.Coli* in the intestinal microbiota and the level of pain assessed on the VAS scale after 1 ($r = 0.62366$) and 3 months ($r = 0.72598$) after surgery. Moderate positive correlations were revealed between the number of Enterobacterales in the intestinal microbiota and the level of pain assessed on the VAS scale 1 ($r=0.58169$) and 3 months ($r=0.57706$) after surgery.

Conclusions. The recurrent course of endometriosis is accompanied by functional intestinal disorders, the manifestations of which persist after surgical treatment, which is mediated by changes in the intestinal microbiota. In patients with recurrent deep endometriosis, a decrease in the species and taxonomic diversity of the intestinal microbiota was found, due to an increase in the Bacillota/Bacteroidota ratio, the number of pathobionts, and a decrease in the number of commensal bacteria of the genus *Bifidobacterium* spp. These clinical and microbiological parallels demonstrate the need to harmonize the intestinal microbiota as a comprehensive prevention of disease relapse.

KEYWORDS: pain, deep infiltrative endometriosis, disease relapse, irritable bowel syndrome

FOR CITATION: Braslavskaya E.P., Melkozereva O.A., Chistyakova G.N., Ustyuzhanin A.V., Mikhelson A.A., Avseenko M.A. Mutual influence of clinical manifestations of intestinal disorders and intestinal microbiota indicators in patients with deep endometriosis. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;1(3):10–24. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-10-24> (In Russ).

FUNDING: The authors declare no sponsorship support for the study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

CORRESPONDING AUTHOR: Elena P. Braslavskaya — obstetrician-gynecologist, Senior Researcher, of Ural Research Institute for Maternal and Infant Protection, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: lenabraslavskaya1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Эндометриоз представляет собой хроническое эстрогензависимое многофакторное заболевание, обременяющее качество жизни почти 10% женщин репродуктивного возраста. Множество исследований посвященных

различным гипотезам возникновения и прогрессирования заболевания лишь расширяют круг вопросов, таких как этиология, патогенез, диагностика, терапия первой линии и особое внимание уделяется рецидиву заболевания после хирургического лечения [1,2].

Повторное хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза часто требует сложных хирургических вмешательств, таких как резекция участков кишечника, сегментарная уретрэктомия, уретеронеоцистотомия и даже нефрэктомия. Частота рецидивов через год после консервативной операции по различным данным составляет около 10%-15%, а при 5-летнем наблюдении частота рецидивов достигает 40%-50%. По данным, Л.В. Адамян и соавт. 2022 г, рецидив глубокого инфильтративного эндометриоза наблюдается среди 20,5% женщин после хирургического лечения, в то время как при использовании комбинированного лечения этот показатель снижается до 16,2% [3,4].

Завершенный в 2016 году Human microbiome project, продемонстрировал колоссальную численность микроорганизмов населяющих различные локусы тела человека, в том числе кишечник и их ключевую роль в физиологических процессах, включая усвоение питательных веществ, поддержание целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, регуляцию иммунной и эндокринной систем, а также защиту от патогенных воздействий [5,6].

Новым взглядом на эндометриоз стала теория бактериального заражения, предложенная учеными из Японии в 2019 году. «Оптимальный микробиом» может поддерживать благополучие и гомеостаз организма. А дисбактериоз, обусловленный нарушением состава и разнообразия микробиоты, способствует воспалению энтероцитов, увеличению проницаемости стенки кишечника и хронической активации иммунного ответа, что и является критическим аспектом в нарушении элиминации эутопического и эктопического эндометрия [7,8].

Ученые по всему миру стали все чаще обращать внимание на симптомы желудочно-кишечной диспепсии у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом, которые проявляются рецидивирующей абдоминальной болью, вздутием, диареей и запорами. Согласно IV Римским критериям, синдром раздраженного кишечника (СРК) регистрируется у 10% населения, преимущественно у женщин [9].

Синдром раздраженного кишечника и эндометриоз — два заболевания, характеризующиеся хроническим воспалительным состоянием и рецидивирующей болью в животе. По данным Chiaffarino F et al, 2021г, женщины, имеющие гистологически верифицированный эндометриоз в анамнезе, подвержены в два раза большему риску СРК [10,11].

Учитывая высокую частоту рецидивов после операции и побочные эффекты лекарственных препаратов, необходимы дальнейшие исследования для изучения новых потенциальных терапевтических подходов при эндометриозе. На основании схожих патофизиологических механизмов и клинических проявлений глубокого эндометриоза и синдрома кишечной диспепсии нами была сформулирована цель исследования.

Цель исследования — оценить взаимное влияние клинических проявлений кишечных расстройств и состояние кишечной микробиоты у пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, включившее 83 пациентки репродуктивного возраста, которым было проведено хирургическое лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза в период с 2019 по 2023 года в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Основную группу составили 32 пациентки репродуктивного возраста, перенесшие повторное оперативное лечение, в связи с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза, в группу сравнения вошла 51 пациентка без рецидива заболевания в течение одного года после первичной операции по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза. Хирургическое лечение пациенток основных групп осуществлялось лапароскопическим доступом и заключалось в максимальном иссечении эндометриоидных инфильтратов и эндометриом яичников в пределах неизменных тканей.

Проведен анализ соматического анамнеза, а также анкетирование по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), синдрома тазовой боли и шкалам симптомов расстройств ЖКТ (Опросник 7x7) и общего клинического впечатления у пациенток всех групп [12].

Оценка состава кишечной микробиоты проводилась методом количественной ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы для определения ДНК кишечного-ассоциированных микроорганизмов.

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics (v.26). Рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), критерий Манна-Уитни (для количественных показателей), критерий Спирмана, частоты (%), показатель χ^2 , отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ), точный критерий

Фишера (для категориальных показателей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Проведен корреляционный анализ, для построения теплового графика поверхности функций зависимости уровня колонизации микроорганизмов, используемых при анализе кишечной микробиоты от клиническо-анамнестических факторов, применялась технология машинного обучения, язык сценариев Python, модули matplotlib, seaborn.

Результаты исследования

Полученные данные указывают на непосредственную связь между рецидивирующим течением наружного генитального эндометриоза и функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Пациентки основной группы значимо чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (71,9% (23/32) против 51,3% (26/51) в группе сравнения; $p=0,006$), спектр которых был представлен хроническим гастритом и синдромом раздраженного кишечника.

При оценке динамики симптомов функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника на основании опросника «7x7» и «Шкалы общего клинического впечатления» установлено, что женщины с рецидивом глубокого эндометриоза испытывают более выраженные симптомы функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника до хирургического лечения. В основной группе клинические проявления желудочно-кишечной диспепсии до оперативного лечения соответствуют умеренно тяжелой степени 17,706 (4,601) баллов. При субъективной оценке кишечной диспепсии установлен значимо более высокий исходный уровень показателей в основной группе наблюдения у пациенток с рецидивом наружного генитального эндометриоза по сравнению с пациентками с течением заболевания без рецидива в течение всего периода наблюдения: 17,706 (4,601) баллов против 10,66 (3,61) баллов; $p=0,001$. У женщин с рецидивом глубокого эндометриоза через один месяц после хирургического лечения отмечалось значимое снижение показателей субъективной оценки тяжести функциональных расстройств кишечника и кишечной диспепсии (с 17,71(4,60) баллов до 9,86 (4,73) баллов; $p=0,001$), в то время как при дальнейшем наблюдении значимого снижения данных показателей не наблюдалось ($p>0,05$) и их уровень оставался значимо выше, чем в группе сравнения (8,35(5,32) баллов против

4,56(3,56) баллов; $p=0,011$), продолжая соответствовать умеренной степени выраженности кишечной диспепсии (Таблица 1).

Анализ данных по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) демонстрирует, что у пациенток с рецидивом глубокого инфильтративного эндометриоза наблюдается очень сильная боль до хирургического вмешательства: 6,65 (1,53) баллов. Интегральный показатель ВАШ боли в основной группе значительно выше, чем у пациенток в группе сравнения без рецидива заболевания, у которых показатель составил 5,689 (1,693) баллов. При наблюдении в динамике у пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза выявлено значимое снижение интегрального показателя ВАШ боли только спустя один месяц после операции (6,65 (1,53) баллов против 3,039 (1,18) баллов, $p=0,032$), тогда как в дальнейшем значимого изменения ВАШ не выявлено. У женщин без рецидива глубокого эндометриоза, напротив, динамика ВАШ демонстрирует значимое снижение показателя к третьему месяцу после хирургического лечения (5,69 (1,69) баллов против 1,26 (0,72); $p=0,018$). Полученные результаты дают возможность предполагать наличие определенного компонента, поддерживающего наличие болевого синдрома и синдрома кишечной диспепсии, у пациенток с рецидивирующим течением наружного генитального эндометриоза (Таблица 1).

При оценке состава кишечной микробиоты, установлено значимое снижение таксономического разнообразия (12,4 (4,5) против 14,0 (2,7); $p = 0,001$) и увеличение соотношения *Bacillota/Bacteroidota* (1,15 (0,20) против 0,48 (0,15); $p=0,038$) у пациенток с рецидивирующим течением глубокого эндометриоза. Повышение соотношения *Bacillota/Bacteroidota* у данных пациенток связано с увеличением колонизации кишечника бактериями семейства *Bacteroidota*: *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Lachnospiraceae*, *Streptococcus spp.*, а также условно-патогенными факультативно-аэробными микроорганизмами *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Erysipelotricgaceae* и *Peptoniphilaceae*. В то же время, выявлено значимое снижение в спектре кишечной микробиоты содержания симбионтных бактерий семейства *Bacteroidales* и комменсальных микроорганизмов *Actinobacteria* (*Bifidobacterium spp.*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*).

Проведен корреляционный анализ зависимости клиническо-анамнестических данных, состояния микробиоты кишечника с использованием критерия Спирмана.

Таблица 1. Динамика показателей оценки функциональных расстройств кишечника по шкале-опроснику «7x7», шкале ВАШ и общего клинического впечатления в динамике наблюдения и лечения

Table 1. Dynamics of the indicators of assessment of functional bowel disorders according to the scale-questionnaire «7x7», the VAS scale and the general clinical impression in the dynamics of observation and treatment

Группа наблюдения	До операции	Через 1 месяц после операции	Через 3 месяца после операции	Уровень значимости p в динамике терапии
Шкала-опросник «7x7», баллы				
	1	2	3	
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	17,71(4,60)	9,86 (4,73)	8,35 (5,32)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	10,66 (3,61)	6,50 (3,46)	4,56 (3,56)	$p_{1-3}=0,038$
Уровень значимости p между группами наблюдения	$p<0,001$	$p=0,001$	$p=0,011$	
Шкала общего клинического впечатления, баллы				
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	4,82 (1,53)	2,35 (1,13)	1,78 (0,78)	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,023$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	3,28 (1,37)	2,31 (1,03)	1,34 (0,41)	$p_{1-3}=0,022$
Уровень значимости p между группами наблюдения	$p<0,001$	NS	NS	
Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), баллы				
Основная группа с рецидивом (n=32), M(SD)	6,65 (1,53)	3,039 (1,18)	2,06 (1,01)	$p_{1-2}=0,032$ $p_{1-3}=0,017$
Группа сравнения без рецидива (n=51) M(SD)	5,69 (1,69)	3,19 (1,20)	1,26 (0,72)	$p_{1-3}=0,018$
Уровень значимости p между группами наблюдения	$p=0,009$	NS	$p=0,045$	

При исследовании корреляционных взаимосвязей между показателями домена *Bacillota* микробиоты кишечника и клинико-анамнестическими показателями патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал у пациенток с глубоким эндометриозом установлены умеренные положительные взаимосвязи между весом пациенток и количеством *Lachnospiraceae* ($r=0,63299$), симптомами

вздутия живота и количеством *Streptococcus spp* ($r=0,67402$), а также умеренные отрицательные корреляционные взаимосвязи между значениями Шкалы общего клинического впечатления через 1 месяц после операции и количеством микроорганизмов родов *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Veillonella* ($r=-0,65998$), *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,69067$) и *Lachnospiraceae* ($r=-0,64036$) (Таблица 2).

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи между клинико-anamнестическими данными о патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал и показателями домена *Bacillota* микробиоты кишечника у пациенток с глубоким эндометриозом

Table 2. Correlation relationships between clinical and anamnestic data on gastrointestinal pathology, values of questionnaire scales and indicators of the *Bacillota* domain of intestinal microbiota in patients with deep endometriosis

Клинические признаки	<i>Clostridium leptum</i> gr	<i>Dialister + Allisonella + Megaspheera + Veillonella</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Streptococcus spp</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
Возраст	0,25451	0,32620	0,23658	0,16577	-0,22268	-0,06137	-0,03786
Рост	0,25618	0,14311	0,08304	0,27531	-0,21951	0,32207	0,38889
Вес	0,24162	0,48148	0,51323	0,63299	-0,17530	0,31795	0,20783
ИМТ	-0,04218	-0,32338	-0,37962	-0,21909	-0,04367	0,00708	0,09378
Заболевания ЖКТ	0,47638	0,36429	0,36429	0,19720	0,17408	0,50800	0,46727
Желчекаменная болезнь	0,28022	0,28022	0,22418	0,30989	-0,17408	0,14111	0,00000
Дискенезия желчевыводящих путей	0,08407	0,19615	0,14011	0,19720	-0,17408	0,45156	0,37382
Хронический гастрит/астрит	0,33975	0,14561	0,19414	0,00000	0,30151	0,04888	0,08093
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	0,43902	0,43902	0,43902	0,44137	-0,09091	0,44216	0,48805
Хронический панкреатит	0,42033	0,08407	-0,02802	0,00000	-0,17408	0,14111	0,37382
Синдром раздраженного кишечника	0,47638	0,36429	0,36429	0,19720	0,17408	0,50800	0,46727
Симптом диареи	-0,16813	0,05604	0,00000	-0,05634	-0,17408	0,11289	0,15576
Симптом запора	0,28022	0,28022	0,22418	0,30989	-0,17408	0,14111	0,00000
Симптом вздутия живота	0,28314	0,38610	0,43758	0,25877	0,21320	0,67402	0,57229
Симптом болей в животе	0,31996	0,02461	0,02461	-0,17321	0,25482	0,12394	0,27360
ОПРОСНИК 7x7 до операции	-0,05151	0,12611	0,29308	0,06071	0,48550	0,46691	0,39689
Шкала общего клинического впечатления до операции	0,04207	0,07866	0,19573	-0,00552	0,40909	0,51401	0,48805
ОПРОСНИК 7x7 через 1 месяц	0,10480	0,34636	0,34992	0,35179	-0,13241	0,39177	0,39886
Шкала общего клинического впечатления через 1 месяц после операции	-0,23022	-0,65998	-0,69067	-0,64036	0,09535	-0,46760	-0,23461

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Клинические признаки	<i>Clostridium leptum</i> gr	<i>Dialister + Allisonella + Mega-sphaera + Veillonella</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Streptococcus</i> spp	<i>Lactococcus lactis</i>
ОПРОСНИК 7x7 через 3 месяца после операции	-0,23479	-0,24196	-0,27064	-0,18199	0,00000	-0,15163	-0,32875
Шкала общего клинического впечатления, через 3 месяца после операции	0,19414	0,09707	0,00000	0,14639	-0,30151	-0,24441	-0,18884
ВАШ до операции	-0,14796	-0,14083	-0,25491	-0,01075	-0,26577	-0,08618	-0,27941
ВАШ через 1 месяц после операции	-0,19463	-0,19463	-0,29649	-0,04206	-0,22599	-0,00366	-0,20625
ВАШ через 3 месяца после операции	-0,04441	-0,05921	-0,16284	0,12278	-0,32186	0,02236	-0,08640

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между клинико-анамнестическими данными о патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал и показателями доменов *Bacteroidota* и *Pathobiontes* микробиоты кишечника у пациенток с глубоким эндометриозом

Table 3. Correlation relationships between clinical and anamnestic data on gastrointestinal tract pathology, values of questionnaire scales and indicators of the Bacteroidota and Pathobiontes domains of the intestinal microbiota in patients with deep endometriosis

Клинические признаки	<i>Alistipes</i> spp	<i>Bacteroides</i> spp	<i>Butyrivimonas</i>	<i>Clostridium difficile</i> gr	<i>Clostridium perfringens</i> ge	<i>Enterobacterales</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus</i> spp	<i>Erysipelotricgaceae</i>	<i>Peptoniphilaceae</i>
Возраст	-0,15772	0,05018	0,03585	0,44044	0,23870	0,32311	0,15856	0,49360	0,24734	0,14522
Рост	0,43993	0,56714	0,34806	-0,53560	-0,47060	0,07118	0,25045	0,03086	0,17138	0,25051
Вес	0,39330	0,26631	0,18519	-0,37835	-0,00921	-0,28420	-0,44859	0,16492	0,36861	-0,02820
ИМТ	0,17575	0,28823	0,14763	-0,33277	-0,47731	0,21595	0,50179	-0,23117	-0,09842	0,19861
Заболевания ЖКТ	0,19615	0,53242	0,30824	-0,14111	-0,03659	0,36689	0,47892	0,14398	-0,19615	0,32861
Желчекаменная болезнь	0,16813	0,50440	0,16813	-0,33867	-0,32929	0,36689	0,25355	-0,08639	-0,28022	0,29874
Дискенезия желчевыводящих путей	-0,14011	0,30824	0,08407	0,08467	-0,32929	0,16933	0,25355	0,37434	-0,02802	0,08962
Хронический гастрит/астрит	0,29121	0,19414	0,19414	-0,19553	0,25349	0,17109	0,19518	-0,19950	-0,14561	0,20697
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	0,43902	0,43902	0,43902	-0,44216	-0,17197	-0,13265	-0,17655	0,09023	0,08780	0,28082
Хронический панкреатит	0,30824	0,42033	0,53242	-0,19756	-0,32929	0,28222	0,39441	0,11518	0,08407	0,36761

Продолжение таблицы 3
 Table 3 (continued)

Клинические признаки	<i>Alistipes spp</i>	<i>Bacteroides spp</i>	<i>Butyrimonas</i>	<i>Clostridium difficile gr</i>	<i>Clostridium perfringens ge</i>	<i>Enterobacterales</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus spp</i>	<i>Erysipelotricaceae</i>	<i>Peptoniphilaceae</i>
Синдром раздраженного кишечника	0,19615	0,53242	0,30824	-0,14111	-0,03659	0,36689	0,47892	0,14398	-0,19615	0,32861
Симптом диареи	-0,50440	-0,16813	-0,28022	0,62089	0,10976	0,02822	0,11269	0,57591	0,16813	-0,26887
Симптом запора	0,16813	0,50440	0,16813	-0,33867	-0,32929	0,36689	0,25355	-0,08639	-0,28022	0,29874
Симптом вздутия живота	0,02574	0,33462	0,12870	0,02592	0,06722	0,07777	0,20702	0,31741	-0,07722	0,02744
Симптом болей в животе	0,17228	0,17228	0,27073	0,02479	0,16068	0,24788	0,42064	0,02529	-0,02461	0,28863
ОПРОСНИК 7x7 до операции	-0,03020	-0,30018	-0,10124	0,32379	0,60299	-0,41682	-0,26071	0,35045	0,41031	-0,40145
Шкала общего клинического впечатления до операции	0,03110	0,01646	0,02378	0,01290	0,19585	-0,21924	0,00552	0,09211	-0,03476	-0,16576
ОПРОСНИК 7x7 через 1 месяц	0,00888	0,03730	0,04796	0,19499	0,14843	-0,23614	-0,21607	0,57496	0,31688	-0,16096
Шкала общего клинического впечатления через 1 месяц после операции	0,06139	-0,07674	0,02302	-0,34008	-0,37074	0,06183	0,27775	-0,71763	-0,49882	0,16772
ОПРОСНИК 7x7 через 3 месяца после операции	-0,29931	-0,10575	-0,19178	0,26896	-0,11233	0,33394	0,32254	0,00553	-0,11291	-0,00764
Шкала общего клинического впечатления, через 3 месяца после операции	0,24268	0,33975	0,09707	-0,29329	-0,19012	0,29329	0,24398	-0,09975	0,04854	0,20697
ВАШ до операции	-0,25491	0,13013	-0,12656	0,32496	-0,26999	0,35409	0,41298	0,32973	0,22639	0,08172
ВАШ через 1 месяц после операции	-0,23101	0,26375	-0,18008	0,12640	-0,42750	0,58169	0,62366	0,16262	0,00546	0,02715
ВАШ через 3 месяца после операции	0,00740	0,27386	0,04441	-0,02982	-0,41556	0,57706	0,72598	0,20156	0,23685	0,13809

При исследовании корреляционных взаимосвязей между показателями домена *Bacteroidota* микробиоты кишечника и клинико-anamnestическими показателями патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал у пациенток с глубоким эндометриозом установлены сильные положительные корреляционные взаимосвязи между количеством *E.Coli* в составе микробиоты кишечника и уровнем болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ через 1 (r=0,62366)

и 3 месяца (r=0,72598) после операции. Выявлены умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между количеством *Enterobacterales* в составе микробиоты кишечника и уровнем болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ через 1 (r=0,58169) и 3 месяца (r=0,57706) после операции. Установлены умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между количеством *Enterococcus spp.* в составе микробиоты кишечника пациенток с глубоким эндометриозом и наличием

у них симптомов диареи ($r=0,57496$) и бальной оценки жалоб на желудочно-кишечные симптомы, оцененных по опроснику 7x7 через 1 месяц после операции ($r=0,57591$) (Таблица 3).

При сравнении корреляционных взаимосвязей между клинико-anamnestическими данными о патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал и показателями микробиоты кишечника установлено значимо более сильные положительные внутрисистемные взаимосвязи в группе пациенток с рецидивирующим течением глубокого эндометриоза, тогда как у пациенток без рецидивов заболевания тепловая карта взаимосвязей демонстрирует значимо

меньший уровень системных взаимосвязей (Рисунок 1, 2).

Обсуждение

Теория «бактериального загрязнения» позволяет продемонстрировать двунаправленную связь между микробиотой кишечника и эндометриозом, являясь ключом к пониманию роли микробиоты в этиологии эндометриоза. Таким образом, анализ корреляционных взаимосвязей клинико-anamnestических данных и состава микробиоты кишечника пациенток с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза позволил выделить некоторые ключевые детерминанты.

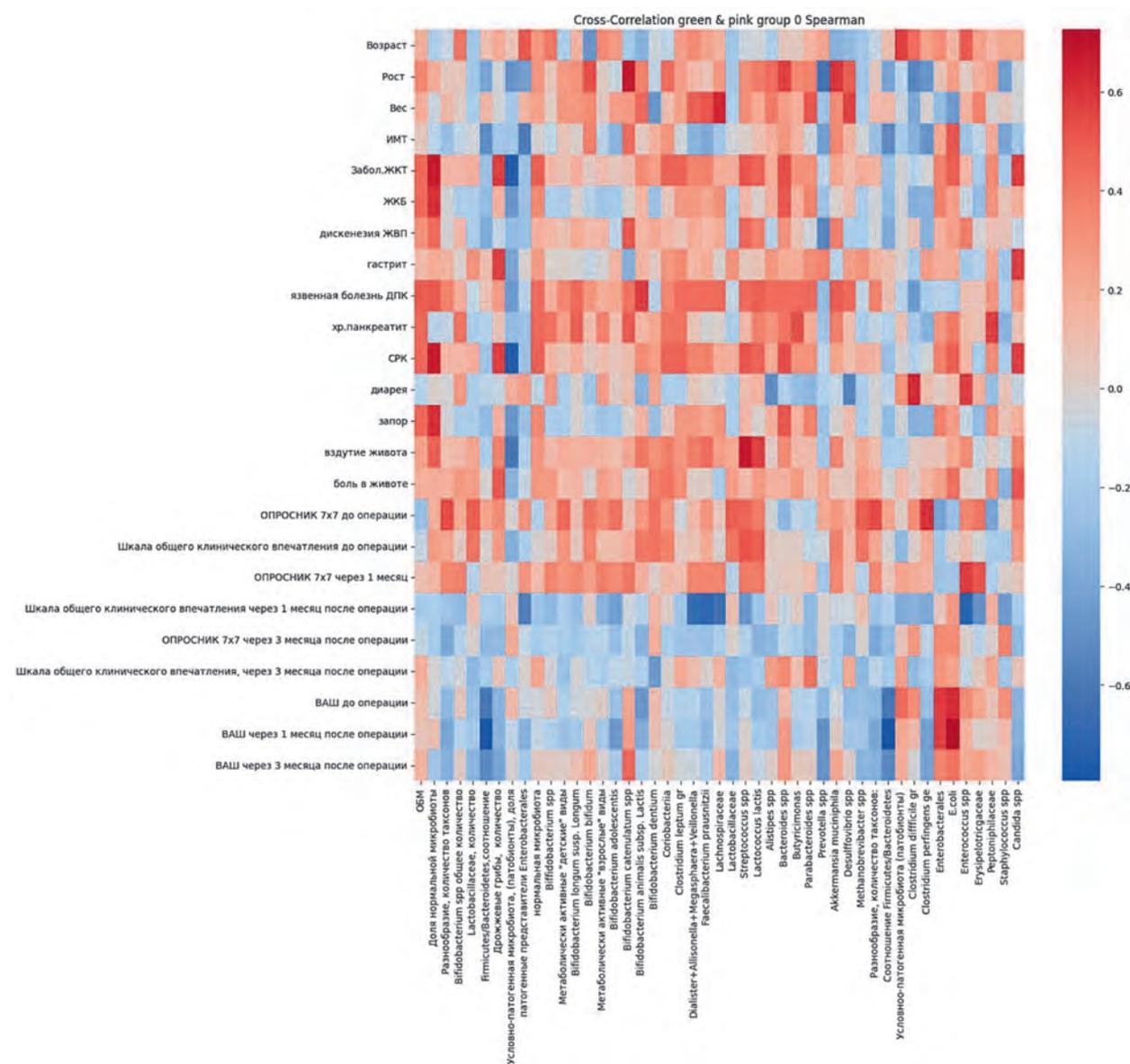


Рисунок 1. Тепловая карта взаимосвязей между клинико-anamnestическими данными о патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал и показателями микробиоты кишечника у пациенток с рецидивирующим течением глубокого эндометриоза

Figure 1. Heat map of the relationships between clinical and anamnestical data on gastrointestinal pathology, survey scale values and intestinal microbiota indicators in patients with recurrent deep endometriosis

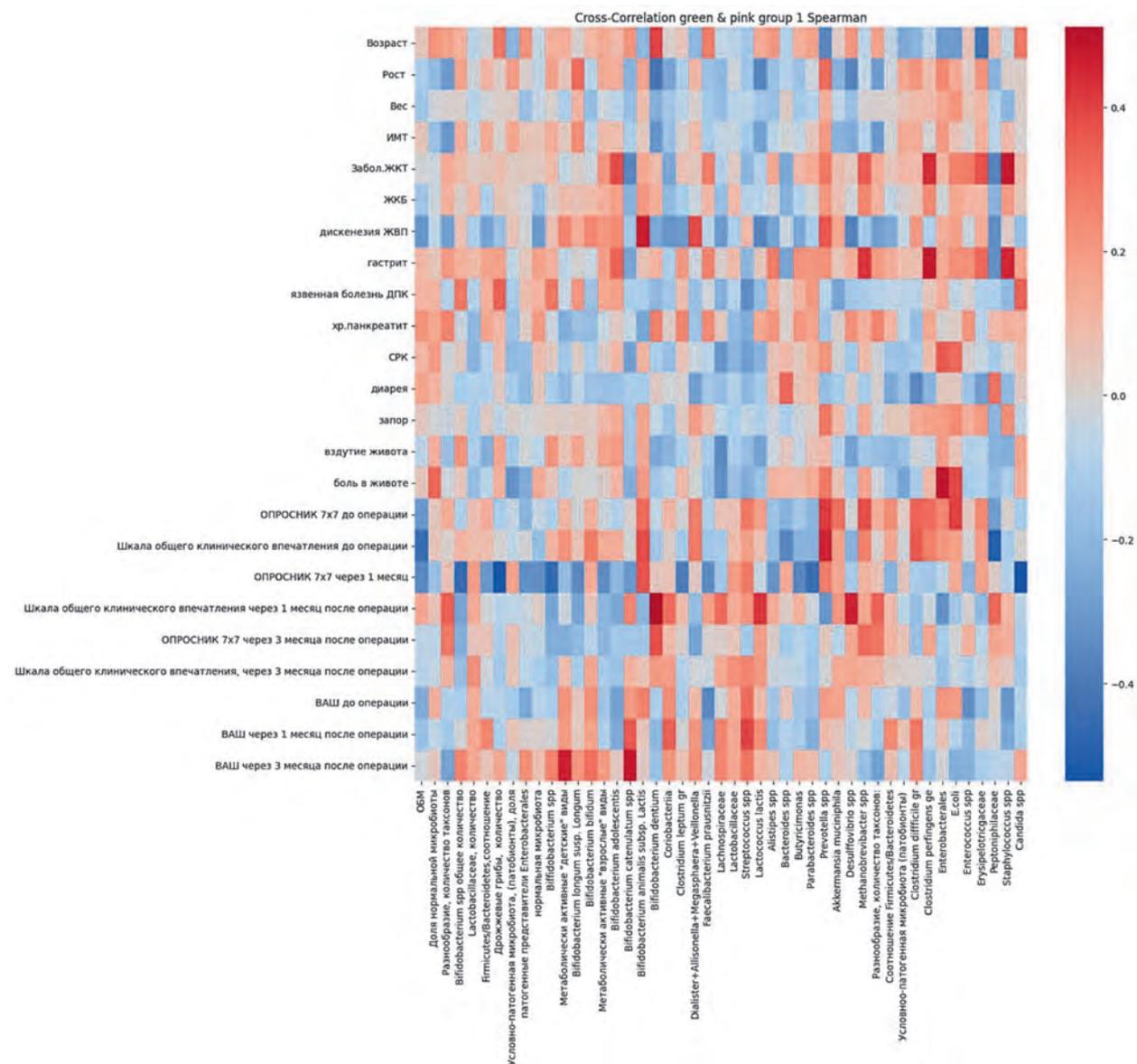


Рисунок 2. Тепловая карта взаимосвязей между клинико-анамнестическими данными о патологии желудочно-кишечного тракта, значениями опросных шкал и показателями микробиоты кишечника у пациенток без рецидива глубокого эндометриоза

Figure 2. Heat map of the relationships between clinical and anamnestic data on gastrointestinal pathology, survey scale values and intestinal microbiota indicators in patients without recurrence of deep endometriosis

Так выявленное увеличение колонизации кишечника бактериями семейства *Bacteroidota*, в том числе за счет филума *Streptococcus spp.* коррелируют с результатами исследования Shan J. et al., (Китай, 2021г), в котором продемонстрировано значимое увеличение данного вида в микробиоте кишечника женщин с эндометриозом III-IV стадии [8].

По данным проведенного исследования женщины с рецидивирующим течением глубокого инфильтративного эндометриоза значительно чаще страдали функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Yang F. and Wu Y. (Австралия, 2023г) установили

генетическую взаимосвязь между желудочно-кишечными расстройствами и наружным генитальным эндометриозом, а также клиническими проявлениями, которые имеют непосредственную роль в диагностике и лечении обоих заболеваний [13].

Данная взаимосвязь подтверждена эпидемиологическими данными о влиянии диеты FODMAP на клинические проявления эндометриоза и желудочно-кишечные симптомы. Диета с низким содержанием FODMAP может уменьшить фекальный липополисахарид за счет модуляции микробного состава кишечника и улучшения функции кишечного барьера [14].

Moore, J. S. and Gibson, P. R. (Австралия, 2017г), продемонстрировали эффективность FODMAP диеты у женщин с симптомами функциональной диспепсии и эндометриозом, после четырехнедельной диеты более 50% пациенток отмечали улучшение общего самочувствие и уменьшение симптомов СРК [15].

Все больше и больше доказательств того, что микробиота кишечника может влиять на эндометриоз через метаболиты, полученные из микробиоты кишечника.

Современные варианты лечения эндометриоза включают в себя лекарственную терапию, которая подавляет функцию яичников и хирургическое иссечение эктопических очагов эндометриоза. Однако, высокая частота рецидивов после хирургического лечения приводит к неоднократным повторным оперативным вмешательствам, несмотря на заключение консенсуса всемирного общества эндометриоза, о необходимости единственной операции в жизни женщины [16].

Учитывая высокую частоту рецидивов после операции и побочные эффекты лекарств, терапевтический потенциал модификации диеты для пациентов с эндометриозом получает

все большее внимание в качестве новой стратегии терапии наружного генитального эндометриоза.

Заключение

Рецидивирующее течение эндометриоза сопровождается функциональными расстройствами кишечника, проявления которых сохраняются после хирургического лечения и ассоциированы со снижением видового и таксономического разнообразия кишечной микробиоты, изменением баланса микробных сообществ, увеличением соотношения *Bacillota/Bacteroidota*, численности патобионтов, снижением количества комменсальных бактерий рода *Bifidobacterium spp.* Коррекция функциональных нарушений кишечника, направленная на гармонизацию кишечной микробиоты, может быть полезна в качестве меры профилактики рецидива заболевания. Модификация состояния микробиоты может способствовать нормализации метаболизма эстрогенов и снижению иммунной реакции в брюшной полости, что в свою очередь может стать важной частью комплексного лечения и профилактики рецидивов эндометриоза.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 1 от 24.01.2023 г.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The research conducted complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 1 from 24/01/2023.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.П. Браславская, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, А.А. Михельсон — разработка концепции и дизайна исследования; Е.П. Браславская, М.А. Авсеенко — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, А.А. Михельсон — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Alexandr V. Ustyuzhanin, Anna A. Mikhelson — concept statement and contribution to the scientific layout; Elena P. Braslavskaya, Oksana A. Melkozerova, Maria A. Avseenko — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Oksana A. Melkozerova, Guzel N. Chistyakova, Anna A. Mikhelson — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
2. Sarria-Santamera A. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare*. MDPI, 2020; 9(1): 29. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010029>
3. Berlanda N., Vercellini P., Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010; 22(4): 320-325. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e32833bea15>
4. Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Адамян Л. В., Павлович, С.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 39-46. [Chernukha G. E., Ilyina L. M., Adamyan L. V., Pavlovich S.V. Deep infiltrative endometriosis: postoperative relapses and possible ways to prevent them. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 8: 39-46. (In Russ.)]
5. Turnbaugh P. J. et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449 (7164): 804-810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
6. Sobstyl A. et al. How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (13):10920. <https://doi.org/10.3390/ijms241310920>
7. Xholli A. et al. Gut microbiota and endometriosis: Exploring the relationship and therapeutic implications. *Pharmaceuticals*. 2023; 16 (12): 1696. <https://doi.org/10.3390/ph16121696>
8. Shan J. et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 304:1363-1373. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06057-z>
9. Peters M. et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: similarities and differences in the spectrum of comorbidities. *Human Reproduction*. 2022; 37(9): 2186-2196. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac140>
10. Chiaffarino F. et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2021; 303: 17-25. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05797-8>
11. Ford A. C. et al. Functional gastrointestinal disorders 2 irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020; 396 (10263): 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
12. Ивашкин, В. Т., Шептулин, А. А., Полуэктова, Е. А., Рейхарт, Д. В., Белостоцкий, А. В. и др. Возможности применения Опросника «7x7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (3): 24-33. [Ivashkin, V. T., Sheptulin, A. A., Poluektova, E. A., Reichart, D. V., Belostotsky, A. V. et al. Possibilities of using the "7x7" Questionnaire (7 symptoms in 7 days) to assess the dynamics of symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (3): 24-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33>
13. Yang F. et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Reports Medicine*. 2023;4 (11):101250 <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101250>
14. Zhu Y. et al. Interactions between intestinal microbiota and neural mitochondria: A new perspective on communicating pathway from gut to brain. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 13: 798917. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.798917>
15. Moore J. S. et al. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017; 57 (2): 201-205. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000521120.13781.58>
16. Johnson N. P. et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human reproduction*. 2017; 32 (2): 315-324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Браславская Елена Павловна — врач акушер-гинеколог отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: lenabraslavskaya1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (922) 213 26 91

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора института по науке, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371 24 27
+7 (922) 219 45 06

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371 42 60

Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург.
E-mail: ust103@yandex.ru
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (908) 924 94 19
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Elena P. Braslavskaya — obstetrician-gynecologist of Department of reproductive functions preservation, Ural Research Institute of Maternity and Child Care Russian Ministry of Health, Ekaterinburg
E-mail: lenabraslavskaya1@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6127-6957>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (922) 213-26-91

Oksana A. Melkozerova — MD, docent, Deputy of Director for Science, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of the Public Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (922) 219 45 06
+7 (343) 371 24 27

Guzel N. Chistyakova — MD, Prof., Head of the Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of the Public Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone.: +7 (343) 371 42 60

Alexandr V. Ustyuzhanin — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternal and Infant Protection" of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg.
E-mail: ust103@yandex.ru
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (908) 924 94 19
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Михельсон Анна Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения сохранения репродуктивной функции заведующая отделением гинекологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: ann_tolmik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371-24-27

Авсеенко Мария Андреевна — младший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: mary.lukach13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-3713>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Мобильный телефон: +7-922-024-78-11

Anna A. Mikhelson — MD, docent, Head of department reproductive functions preservation, Head of the Department of Gynecology of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of the Public Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: ann_tolmik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-6187>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371 24 27

Maria A. Avseenko — Junior Researcher, Department of Preservation of Reproductive Function, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection" of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg
E-mail: mary.lukach13@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5570-3713>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (922) 024 78 11



Обзор

Микробиом беременности (обзор литературы)

И.В. Данькова, Е.Г. Дерябина, М.А. Маликова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Беременность представляет собой уникальный иммунологический и физиологический период, в течение которого микробные сообщества могут оказывать значительное влияние как на здоровье матери, так и на исход родов. Гормональные, иммунологические и метаболические изменения во время беременности влияют на микробиом и клинические результаты, потенциально сказываясь на благополучии матери и ребёнка.

Цель. Обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты матери при беременности и ее осложнениях, обсуждение возможности прогнозирования осложнений беременности с использованием микробиома.

Материалы и методы. Был проведён обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на декабрь 2024 года с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты. Обширные исследования связывают доминирование определенных штаммов *Lactobacillus* с различными исходами беременности, при этом *L. crispatus* является наиболее благоприятным штаммом. Лишь существуя в нормальных симбиотических взаимоотношениях организм-микробиом, возможно поддержание гомеостаза. Любое смещение баланса в этой системе приводит к росту условно-патогенной флоры, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических, физиологических нарушений. ГСД, СПЯ, преждевременные роды — эти состояния — имеют особенности вагинального микробиоценоза.

Заключение. Подробное изучение микробиоты беременных и родильниц, процесса передачи микроорганизмов от матери к ребенку даст нам возможность выявления предикторов патологических процессов в периоде беременности, раннем и позднем послеродовом периодах, периоде новорожденности, а также послужит субстратом для выявления групп риска и создания алгоритмов обследования, предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений у беременных, родильниц и новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, микробиота, микробиом, лактобактерии; преждевременные роды

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А., Микробиом беременности (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 25–41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-25-41>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Данькова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

отделения сохранения репродуктивной функции женщин, врач акушер-гинеколог, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024
© Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А., 2024

Review

Microbiome of pregnancy (literature review)

Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Pregnancy represents a unique immunological and physiological period during which microbial communities can have a significant impact on both maternal health and birth outcomes. Hormonal, immunological, and metabolic changes during pregnancy influence the microbiome and clinical outcomes, potentially impacting the well-being of both mother and child.

Objective: generalization of modern scientific concepts about the relationship between the composition of the mother's microbiota during pregnancy and its complications, discussion of the possibility of predicting pregnancy complications using the microbiome.

Materials and methods. An extensive literature review was conducted using the MEDLINE (PubMed) database as of December 2024 with the following keywords and filter: randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Research results: Extensive research links the dominance of certain Lactobacillus strains to different pregnancy outcomes, with *L. crispatus* being the most favorable strain. Only by existing in a normal symbiotic relationship between the organism and the microbiome is it possible to maintain homeostasis. Any shift in the balance in this system leads to the growth of opportunistic flora, which in turn triggers a cascade of immunological and physiological disorders. GDM, PCOS, premature birth — these conditions have features of the vaginal microbiocenosis.

Conclusion. The microbiome composition of the female reproductive tract and intestine is dynamic during pregnancy and is influenced by a number of factors. More evidence suggests that dysbiosis is associated with various adverse pregnancy outcomes. Knowledge of the microbiome composition has the potential to improve the accuracy of diagnosis, develop targeted interventions, and reduce the risk of perinatal complications.

KEYWORDS: pregnancy, microbiota, microbiome, lactobacilli; preterm birth

FOR CITATION: Dankova I.V., Deryabina E.G., Malikova M.A. Microbiome of pregnancy (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3):25–41. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-25-41> (In Russ).

FUNDING: The authors declare no sponsorship support for the study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: *Irina V. Dankova* — Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, researcher of the Scientific Department of Reproductive Function Preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina Str, Ekaterinburg, 620028, Russia). E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Микробиом человека, включающий триллионы микроорганизмов, находящихся на теле человека и внутри него, стал критическим фактором, влияющим на различные аспекты здоровья человека [1]. Он состоит из бактерий, вирусов, грибков, архей и других микробных образований, которые образуют сложные экосистемы в различных участках тела. Микробиом был тщательно изучен в кишечнике, коже и полости рта, что демонстрирует его глубокое влияние на метаболические процессы, иммунную регуляцию и патогенез заболеваний. Однако также было показано, что микробиом может быть вовлечен в репродуктивное здоровье, включая фертильность, исходы беременности и гинекологические расстройства [2].

Каждое микробное сообщество играет уникальную роль в репродуктивном здоровье и может влиять на исходы беременности. Микробиом влагалища играет решающую роль в репродуктивном здоровье и хорошо изучен из-за возможности легкого взятия проб. Его состав и стабильность влияют на pH влагалища, иммунные реакции и восприимчивость к инфекциям. Дисбиоз влагалища связан с неблагоприятными репродуктивными исходами, включая потерю беременности [3,4].

Целью этого обзора явилось обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты женщины с ее репродуктивным здоровьем и обсуждение возможности влияния на перинатальный исход с использованием микробиома.

Материалы и методы

Был проведен обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на ноябрь 2024 года с использованием ключевых слов: «беременность», «микробиом», «микробиота» и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор. Дополнительные ресурсы были определены с использованием списков литературы полученных статей.

Эндометриальный микробиом

Эндометриальный микробиом относится к разнообразным микробным сообществам внутри матки. Хотя эндометрий традиционно считался стерильной средой, достижения в области молекулярных методов выявили динамичную и сложную микробную экосистему внутри эндометрия [5]. Хотя остаются методологические препятствия для определения эндометриального микробиома из-за

очень низкой биомассы и трудностей с загрязнением человеческой ДНК, дисбиоз эндометриального микробиома был связан с ухудшением результатов ЭКО и (повторной) потерей беременности [6,7,8]. В исследовании Морено и соавторов (2022) было обнаружено, что присутствие микробиоты, не содержащей *Lactobacillus*, в рецептивном эндометрии было связано со значительным снижением показателей имплантации [60,7% против 23,1% ($p = 0,02$)], беременности [70,6% против 33,3% ($p = 0,03$)], продолжающейся беременности [58,8% против 13,3% ($p = 0,02$)] и живорождения [58,8% против 6,7% ($p = 0,002$)] по сравнению с микробиотой, в которой доминируют *Lactobacilli*. В исследовании Морено и соавторы (2022) выявили, что *Atopobium Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* были обнаружены у женщин с репродуктивной недостаточностью, тогда как доминирующее присутствие *Lactobacillus* было отмечено у пациенток, которые родили живого ребенка. Отдельным вопросом является высокая вероятность контаминации образцов эндометриального микробиоценоза. При отборе проб эндометрия практически невозможно избежать цервиковагинального заражения в случаях, когда отбор проб осуществляется через шейку матки.

Эндометриоз, хронический эндометрит, дисфункциональное эндометриальное кровотечение, злокачественное новообразование или гиперплазия эндометрия и плохие результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) были связаны с измененным составом микробиома эндометрия [7, 8].

Образцы эндометрия женщин после гистерэктомии, были исследованы методом ПЦР, что позволило описать микробиом верхнего отдела влагалища, при этом наиболее распространенными видами были *Liners*, *Prevotella spp* и *L crispatus*. С помощью секвенирования 16S рПНК был исследован микробиом матки (эндометриальная жидкость) и влагалища (аспират) у 13 фертильных женщин. Было показано, что *Lactobacillus spp.* был преобладающим видом в эндометриальной жидкости фертильных здоровых женщин. *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Prevotella* были среди других наиболее распространенных видов. Кроме того, они показали, что у 35 бесплодных женщин наличие эндометриального микробиома, в котором доминируют не *Lactobacillus* (<90% *Lactobacillus spp.*), было связано со значительно более низкими шансами имплантации и живорождения. Однако следует отметить, что даже несмотря

на то, что они идентифицировали таксоны в эндометрии, которые не присутствовали в образцах влагалища и наоборот, статистическое сравнение не доказало существенной разницы между эндометриальным и вагинальным микробиомом, что ставит под сомнение фактическое существование эндометриального микробиома. Эти результаты были повторены в следующем международном многоцентровом исследовании той же группы, в котором анализировалась эндометриальная жидкость и биопсии у 342 пациенток. Напротив, в исследованиях, где биопсия эндометрия проводилась при гистерэктомии [8, 9] или лапароскопии [8] (тем самым снижая риск кантаминации) получены данные, что *Lactobacillus* не доминирует в полости матки. Вместо этого такие бактерии, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphinogobium*, вносят наибольший вклад в микробиом эндометрия. Тем не менее, показания к гистерэктомии или лапароскопии включали наличие миомы матки, дисфункционального кровотечения и гиперплазии эндометрия, а пациенты были значительно старше, чем в исследованиях, включающих бесплодные пары. Эти различия делают сравнение этих исследований практически невозможным. Это подчеркивает уникальные проблемы при анализе микробиома эндометрия с низкой биомассой по сравнению с другими участками тела [10,11]. Низкая микробная биомасса затрудняет получение достаточного количества микробной ДНК для анализа. В этом заключается риск заражения во время взятия образцов эндометрия: необходимо соблюдать меры предосторожности во время сбора образцов, чтобы свести к минимуму загрязнение от вагинальной или цервикальной микрофлоры, которые более доступны. Поэтому соответствующие контроли имеют решающее значение в исследованиях микробиома эндометрия, чтобы дифференцировать фактическую микрофлору эндометрия от загрязнителей. Контроли должны включать отрицательные контроли, которые улавливают любое фоновое загрязнение во время обработки образцов, и положительные контроли, которые проверяют эффективность и чувствительность методов секвенирования и анализа. Поэтому на данный момент тестирование микробиома эндометрия не может использоваться в стандартных клинических условиях, но представляется важным к изучению, особенно при ведении пациентов с привычным невынашиванием, хроническим эндометритом, бесплодием, неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий.

Китайское исследование наблюдало за включенными в него пациентками с ПНБ в течение 14 месяцев после биопсии эндометрия [7]. Авторы смогли показать, что пациентки с увеличением *Ureplasma spp.* имели более высокий риск преждевременных родов и потери беременности, чем пациентки, у которых не было повышенного уровня уреоплазмы.

Вагинальный микробиоценоз

В оптимальном состоянии вагинальный микробиоценоз состоит из *Lactobacillus spp.*, которые вырабатывают молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины, и вместе образуют кислую среду, которая подавляет пролиферацию других видов бактерий [10]. Состав и стабильность вагинального микробиоценоза могут различаться у разных людей, не являются статичными и могут подвергаться сильным колебаниям, иногда ежедневным. Это связано с множеством факторов: незащищенный половой акт, гормональные изменения во время менструального цикла, беременность или некоторые лекарства, такие как антибиотики [11].

Вагинальный дисбиоз связан с несколькими неблагоприятными репродуктивными исходами, которые варьируются от идиопатического бесплодия и преждевременных родов, инфекций, передающихся половым путем, и даже гинекологических злокачественных новообразований [7].

При секвенировании 16S рПНК выделены пять основных видов: с доминированием *Lactobacillus crispatus* (CST I), с доминированием *Lactobacillus gasseri* (CST II), с доминированием *Lactobacillus iners* (CST III), с доминированием *Lactobacillus jensenii* (CST V) и с доминированием различных анаэробов (CST IV) [12]. Поскольку такая упрощенная классификация часто упрощает научный анализ, она была пересмотрена в 2020 году, снова на основе данных 16srRNA, дополнительно уточнив до 13 категорий. Только недавно на основе метагеномного секвенирования были введены 27 метагеномных CST [12]. Хотя эти классификации обеспечивают большую научную детализацию, они могут показаться ошеломляющими для заинтересованного клинициста. Чтобы глубже понять вагинальный микробиом, мы здесь сосредоточимся на пяти основных CST: CST I и CST II характеризуются высоким содержанием видов *Lactobacillus*, в частности *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus gasseri*. Эти лактобациллы вырабатывают молочную кислоту, создавая кислую среду, которая помогает поддерживать pH влагалища на уровне около 4,5, что подавляет

рост потенциальных патогенов. *Lactobacillus crispatus* вырабатывает больше всего молочной кислоты и поэтому имеет самый низкий pH влагалища из всех CST. Женщины с CST I или CST II часто считаются имеющими «здоровый» микробиом влагалища, поскольку вагинальная микробиота с преобладанием *Lactobacillus* связана с успешными (репродуктивными) исходами [12].

CST III отличается доминированием *Lactobacillus iners*, которая более изменчива по своей кислотопродуцирующей способности, чем другие виды *Lactobacillus*. *L. iners* имеет самую низкую способность к образованию молочной кислоты, поскольку она преобразует глюкозу только через пируват в L-лактат, а не в D-лактат, что приводит к более высокому pH, чем у женщин из других групп с преобладанием *Lactobacillus*. Хотя CST III является распространенным и не обязательно указывает на нездоровое состояние, его связывают с повышенным риском бактериального вагиноза (БВ) и других вагинальных инфекций.

CST IV представляет собой разнообразное микробное сообщество с повышенным содержанием анаэробных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessia vaginae*, *Prevotella spp.* и другие. Этот CST связан с более высоким риском БВ и других гинекологических заболеваний, таких как инфекции, передающиеся половым путем, и преждевременные роды. Переход от CST с преобладанием *Lactobacillus* к CST IV часто сопровождается повышением pH влагалища и нарушением тонкого баланса вагинальной экосистемы [12].

CST V характеризуется доминированием *Lactobacillus jensenii*. Он считается переходным состоянием между CST, в которых доминируют *Lactobacillus*, и CST IV. Значимость CST V с точки зрения результатов вагинального здоровья еще не полностью изучена, и необходимы дальнейшие исследования для выяснения его роли.

Используя световую микроскопию и бактериальную культуру, было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием (ПНБ) распространенность аэробного вагинита в пять раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [4]. В другом исследовании при использовании секвенирования 16S рРНК и здоровых лиц контрольной группы наблюдалась повышенная распространенность рода *Atopobium* у пациенток с ПНБ [7, 12]. *Atopobiaceae* — это семейство бактерий, которое включает вид *Fannyhessia vaginae*. Эта грамположительная коккобацилла может быть идентифицирована у более чем 80% пациенток с бактериальным вагинозом.

Исследование также отметило более высокую распространенность *Prevotella*, рода грамтрицательных анаэробных бактерий. Вместе с *Gardnerella vaginalis*, как *Fannyhessia vaginae*, так и *Prevotella* являются одними из наиболее часто встречающихся видов бактерий при бактериальном вагинозе, который связан с другими неблагоприятными исходами беременности. Более того, *Streptococcus*, разнообразный род грамположительных бактерий с видами, которые включают комменсальные и патогенные организмы, был обнаружен в большем количестве у пациенток с ПНБ. В исследованиях пациенток с ПНБ была описана повышенная распространенность *Pseudomonas* и *Proteobacteria* [13]. Отдельно было сообщено об уменьшении микробного богатства у пациенток с ПНБ. Интересно, что также наблюдалось повышенное обилие *Megasphaera* и *Sneathia sanguinegens*, бактерий, связанных с преждевременными родами и хориоамнионитом [14], что подтверждает идею о том, что дисбаланс в микробных сообществах может влиять на исходы беременности. В контрольной группе наблюдалась более высокая распространенность *Lactobacillus iners* (контролем были здоровые женщины с предыдущими живорождениями). Известно, что *Lactobacillus iners* более распространена среди женщин, которые рожали, что может объяснить эти различия и подчеркивает важность четко определенного контроля в исследованиях, посвященных ПНБ. Хотя многие из этих исследований указывают на более высокое разнообразие у пациенток с ПНБ, указывая на то, что измененная микробиота влагалища способствует ПНБ, не все исследования выявили различия между пациентками с ПНБ и контрольной группой [13, 14, 15, 16]. В исследовании, проведенном с наблюдением за пациентками во время последующей беременности, не было никакой разницы в процентном содержании *Lactobacillus* или разнообразии бактерий во влагалище между пациентками, у которых было живорождение, и теми, у кого произошел выкидыш. Однако взятие проб из шейки матки показало, что *Cutibacterium* и *Anaerobacillus* были значительно более распространены в шейках матки пациенток, у которых была зуплоидная потеря беременности, по сравнению с теми, у кого было живорождение. На сегодняшний день крупнейшее исследование микробиома влагалища и спонтанной потери беременности включало 93 потери беременности и обнаружило, что зуплоидная потеря беременности связана с дисбактериозом влагалища [17]. Выборка проводилась среди беременных женщин и была больше

сосредоточена на спорадических потерях, чем на ПНБ. Тем не менее, у включенных пациенток с ПНБ (≥ 3 потерь) не было выявлено никакой связи между потерями и дисбактериозом, что, возможно, указывает на то, что ПНБ не всегда представляет собой зуплоидную потерю беременности или что дисбактериоз является лишь одной из нескольких потенциальных причин невынашивания беременности в этой гетерогенной популяции пациенток — или просто на то, что настоящее исследование не имеет статистической мощности.

Подводя итог, эти результаты подчеркивают тонкую роль, которую микробиом играет в ПНБ. Некоторые бактериальные таксоны, включая *Fannyhessea vaginae*, *Prevotella* и *Streptococcus*, обнаруживаются в более высокой распространенности у пациентов с ПНБ, в то время как другие, такие как *Lactobacillus*, показывают неоднозначные результаты. Непоследовательные наблюдения в микробном разнообразии и распространенности в разных исследованиях также подчеркивают сложность этих ассоциаций и важность строгих диагностических критериев и методологии. Необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами, строгими критериями относительно дней отбора проб и продольными планами, чтобы полностью понять роль вагинального микробиома в ПНБ и выявить потенциальные терапевтические вмешательства на основе микробиома.

На фето-материнском интерфейсе в здоровом состоянии взаимодействие между бактериями и иммунными клетками включает три потенциальных механизма, которые способствуют поддержанию здорового баланса: во-первых, врожденные иммунные клетки и эпителиальные клетки продуцируют антимикробные пептиды, служащие барьерным защитным механизмом для защиты местной выстилки тканей от потенциальных инфекций [17]. Во-вторых, антиген-презентирующие клетки взаимодействуют с бактериями, вызывая иммунный ответ, характеризующийся активацией иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры матки (NK), и косвенным влиянием на Т-клетки. Этот иммунный ответ вызывает сдвиг в сторону иммунного профиля Th-2, тем самым поддерживая такие важные процессы, как имплантация, ангиогенез и ремоделирование спиральных артерий [18]. В-третьих, бактериальные метаболиты вызывают локализованный иммунный ответ, усиливая вышеупомянутые механизмы. Однако в контексте дисбактериоза, когда баланс бактерий нарушается,

эти механизмы становятся восприимчивыми к нарушениям. Нарушение локального барьера и эпителия делает его более уязвимым к повреждению. Это повреждение инициирует каскад сигнальных событий, которые достигают кульминации в измененном иммунном ответе, характеризующемся сдвигом в сторону ответа цитокинов Th1. Такой иммунный ответ может иметь далеко идущие последствия, влияя на ключевые процессы, такие как ангиогенез, ремоделирование спиральных артерий и функционирование NK-клеток матки, что в конечном итоге приводит к aberrантной имплантации и плацентации [17, 18, 19, 20].

Было даже продемонстрировано, что *L. crispatus* способен подавлять высвобождение IL-6 и IL-8 с использованием культуры эпителиальных клеток влагалища [21, 22]. Напротив, повышенное относительное обилие видов *Gardnerella* и *Ureaplasma* во влагалище, как это наблюдается при (рецидивирующей) потере беременности, было связано со сдвигом в сторону провоспалительного состояния [23]. При анализе цервикальных выделений, а также вагинальной микробиоты у женщин с потерями беременности по сравнению с женщинами, рожавшими в более поздние сроки, Grewal et al. показали, что у женщин с истощенным вагинальным микробиомом *Lactobacillus* и потерей беременности были повышены провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Это согласуется с результатами у женщин, перенесших цервикальный скрепж, где истощенный микробиом *Lactobacillus* также был связан с воспалением [22]. Измененный иммунный профиль также может быть обнаружен у женщин с ПНБ, проходящих скрининг на *Gardnerella vaginalis*: распространенность *Gardnerella vaginalis* и грамтрицательных анаэробов у пациенток с ПНБ с повышенным уровнем периферических NK-клеток (pNK) была значительно выше по сравнению с пациентками с нормальным уровнем pNK [24].

В совокупности эти результаты подчеркивают потенциал микробиоценоза репродуктивного тракта в формировании иммунных реакций во время беременности и возможную роль микробного дисбиоза в ПНБ через его влияние на иммунный баланс. Дальнейшие исследования интерфейса микробиом-иммунитет в контексте имплантации, плацентации могут дать ценную информацию для разработки терапевтических стратегий на основе микробиоты для восстановления иммунного баланса и улучшения результатов беременности [25, 26, 27].

Микробиом кишечника

Микробиоценоз кишечника человека включает ~100 триллионов микробных клеток, включая бактерии, вирусы, грибки и другие микроорганизмы, которые сосуществуют в нашем желудочно-кишечном тракте [28, 29]. В последние годы микробиом кишечника стал критически важным фактором, определяющим здоровье и болезни человека, учитывая его разнообразные роли в питании, иммунитете и метаболизме хозяина.

Сбалансированная микробиота кишечника, в отличие от микробиоты влагалища, часто характеризующейся высокой степенью разнообразия, ассоциируется с хорошим здоровьем. При отборе проб из микробиома кишечника для анализа чаще всего используют образец кала, ректальный мазок, биопсию слизистой оболочки или кишечную жидкость, которые представляют только часть желудочно-кишечного тракта [29].

Роль микробиома кишечника выходит за рамки его общепризнанного влияния на питание, иммунитет и метаболизм хозяина, поскольку он также сильно зависит от беременности. Интересно, что беременность не только вызывает композиционные и функциональные изменения в микробиоме кишечника, но и, как было показано, изменения в микробиоме кишечника связаны с исходами беременности [29, 30].

Особенности и динамика микробиоценоза кишечника во время беременности показали незначительные колебания, альфа-разнообразие микробиома кишечника уменьшалось по мере развития беременности (рис. 1, P-значение < 0,001). Микробные сообщества также различались между стадиями беременности (рис. 1, P-значение = 0,003). Преобладающими родами в кишечнике беременных женщин были *Bacteroides*, *Faecalibacterium* и *Prevotella*, каждый из которых демонстрировал различные закономерности изменений (рис. 1). Например, *Bacteroides* уменьшался от первого ко второму триместру, причем это снижение вышло на плато в течение третьего триместра. Напротив, *Prevotella* испытала существенное расширение на поздних стадиях беременности (рис. 1, q-значение < 0,25). Также наблюдалось увеличение межиндивидуальных различий по мере развития беременности (рис. 1, P-значение < 0,001). Однако, поскольку в публичных исследованиях микробиома часто отсутствуют всеобъемлющие мета-данные, включая подробную историю питания, основные механизмы, определяющие наблюдаемое расхождение микробиоты кишечника

во время беременности, остаются областью, требующей более глубокого изучения.

Микробиом кишечника беременных женщин различается в разных странах. Особый интерес представляет исследование Alemi et. al [12]. Для изучения географических различий в микробиоме кишечника беременных сравнили образцы из Китая и США, выбранные в качестве представителей незападных и западных популяций. Альфа-разнообразие было значительно выше во время беременности у китайских женщин по сравнению с их американскими коллегами (рис. 1, P-значение < 0,001). Кроме того, были обнаружены различные траектории в микробном составе двух стран. Например, обилие *Bacteroides* претерпело быстрое снижение у китайских женщин, начиная со второго триместра, в то время как это снижение было более постепенным у американок (рис. 1, h). Интересно, что в течение первого триместра различия в микробиоме кишечника между двумя популяциями были относительно минимальными (рис. 1, P-значение < 0,001). Китайские женщины показали повышенные уровни *Bifidobacterium*, *Blautia* и *Faecalibacterium* в своей микробиоте кишечника (рис. 1, h), что было связано с улучшением здоровья матери и благоприятными исходами для потомства [30, 31, 32]. Чтобы изучить функциональные различия, было спрогнозировано функциональное изобилие с помощью PICRUSt2, что позволило обнаружить, что такие пути, как биосинтез L-изолейцина и ферментация пирувата в изобутанол, были обогащены у китайских женщин (рис. 1, P-значение < 0,001). Несмотря на то, что динамические различия наблюдались между различными популяциями, необходимы дальнейшие анализы для выяснения роли конкретных микробов и метаболитов в здоровье матери.

В отличие от микробиома кишечника, альфа-разнообразие вагинального микробиома у здоровых беременных женщин было значительно ниже. Значительные различия наблюдались между каждым триместром (рис. 2, b, тест ANOSIM, значение P = 0,001). При переходе от первого ко второму триместру наблюдались значительные колебания относительной численности большинства видов бактерий, хотя эта тенденция демонстрировала замедление по мере дальнейшего развития беременности (рис. 2, c). Например, *Lactobacillus*, доминирующий род в микробиоте влагалища, увеличивался с первого триместра и оставался заметно высоким в относительной численности до родов. Напротив, *Shuttleworthia* показала значительное снижение с началом беременности (рис. 2, c, d, q-значение < 0,25).

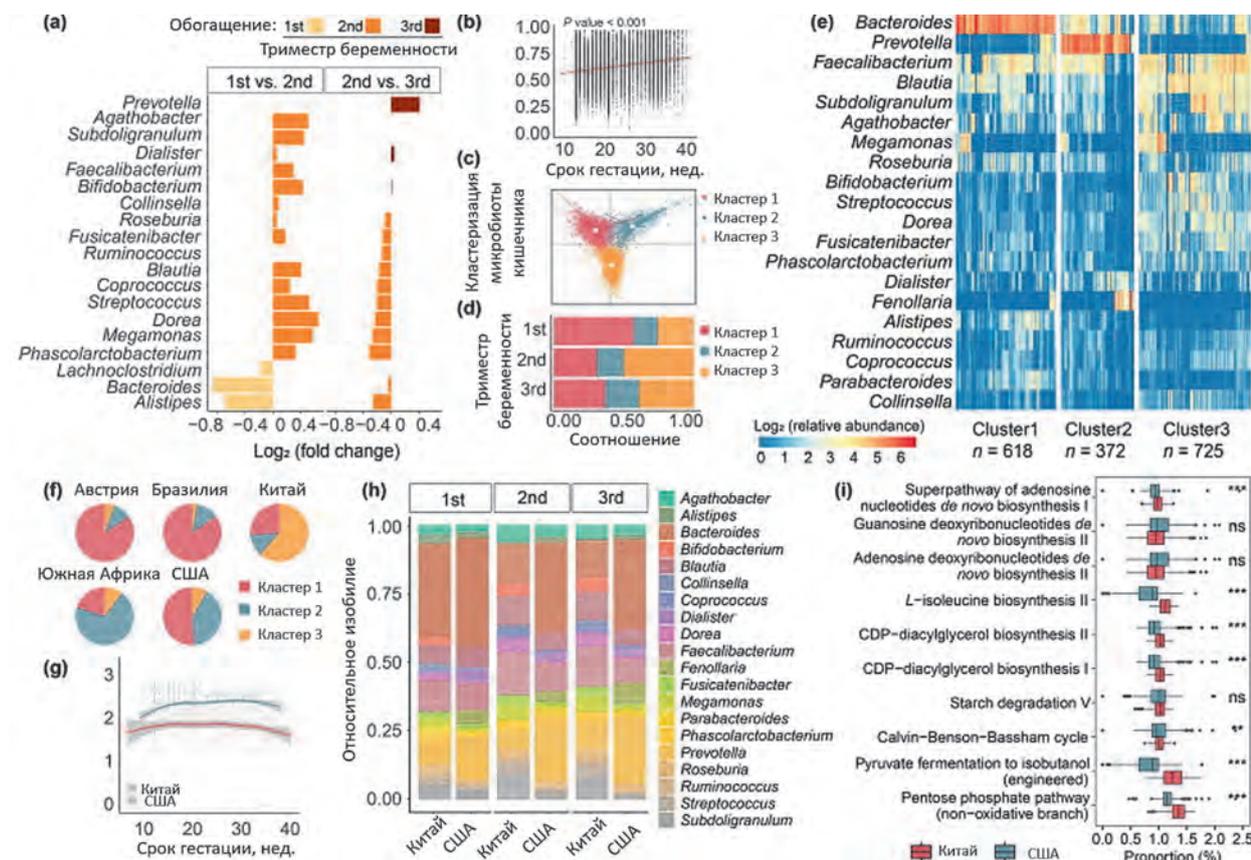


Рисунок 1. Микробиом кишечника беременных женщин различается в разных странах [17].
 (a). Кратность изменений 20 основных родов кишечника во время беременности. С помощью MaAsLin2 были идентифицированы существенно различающиеся бактерии. Показаны только 20 основных бактерий со значением $q < 0,25$ (b). Различия между популяциями в течение беременности (c). Три микробных кластера в кишечнике беременных женщин (d). Доля трех кластеров в разных триместрах (e). Относительное обилие 20 основных родов в трех кластерах. Относительное обилие было логарифмически преобразовано для лучшей иллюстрации (f). Доля трех кластеров в разных странах (g). Изменения альфа-разнообразия в течение беременности в Китае и США (h). Относительное обилие 20 основных родов в разных триместрах в Китае и США (i).
Figure 1. The gut microbiome of pregnant women [17]
 (a) Fold changes of top 20 gut genera during pregnancy. Only top 20 bacteria with q -value < 0.25 were shown. (b) Dissimilarity between populations across gestation. (c) Three microbial clusters in the gut of pregnant women. (d) Proportion of three clusters in different trimesters. (e) Relative abundance of top 20 genera in three clusters. Relative abundance was log transformed for better illustration. (f) Proportion of three clusters in different countries. (g) Alpha diversity changes across gestation in China and the USA. (h) Relative abundance of top 20 genera in different trimesters in China and the USA. (i) Top 10 significantly different pathways between China and the USA. ns, P-value > 0.05 ; *P-value < 0.05 , **P-value < 0.01 , ***P-value < 0.001 [17]

Кроме того, различные другие виды бактерий также колебались во время беременности, достигая пика численности на разных сроках беременности (рис. 2, с, d).

Представляют интерес результаты изучения микробиоценоза при гестационном сахарном диабете (ГСД), синдроме поликистозных яичников (СПЯ), преждевременных родах, своевременных родах. (рис.3, а). Так не было обнаружено существенных различий в альфа-разнообразии между здоровыми и пациентками с ГСД как в микробиоте полости рта, так и в микробиоте кишечника (рис. S5 а, b онлайн, двусторонний тест Вилкоксона, P-значение $> 0,05$).

Примечательно, что в кишечнике беременных женщин, страдающих ГСД, уровни *Bacteroides* были значительно выше. Кроме того, снижение численности *Bacteroides* течение беременности среди случаев ГСД было более постепенным по сравнению со здоровыми. Что касается микробиоты полости рта, уровни *Streptococcus* были значительно снижены у матерей с ГСД, в то время как *Corynebacterium* показали заметное увеличение. Интересно, что на разных участках тела определенные маркеры, такие как *Streptococcus* и *Faecalibacterium*, демонстрировали схожие тенденции, в то время как другие, такие как *Alistipes* и *Bacteroides*,

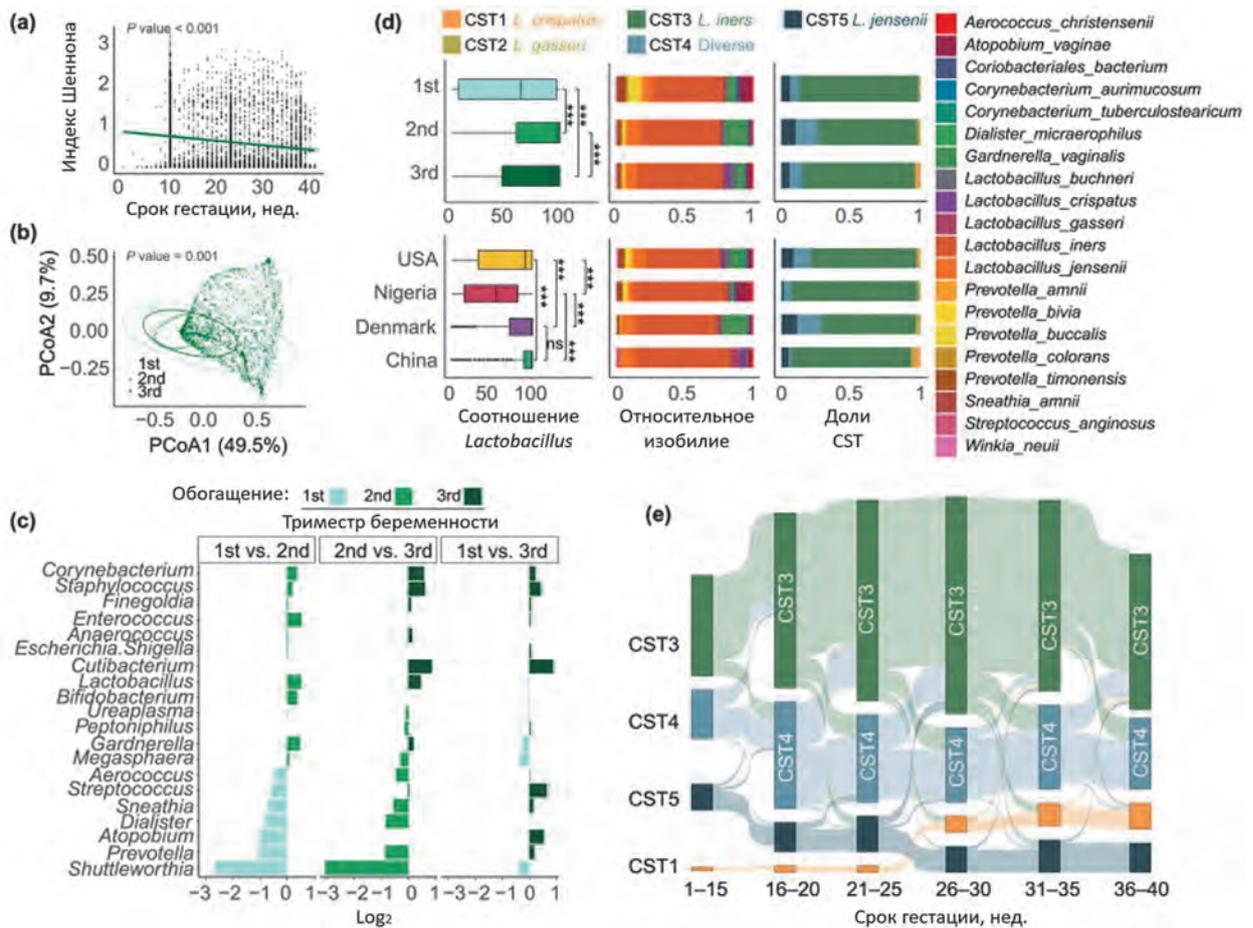


Рисунок 2. Изменения в микробиоме влагалища во время беременности [17].
(a) Изменения альфа-разнообразия в бактериальном сообществе влагалища в течение беременности (b). PCoA микробиоты влагалища в течение триместров (c). Кратные изменения 20 основных родов во влагалище во время беременности. Значительно отличающиеся бактерии были идентифицированы с помощью MaAsLin2. Показаны только 20 основных бактерий со значением $q < 0,25$ (d). Микробные характеристики влагалища в течение триместров и стран. Левая панель, соотношение *Lactobacillus*; средняя панель, относительное обилие 20 основных видов; правая панель, доля пяти CST (e). Переходы CST у отдельных лиц в течение беременности. P-значение $> 0,05$; * P-значение $< 0,05$, ** P-значение $< 0,01$, *** P-значение $< 0,001$. CST: тип состояния сообщества

Figure 2. Changes in the vaginal microbiome during pregnancy [17]
(a) Changes of alpha diversity in the vagina bacterial community across gestation.(b) PCoA of vagina microbiota across trimesters. (c) Fold changes of top 20 genera in the vagina during pregnancy. Significantly different bacteria were identified using MaAsLin2. Only top 20 bacteria with q -value < 0.25 were shown. (d) Microbial features in the vagina across trimesters and countries. The left panel, the ratio of *Lactobacillus*; the middle panel, relative abundance of top 20 species; the right panel, the proportion of five CSTs. (e) CST transitions within individuals over pregnancy. ns, P-value > 0.05 ; *P-value < 0.05 , **P-value < 0.01 , ***P-value < 0.001 . CST: community state type [17].

демонстрировали изменения в противоположных направлениях [17].

Фокусирование на маркерах кишечных бактерий *Bacteroides* и *Oscillibacter* показало более значимые ассоциации с СПЯ, в то время как *Subdoligranulum*, *Romboutsia* и *Fusicatenibacter* играли более важную роль в возникновении ГСД (рис. 5 d). В отличие от картины, наблюдаемой при ГСД, СПЯ показал значительно более низкое альфа-разнообразие, при этом сохраняя неразличимое бета-разнообразие в кишечнике, со значительным расширением *Bacteroides*.

Расхождение в микробных паттернах между ГСД и СПЯ показало, что данный микроб может иметь различные роли при различных заболеваниях [17].

В исследованиях обнаружены значительные различия в микробиоте влагалища на протяжении всего срока гестации при преждевременных родах. У матерей, родивших преждевременно, было выявлено заметное увеличение альфа-разнообразия в микробиоценозе влагалища, сопровождающееся значительным снижением *Lactobacillus* и значительным расширением *Prevotella*.

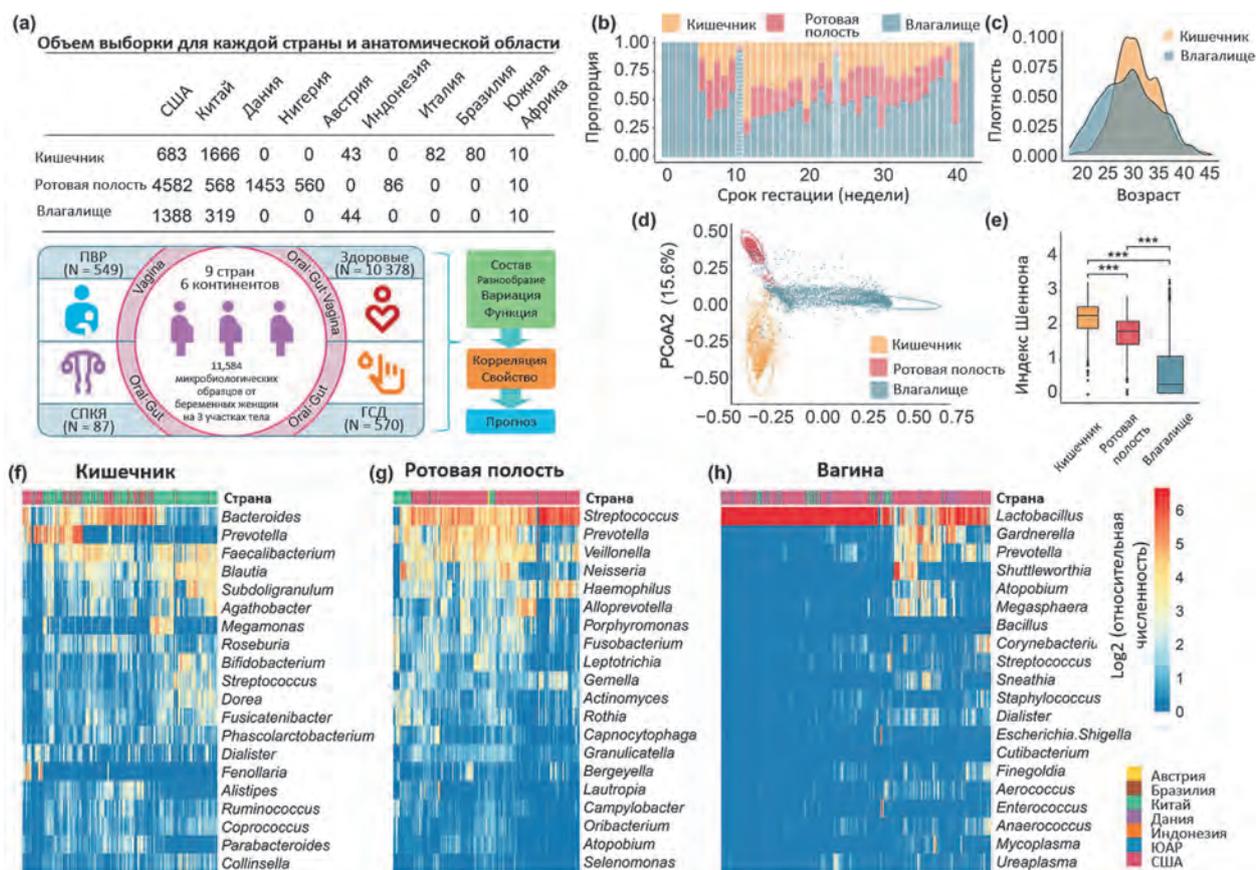


Рисунок 3. Обзор микробных характеристик в разных участках тела во время беременности [17].

(a). Обзор наборов данных, интегрированных в это исследование (b). Распределение выборки по неделям беременности (c). Распределение возраста матери в наборах данных. Отображаются только наборы данных с доступными метаданными (d). PCoA микробиоты из трех участков тела (e). Альфа-разнообразие микробного сообщества из трех участков тела (f–h). Относительное обилие 20 основных родов в кишечнике (f), полости рта (g) и влагалище (h). Относительное обилие было логарифмически преобразовано для лучшей иллюстрации. P-значение > 0,05, * P-значение < 0,05, ** P-значение < 0,01, *** P-значение < 0,001. ГСД: гестационный сахарный диабет; СПКЯ: синдром поликистозных яичников; ПВР: преждевременные роды [17].

Figure 3. Overview of microbial characteristics across different body sites during pregnancy [17]

(a) Overview of datasets integrated in this study. (b) Sample distribution across gestational weeks. (c) Distribution of maternal age in the datasets. Only the datasets with available metadata are displayed. (d) PCoA of microbiota from three body sites. (e) Alpha diversity of microbial community from three body sites. (f–h) Relative abundance of top 20 genera in the gut (f), oral cavity (g) and vagina (h). Relative abundance was log transformed for better illustration. ns, P-value > 0.05, * P-value < 0.05, ** P-value < 0.01, *** P-value < 0.001. GDM: gestational diabetes mellitus; PCOS: polycystic ovary syndrome; PTB: preterm birth [17].

При изучении микробных взаимодействий у пациенток с преждевременными и своевременными родами выявлены существенные различия. Так, например, *Lactobacillus* отрицательно коррелировали с большинством комменсалов при преждевременных родах, что сопровождалось значимым ростом *Prevotella* и *Sphingomonas* [17].

Таким образом, имплантация и рост эмбриона облегчаются материнской иммунной толерантностью, включающей существенные изменения в микробных сообществах, населяющих тело матери, а существенное влияние, оказываемое колебаниями женских гормонов во время беременности, выходит за рамки изолированных участков тела.

Учитывая критические роли и тесную связь между микробиотой репродуктивного тракта и результатами беременности, недавние исследования все больше фокусируются на микробиоме влагалища.

Обширные исследования связывают доминирование различных штаммов *Lactobacillus* с различными исходами беременности, при этом *L. crispatus* является наиболее благоприятным штаммом.

ГСД, СПЯ, преждевременные роды — эти состояния имеют первостепенное значение для женского репродуктивного здоровья, и имеют особенности вагинального микробиоценоза. Так повышенное присутствие кишечных *Bacteroides* как при ГСД, так и при СПЯ,

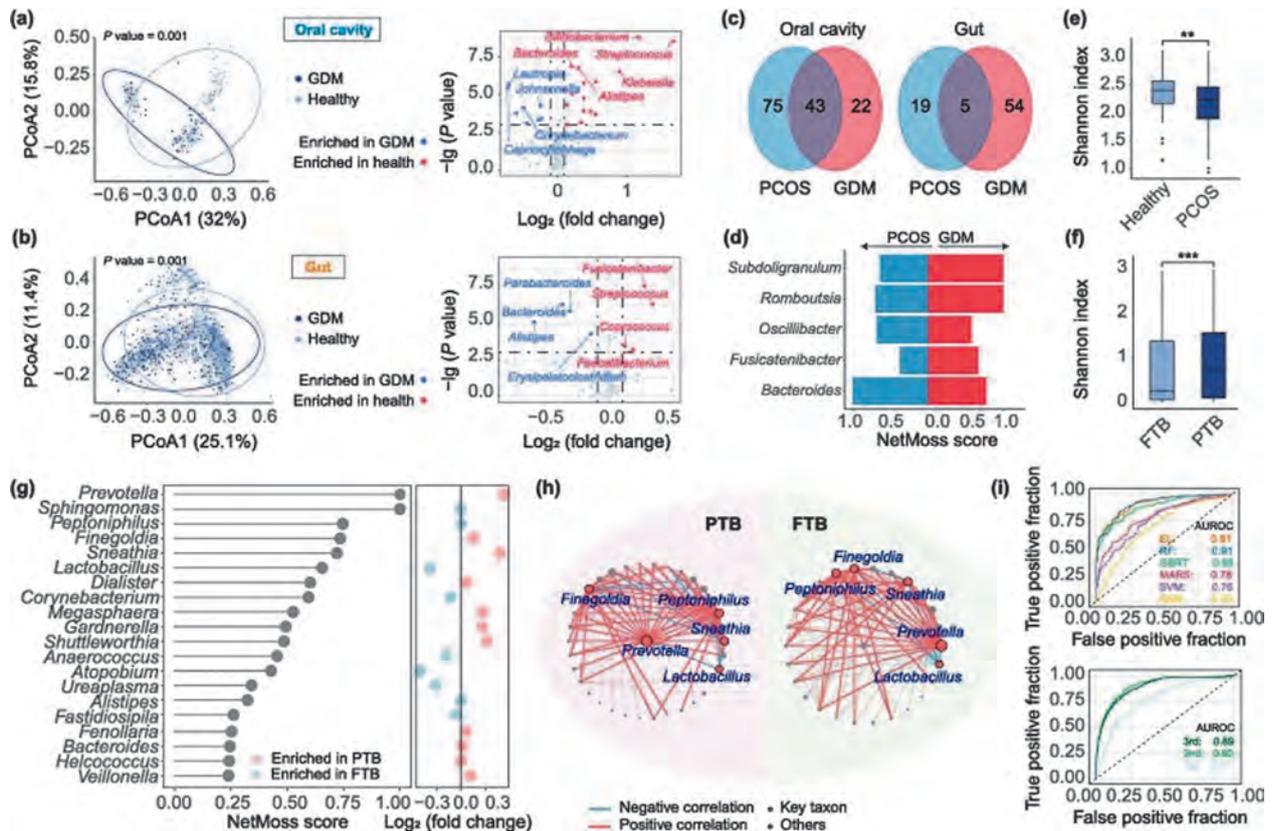


Рисунок 4. Изменения микробиома при различных осложнениях беременности [17]

(a, b) Изменение микробиоты полости рта (a) и кишечника (b) при ГСД. Левая панель, PCoA микробиоты между здоровыми и больными популяциями; правая панель, значимые бактерии с пороговым значением $P < 0,001$ и \log_2 (кратное изменение) $> 0,1$ или $< -0,1$. (c) Общие биомаркеры между СПЯ и ГСД в полости рта (слева) и кишечнике (справа). Биомаркеры были идентифицированы с помощью сетевого алгоритма NetMoss. (d) Оценка NetMoss общих маркеров в кишечнике. (e, f). Альфа-разнообразие для СПЯ (e) и PTB (f) по сравнению со здоровыми популяциями. (g) Оценка NetMoss и кратные изменения между популяциями PTB и FTB. (h) Микробные сети для PTB и FTB. (i) Прогностическая способность классификации PTB и FTB на основе различных алгоритмов или различных наборов данных. Верхняя панель, классификация, основанная на всех данных с использованием различных стратегий; нижняя панель, классификация, основанная на обучающих наборах данных из различных триместров с использованием ансамблевого обучения. ns, P-значение $> 0,05$; * P-значение $< 0,05$, ** P-значение $< 0,01$, *** P-значение $< 0,001$. EL: ансамблевое обучение; FTB: доношенные роды; GBRT: дерево регрессии с градиентным усилением; GDM: гестационный сахарный диабет; KNN: k-ближайшие соседи; MARS: многомерные адаптивные регрессионные сплайны; PCOS: синдром поликистозных яичников; PTB: преждевременные роды; RF: случайный лес; SVM: машина опорных векторов.

Figure 4. The deviation of microbiome in different pregnant complications [17]

(a, b) Variation of oral (a) and gut (b) microbiota in GDM. The left panel, PCoA of microbiota between healthy and diseased populations; the right panel, significant bacteria with a threshold of P-value < 0.001 and \log_2 (fold change) > 0.1 or < -0.1 . (c) Shared biomarkers between PCOS and GDM in oral cavity (left) and gut (right). The biomarkers were identified using a network-based algorithm NetMoss. (d) The NetMoss score of shared markers in the gut. (e, f). Alpha diversity for PCOS (e) and PTB (f) versus healthy populations. (g) The NetMoss score and fold changes between PTB and FTB populations. (h) Microbial networks for PTB and FTB. (i) Prediction power in the classification of PTB and FTB based on different algorithms or different datasets. The top panel, classification based on all data using different strategies; the bottom panel, classification based on training datasets from different trimesters using ensemble learning. ns, P-value > 0.05 ; *P-value < 0.05 , **P-value < 0.01 , ***P-value < 0.001 . EL: ensemble learning; FTB: full-term birth; GBRT: gradient boosting regression tree; GDM: gestational diabetes mellitus; KNN: k-nearest neighbors; MARS: multivariate adaptive regression splines; PCOS: polycystic ovary syndrome; PTB: preterm birth; RF: random forest; SVM: support vector machine.

игрют различную роль в двух расстройствах, подчеркивая необходимость персонализированных вмешательств, которые учитывают конкретный микробный контекст каждого осложнения. Недавнее исследование

связало штамм кишечных *Bacteroides* с СПЯ, выяснив его влияние на уровни желчных кислот и интерлейкина-22 [17]. Наблюдения из нашего масштабного набора данных вдохновляют на дальнейшее изучение того,

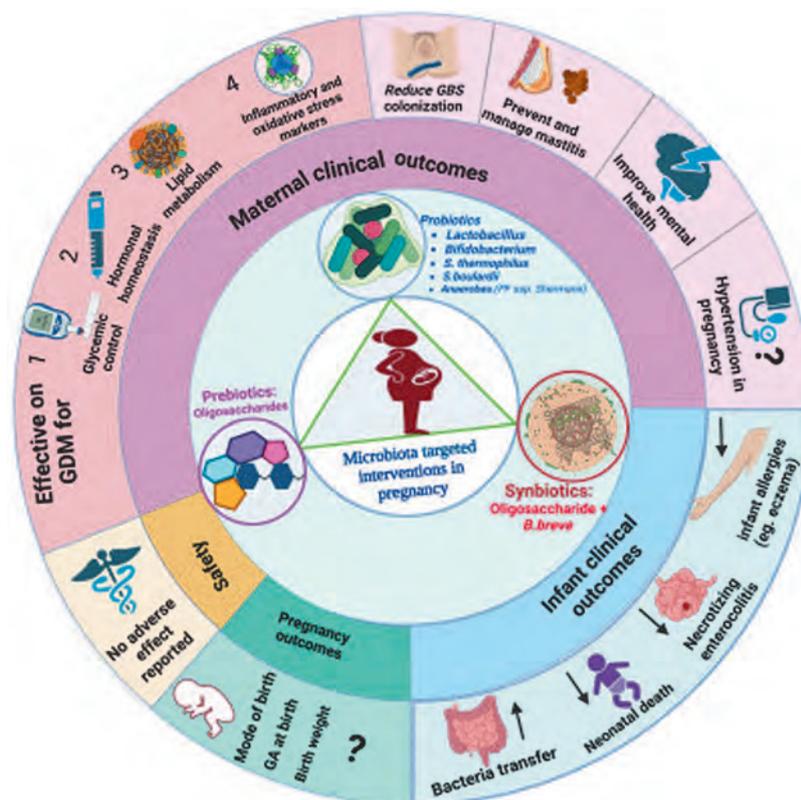


Рисунок 5. Распространенные вмешательства, направленные на микробиоту во время беременности и их влияние на различные категории результатов (клинические результаты для матери и ребенка, перенос микробиома, исходы беременности и безопасность) [33, 34, 35]

Figure 5. Common microbiota-targeted interventions during pregnancy and their impact on different outcome categories (maternal and infant clinical outcomes, microbiome transfer, pregnancy outcomes, and safety) [33, 34, 35]

влияют ли штаммы *Bacteroides* на ГСД в связи с СПЯ.

Наиболее часто используемыми вмешательствами, направленными на микробиоту во время беременности и лактации, были пробиотики родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Saccharomyces* и *Anaerobes*. На сегодня были исследованы пробиотики, пребиотики и синбиотики, и было обнаружено, что они демонстрируют значительную клиническую значимость в контроле гликемии у матери; метаболизме инсулина; окислительном стрессе; снижении воспалительных маркеров; лечении и профилактике лактационного мастита; облегчении симптомов тревоги; и ингибировании колонизации стрептококков группы В. В коммерчески доступных продуктах также присутствовали два рода полезных бактерий, а именно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В процессе генотипирования с помощью метода высокопроизводительного секвенирования, такого как метагеномный анализ, было выявлено, что бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляли большую часть состава в продуктах [33]. Аналогичным образом, во время

беременности пробиотики широко распространены среди других вмешательств, направленных на микробиоту, в состав которых входят эти два доминирующих рода полезных бактерий.

Микробиотические вмешательства очень полезны для контроля гликемии у матери, метаболизма инсулина и балансировки маркеров воспалительного и окислительного стресса при гестационном диабете. Хотя их точный механизм действия на контроль гликемии неясен, установлено, что слабовыраженное хроническое воспаление и снижение маркеров окислительного стресса связаны с замедленным развитием непереносимости глюкозы, гипергликемии и гиперинсулинемии. Штаммы пробиотических бактерий, такие как *Lactobacillus GG*, обладают противодиабетическим действием, снижая уровень гликированного гемоглобина в крови и улучшая толерантность к глюкозе. Пробиотики также модулируют бактерии, содержащие липополисахариды, которые могут индуцировать врожденный иммунитет у эукариот, тем самым уменьшая воспаление и окислительный стресс [36].

Более того, микробиотические вмешательства эффективно снижают частоту ректовагинальной колонизации стрептококками группы В, лактационного мастита, симптомов материнской тревожности и аллергических заболеваний у младенцев. Колонизация стрептококками группы В и профилактика мастита связаны с эффектом вмешательства на микробный баланс во всем организме. Важность этих вмешательств выходит за рамки снижения частоты СГБ и снижения интранатального приема антибиотиков, что является одной из распространенных причин дисбактериоза кишечника у младенцев. Вмешательства, нацеленные на микробиоту, в основном сочетание пробиотиков и пребиотиков, также производят высокие уровни нейротрансмиттеров, нейропептидов и нейротрофических факторов, происходящих из мозга, и улучшают функции центральной нервной системы. Тем не менее, не было выявлено никакой разницы в улучшении результатов беременности и контроле гипертонии, вызванной беременностью [37].

Для младенцев вмешательства, нацеленные на микробиоту, были эффективны в ремоделировании микробиома кишечника, профилактике аллергии, включая экзему и атопический дерматит, профилактике некротизирующего энтероколита и снижении неонатальной смертности (рис. 5). Однако обзоры влияния вмешательств, нацеленных на микробиоту, на контроль гипертонии и влияние на исходы беременности, такие как профилактика преждевременных родов, не показали никакой разницы. Назначение беременным пробиотиков, пребиотиков или синбиотиков было безопасным как для матерей, так и для их младенцев. Планируются дальнейшие рандомизированные клинические исследования по влиянию микробиоты во время беременности и лактации на симптомы материнской депрессии, исходы беременности, а также профилактику и лечение преэклампсии [38, 39, 40, 41, 42, 43].

Заключение

Анализ литературы показал, что микробиомный состав динамичен и подвержен влиянию ряда факторов. Лишь существуя в нормальных симбиотических взаимоотношениях организм-микробиом, возможно поддержание гомеостаза. Нерушимость этой диады доказана рядом исследований, и любое смещение баланса в этой системе приводит к росту условно-патогенной флоры, что, в свою очередь, запускает каскад иммунологических, физиологических нарушений. Все больше данных свидетельствует о том, что дисбиоз связан с различными неблагоприятными исходами беременности, такими как повышенный риск послеабортной инфекции, ранний и поздний выкидыш, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, ГСД.

Полное понимание обширного материнского микробиома и его адаптации на протяжении беременности остается неполным. Для всестороннего изучения динамики микробиома во время беременности в различных группах населения и на разных стадиях беременности необходимо собрать более обширные данные, чтобы выявить универсальные показатели здоровья матери для всестороннего понимания их влияния на репродуктивное здоровье. Эти знания имеют потенциал для повышения точности диагностики, разработки целевых вмешательств и снижения риска перинатальных осложнений.

Подробное изучение микробиоты беременных и родильниц, процесса передачи микроорганизмов от матери к ребенку даст нам возможность выявления предикторов патологических процессов в периоде беременности, раннем и позднем послеродовом периоде, периоде новорожденности, а также послужит субстратом для выявления групп риска и создания алгоритмов обследования, предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений у беременных, родильниц и новорожденных.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data supporting the conclusions of this study are available from the contact author upon reasonable request.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 9 от 2 ноября 2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Данькова И.В., Дерябина Е.Г., Маликова М.А. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; Данькова И.В., Дерябина Е.Г. — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: the conducted study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Ural Research Institute for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 9 dated November 2, 2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova — development of the concept and design of the study; Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina, Maria A. Malikova — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting the manuscript; Irina V. Dankova, Elena G. Deryabina — critical revision of the manuscript draft and formation of its final version. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying appropriate scrutiny and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wiedrick J, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nat Metab.* 2021; 3(2):274-286. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00348-0>
2. Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: From pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72:772-86. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>
3. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whitley A, Dodds J, Thangaratinam S, McCourt C, Prosdociami EM, Wade WG, de Tejada BM, Zamora J, Khan K, Millar M. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG.* 2020;127(2):275-284. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15675>
4. Eckermann HA, Meijer J, Cozijmans K, Lahti L, de Weerth C. Daily skin-to-skin contact alters microbiota development in healthy full-term infants. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2295403. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295403>
5. Карахалис Л. Ю., Иванцов Н. С. Влияние влагалищной микрофлоры на течение беременности и роды. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27(6):30-43. [Karahalis, L. Yu., Ivantsiv N. S. The influence of vaginal microbiota on the course of pregnancy and childbirth / *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(6):30-43. (In Russ).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44296063>
6. Гаврилова Л. И., Билимова С. И., Чистякова Г. Н. Спектр микроорганизмов, выделенных из плаценты матери и организма новорожденного ребенка. Научная дискуссия: вопросы медицины. — 2016;1(32):97-101. [Gavrilova L. I., Bilimova S. I., Chistyakova G. N. Spectrum of microorganisms isolated from the mother's placenta and the newborn's body. *Scientific discussion: issues of medicine.* — 2016;1(32):97-101 (In Russ).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25311009>
7. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(4):e0018121. DOI: <https://doi.org/10.1128/mmlr.00181-21>
8. Михельсон А. А., Телякова М. И., Лазукина М. В. Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения. *Гинекология.* 2023;25 (3):348-352. [Mikhelson A. A., Telyakova M. I., Lazukina M. V. Characteristics of the uterine microbiome in women with a uterine scar defect after cesarean section. *Gynecology.* 2023;25 (3): (In Russ).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54685780>
9. Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, Palini S, Buccheri M, Primiterra M, Sciannamè N, Faioli R, Maglione A, Baldini GM, Baldini D, Paziienza V. The Impact of the Female Genital Microbiota on the Outcome of Assisted Reproduction Treatments. *Microorganisms.* 2023;11(6):1443. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>
10. Бусоргина, М. О., Оппедизано Д. Л. Влияние микрофлоры влагалища на течение беременности. *Forcipe.* 2023;6 (2): 97. [Busorgina, M. O., Oppedizano D. L. The influence of vaginal microbiota on the course of pregnancy. *Forcipe.* 2023; 6(2):97 (In Russ).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=65586015>
11. Браславская Е.П., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А. Функциональные нарушения и особенности микрофлоры кишечника при рецидивирующем течении глубокого эндометриоза. *Вестник охраны материнства и младенчества.* 2024;1(2):12-14. [Braslavskaya E.P., Melkozerova O.A., Mikhelson A.A. Functional disorders

- and features of intestinal microbiota in recurrent deep endometriosis. *Bulletin of Maternity and Infancy Protection*. 2024; 1(2):12-14. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=74512605>
12. Alemu BK, Wu L, Azeze GG, Lau SL, Wang Y, Wang CC. Microbiota-targeted interventions and clinical implications for maternal-offspring health: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials. *J Glob Health*. 2024 Sep 13;14:04177. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04177>
 13. Билимова, С.И., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Комплексная оценка вагинальной микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени Уральский медицинский журнал. 2010;5(70):135-138. [Bilimova, S.I., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Comprehensive assessment of vaginal microbiota by real-time PCR. *Ural Medical Journal*. 2010;5(70):135-138. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15256249>
 14. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(7):1461. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>
 15. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez Monfort M., Bahceci M., Barrionuevo M.J., Taguchi S., Puente E., Dimattina E., Lim M.W., Meneghini G., Aubuchon M., Leondires M., Izquierdo A., Perez-Olgiati M., Chavez A., Seethram K., Bau D., Gomez C., Valbuena D., Vilella F., Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients *Microbiome*. 2022; 10(1), 10.1186/s40168-021-01184-w <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104251>
 16. Устюжанин А.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Смирнова Т.Г. Результаты микробиологического исследования отделяемого влагалища у беременных женщин с миомой матки. XXXIX международные научные чтения (памяти А.Е. Коварского): сборник статей Международной научно-практической конференции, Москва, 02 декабря 2018 года. — Москва: ООО "Европейский фонд инновационного развития", 2018:103-106. [Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Smirnova T.G. Results of microbiological examination of vaginal discharge in pregnant women with uterine fibroids. XXXIX International Scientific Readings (in memory of A. E. Kovarsky): collection of articles from the International Scientific and Practical Conference, Moscow, December 2, 2018. — Moscow: European Fund for Innovation Development LLC, 2018:103-106. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36594629>
 17. Xiao L, Zhou T, Zuo Z, Sun N, Zhao F. Spatiotemporal patterns of the pregnancy microbiome and links to reproductive disorders. *Sci Bull (Beijing)*. 2024; 69(9):1275-1285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.02.001>
 18. Червинец Ю. В., Червинец В. М., Стольникова И. И., Досова С. Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности. Тверской медицинский журнал. 2021; 2:33-43. [Chervinets Yu. V., Chervinets V. M., Stolnikova I. I., Dosova S. Yu. Features of the vaginal microbiota in habitual miscarriage. *Tver Medical Journal*. 2021; 2:33-43. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44909808>
 19. Винникова, С. В., Тщочоева Л. Ш. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью. *Global Reproduction*. 2021;1: 51-56. [Vinnikova, S. V., Tsetchoeva L. Sh. Features of the state of the vaginal microbiota in women with non-developing pregnancy. *Global Reproduction*. 2021;1:51-56. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44840731>
 20. Dube R, Kar SS. Genital Microbiota and Outcome of Assisted Reproductive Treatment-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1867. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12111867>
 21. Shi et al., Xiao L, Zhou T, Zuo Z, Sun N, Zhao F. Spatiotemporal patterns of the pregnancy microbiome and links to reproductive disorders. *Sci Bull (Beijing)*. 2024;69(9):1275-1285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.02.001>
 22. Peuranpaa P., Holster T., Saqib S., Kalliala I., Tiitinen A., Salonen A, Hautamaki H. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: a nested case-control study *Reprod. Biomed. Online*. 2022; 45:1021-1031. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.008>
 23. Petricevic L, Rosicky I, Kiss H, Janjic N, Kaufmann U, Holzer I, Farr A. Effect of vaginal probiotics containing *Lactobacillus casei rhamnosus (Lcr regenerans)* on vaginal dysbiotic microbiota and pregnancy outcome, prospective, randomized study. *Sci Rep*. 2023;13(1):7129. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34275-9>
 24. Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Arasoo VJT, Palanisamy UD, Ramadas A. Diet Gut Microbiota Axis in Pregnancy: A Systematic Review of Recent Evidence. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(1):203-214. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00453-4>
 25. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, Fransson E, Brusselaers N. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7926. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9>
 26. Каганова М.А. Спиридонова Н.В. Девятова О.О. Влияние микробиоты мочевыводящих путей но преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности *Практическая медицина*. 2020; 8 (2):35-41. [Kaganova M.A. Spiridonova N.V., Devyatova O.O. The influence of urinary tract microbiota on premature rupture of membranes in full-term pregnancy. *Practical Medicine*. 2020;8(2):35-41.(InRuss.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43057417>
 27. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Маханек А.А., Ремизова И.И. Результаты микробиологического исследования проб мочи беременных женщин, госпитализированных в 2022 г Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, В.Г. Акимкина. — Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022: 274-275. [Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Makhanek A.A., Remizova I.I. Results of microbiological examination of urine samples of pregnant women hospitalized in 2022. Proceedings of the XII Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists, Moscow, October 26–28, 2022 / Edited by A.Yu. Popova, V.G. Akimkin. — Moscow: Federal Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2022:274–275. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50095643>
 28. Mokkala K, Paulin N, Houttu N, Koivuniemi E, Pellonperä O, Khan S, Pietilä S, Tertti K, Elo LL, Laitinen K. Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. 2021;70(2):309-318. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321643>
 29. Siena M, Laterza L, Matteo MV, Mignini I, Schepis T, Rizzatti G, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Gasbarrini A. Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy. *Microorganisms*. 2021;9(3):473. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030473>

30. Feng T, Liu Y. Microorganisms in the reproductive system and probiotic's regulatory effects on reproductive health. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 20:1541-1553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.03.017>
31. Giannella L, Grelloni C, Quintili D, Fiorelli A, Montironi R, Alia S, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Vignini A, Ciavattini A. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 12;12(2):463. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>
32. Huang C, Gin C, Fettweis J, Foxman B, Gelaye B, MacIntyre DA, Subramaniam A, Fraser W, Tabatabaei N, Callahan B. Meta-analysis reveals the vaginal microbiome is a better predictor of earlier than later preterm birth. *BMC Biol*. 2023;21(1):199. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12915-023-01702-2>
33. Yao Y, Cai X, Chen C, Fang H, Zhao Y, Fei W, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years. *Front Pharmacol*. 2020; 11:643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00643>
34. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. *Microorganisms*. 2020;8(12):1996. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121996>
35. Ding Q, Hu Y, Fu Y, Qian L. Systematic review and meta-analysis of the correlation between intestinal flora and gestational diabetes mellitus. *Ann Palliat Med*. 2021;10(9):9752-9764. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-2061>
36. Li X, Zhang L, He Y, Zhang D, Zhang S. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomol Biomed*. 2024;24(5):1092-1104. DOI: <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10377>
37. Шмакова Н. А., Чистякова Г. Н., Кононова И. Н., Ремизова И. И. Особенности цервико-вагинального микробиоценоза с определением видового состава лактобактерий у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Лечение и профилактика. 2020. Т. 10, № 3. С. 30-35. [Shmakova N. A., Chistyakova G. N., Kononova I. N., Remizova I. I. Features of cervicovaginal microbiocenosis with determination of species composition of lactobacilli in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Treatment and prevention. 2020;10 (3):30-35. (In Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44151924>
38. Stupak A, Kwaśniewski W. Evaluating Current Molecular Techniques and Evidence in Assessing Microbiome in Placenta-Related Health and Disorders in Pregnancy. *Biomolecules*. 2023;13(6):911. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13060911>
39. Zhao F, Hu X, Ying C. Advances in Research on the Relationship between Vaginal Microbiota and Adverse Pregnancy Outcomes and Gynecological Diseases. *Microorganisms*. 2023;11(4):991. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040991>
40. Yang M, Wang M, Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(5):1815-1823 <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07393-6>
41. Patro JN, Ramachandran P, Lewis JL, Mammel MK, Barnaba T, Pfeiler EA, et al. Development and utility of the FDA 'GutProbe' DNA microarray for identification, genotyping and metagenomic analysis of commercially available probiotics. *J Appl Microbiol*. 2015;118:1478-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12795>
42. Alexander C, Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res*. 2001;7:167-202. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581570/>
43. Pérez-Castillo I.M., Fernández-Castillo R., Lasserrot-Cuadrado A., Gallo-Vallejo J.L., Rojas-Carvajal A.M., Aguilar-Cordero M.J. Reporting of perinatal outcomes in probiotic randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13:256. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010256>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Данькова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сохранения репродуктивной функции женщин, врач акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Тел.: (343) 371-08-78, +79122877465

Irina V. Dankova — obstetrician-gynecologist, researcher of the Scientific Department of Reproductive Function Preservation, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: ivdankova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-4722>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: (343) 371-08-78, +79122877465

Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Маликова Мария Александровна — врач-ординатор акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: malikovamaria2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6853-7950>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Elena G. Deryabina — MD, PhD, Leading researcher of the Department of Antenatal Fetal Protection, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Maria A. Malikova — resident obstetrician-gynecologist, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: malikovamaria2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6853-7950>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Обзор

Изменения микробиома у женщин с гестационным сахарным диабетом (обзор литературы)

О.В. Гайфуллина, Е.Г. Дерябина, О.А. Мелкозерова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это распространенное заболевание, которое в последнее время привлекает особое внимание из-за нежелательных последствий для здоровья как женщин, так и их детей. Применяются новые подходы для разработки стратегий, которые предотвращают ГСД и его последствия. Один из таких подходов заключается в оценке изменений микробиома.

Цель. Обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты матери с ГСД и обсуждение возможности управления ГСД с использованием микробиома.

Материалы и методы. Был проведен обширный обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на декабрь 2024 года с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты. В этом обзоре суммированы основные данные о влиянии состава и разнообразия микробиоты на возникновение и развитие ГСД. Хотя были некоторые несоответствия среди результатов, была замечена картина значительных изменений в кишечном, оральном, вагинальном микробиоме женщин с ГСД. В частности, обилие определенных кишечных бактерий связано с повышенным риском развития ГСД, в то время как другие изменения в микробиоме могут быть связаны с улучшением чувствительности к инсулину. Кроме того, изменения в микробиоте кишечника могут влиять на контроль уровня глюкозы в крови с помощью различных механизмов, включая выработку короткоцепочечных жирных кислот, активацию воспалительных путей и метаболизм витаминов группы В.

Заключение. Существует четкая корреляция между ГСД и микробными сообществами, где определенные закономерности изменений микробиома наблюдались в желудочно-кишечном и репродуктивном трактах беременных женщин. Эти результаты, хотя и имеют некоторые ограничения, являются многообещающими и обнадеживающими для разработки стратегий, нацеленных на модуляцию микробиома человека, с целью разработки новых терапевтических планов для лечения или профилактики ГСД с использованием пробиотиков и парабиотиков следующего поколения. Будущие исследования должны оценить результаты и эффективность таких терапевтических методов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; микробиом; микробиота

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гайфуллина О.В., Дерябина Е.Г., Мелкозерова О.А. Изменения микробиома у женщин с гестационным сахарным диабетом (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 42–52. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-42-52>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Гайфуллина Ольга Васильевна — ординатор

Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия). E-mail: gaifullinaolga.vasilovna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7193-2968>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024
© Гайфуллина О.В., Дерябина Е.Г., Мелкозерова О.А., 2024

Review

Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus (literature review)

Olga V. Gaifullina, Elena G. Deryabina, Oksana A. Melkozerova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a common disorder that is getting a special attention recently due to the unwanted outcomes that it leaves on the health of both the women and their offspring. New approaches are being applied in order to develop strategies that prevent GDM and its consequences on the metabolic and physiological state. One of the factors that have been thought to be involved in the pathology behind this disorder is the microbiome.

Objective: to determine the current evidence regarding the association of the maternal microbiota composition with gestational diabetes mellitus and to discuss the possibility of the management of GDM using the microbiome.

Material and methods. An extensive literature review was conducted using the MEDLINE database (PubMed) using keywords and filter: randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Research results. This review summarizes the main data on the influence of microbiota composition and diversity on the occurrence and development of GDM. Although there were some inconsistencies among the results, a pattern of significant changes in the gut, oral, and vaginal microbiome of women with GDM was observed. It was found that the composition and diversity of gut microbiota were significantly associated with the occurrence and development of GDM. Specifically, the abundance of certain gut bacteria is associated with an increased risk of GDM, while other changes in the microbiome may be associated with improved insulin sensitivity. In addition, alterations in the gut microbiota may affect blood glucose control through a variety of mechanisms, including the production of short-chain fatty acids, activation of inflammatory pathways, and metabolism of the B vitamin group.

Conclusion. We concluded a clear existing correlation between GDM and the microbial communities, where specific patterns of alterations in the microbiome was observed in the gut, oral and vaginal tracts of the pregnant women. These findings, although having some limitations, are promising and encouraging to develop strategies that target the human microbiome in order to develop novel therapeutic plans to treat or prevent GDM using next generation probiotics and parabiotics. Future studies should assess the outcomes and the efficacy of such therapeutic methods.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus; microbiota, microbiome.

FOR CITATION: Gaifullina O.V., Deryabina E.G., Melkozerova O.A. Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus (literature

review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3):42–52. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-42-52> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Olga V. Gaifullina — resident, "Urals Scientific Research Institute for

Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 1; e-mail: gaifullina-olga.vasilovna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7193-2968>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности [1-6]. В последнее время особое внимание уделяется оценке роли микробиоты в возникновении заболевания и для достижения наилучших результатов его лечения [7,8].

Под микробиотой понимают совокупность микроорганизмов, которые находятся на слизистых поверхностях и коже в симбиотическом взаимодействии. Например, в кишечнике обитает около 100 триллионов бактерий, архей, вирусов и эукариотических микробов, которые колонизируют в основном дистальный отдел толстой кишки [9]. Вагинальная, оральная, респираторная и маточная микробиота также являются основными компонентами слизистых поверхностей [10].

Считается, что человеческий микробиом вносит вклад в различные физиологические и патологические механизмы. Иммуномодуляция хозяина, защита от патогенных бактерий путем предотвращения их прикрепления к слизистым поверхностям, пищеварение, метаболизм, производство и извлечение питательных веществ и витаминов для поглощения эпителиальными клетками — вот некоторые из предполагаемых функций человеческого кишечного микробиома [1, 6, 7, 10, 11].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению связи микробных сообществ женского организма с развитием ГСД. Было отмечено, что во время беременности микробиом претерпевает некоторые изменения, особенно в желудочно-кишечном, и урогенитальном трактах [12, 13]. Это порождает множество вопросов относительно связи между ГСД и микробиотой, возможности разработки стратегий управления для профилактики или лечения ГСД с использованием подходов, модулирующих человеческий микробиом.

Исследования пришли к выводу о связи между человеческим микробиомом и различными патологиями, такими как метаболический синдром и его компоненты, включая

ожирение, гипергликемию и резистентность к инсулину [14, 15]. Были предложены различные интерпретации роли микробиоты в механизмах, лежащих в основе этих патологий. Например, считается, что микробиота вызывает ожирение посредством ферментации пищевых волокон и вызывая перепроизводство короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [16]. Кроме того, считается, что измененный микробиом вызывает резистентность к инсулину посредством формирования слабовоспаленного воспаления, инициированного липополисахаридами (ЛПС), которые заметно увеличиваются у пациентов, потребляющих пищу с высоким содержанием жиров [1].

Целью этого обзора явилось обобщение современных научных представлений о связи состава микробиоты матери с ГСД и обсуждение возможности управления ГСД с использованием микробиома.

Материалы и методы

Был проведен обширный обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на ноябрь 2024 года с использованием ключевых слов: «гестационный сахарный диабет», «микробиом», «микробиота» и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор. Дополнительные ресурсы были определены с использованием списков литературы полученных статей.

Микробиом у женщин с ГСД

Симбиотическая микрофлора человека и продукты ее жизнедеятельности, участвуют в защите организма от патогенов, поддержании иммунитета, обеспечивают производство важных компонентов питания [6]. Вместе со всеми системами организма микробиом претерпевает изменения во время беременности. Хотя до сих пор не совсем ясно, являются ли эти изменения нормальным следствием физиологических реакций, происходящих во время беременности, или независимым проявлением, которое играет свою собственную роль в содействии физиологическому состоянию, похоже, что микробные сообщества проявляют уникальную модель во время

гестационного периода. В настоящее время известно, что нарушения микробиома могут приводить к развитию сахарного диабета, и обнаружены прямые взаимосвязи между представителями кишечного микробиоценоза и уровнем инсулина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (Таблица 1) [7]. В нашем исследовании мы в основном фокусируемся на изменениях микробиома при ГСД, где было обнаружено, что он проявляет специфическую сигнатуру в случаях ГСД по сравнению с нормальными группами.

Как правило, изменение микробиома связано с гормональными, иммунологическими и метаболическими изменениями [17]. Эти изменения выражаются в сдвиге в микробном составе, проявляющемся в изменении α - и β -разнообразия, которые измеряют в качественном и количественном соотношении представителей микробиома в одном и том же образце и среди различных сообществ соответственно [18].

Качественное и количественное изменение микробного состава последовательно приводит к функциональным изменениям в организме. Sheng Ma с соавторами [19] приводят патогенетические механизмы взаимодействия

экзогенных факторов в аспекте развития ГСД (Рисунок 1). Продемонстрированы данные о том, что кишечная микробиота оказывает множественное регулирующее воздействие на ГСД, в частности, вырабатываемые ею метаболиты вызывают резистентность к инсулину, инициируя воспалительную реакцию.

Следует отметить, что ГСД может оставлять определенные следы в микробиоме женщины, где продольные исследования показали, что микробиом остается измененным даже в течение нескольких месяцев после родов [20].

Микробиом кишечника у женщин с ГСД

Во многих исследованиях было продемонстрировано изменение микробиома кишечника во время беременности в сторону сообществ, вырабатывающих энергию и способствующих росту плода, таких как *Bacillota* или типы *Pseudomonadota* и *Actinomycetota*, которые оказывают провоспалительное действие, обеспечивая защиту от инфекций [11, 21, 22].

В микробиоме кишечника женщин с ГСД наблюдались значительные изменения в филумах *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota*,

Таблица 1. Виды микроорганизмов и их влияние на метаболические переменные при ГСД.
Table 1. Types of microorganisms and their effect on metabolic variables in gestational diabetes mellitus.

Наименование токсонимической единицы Микроорганизм	Метаболический результат						Влияние на организм
	Глюкоза крови	Ожирение	Гликированный гемоглобин	Противовоспалительные цитокины	Инсулин	Триглицериды	
<i>Prevotellaceae</i>	↑		↑				Нарушение проницаемости кишечной слизистой
<i>Pseudomonadota</i>	↑	↑		↑		↑	Защита от инфекционных агентов
<i>Actinomycetota</i>	↑			↑			Защита от инфекционных агентов
<i>Faecalibacterium</i>	↑↓	↓		↓		↑	Синтез бутирата, энтеропро- тективный эффект
<i>Bacteroidaceae</i>			↑				Гидролиз углеводов, синтез ацетата и пропионата
<i>Blautia</i>	↑		↑				Продукция ацетата
<i>Akkermansia</i>					↑		Деградация молекул муцина
<i>Collinsella</i>					↑		Ферментация углеводов

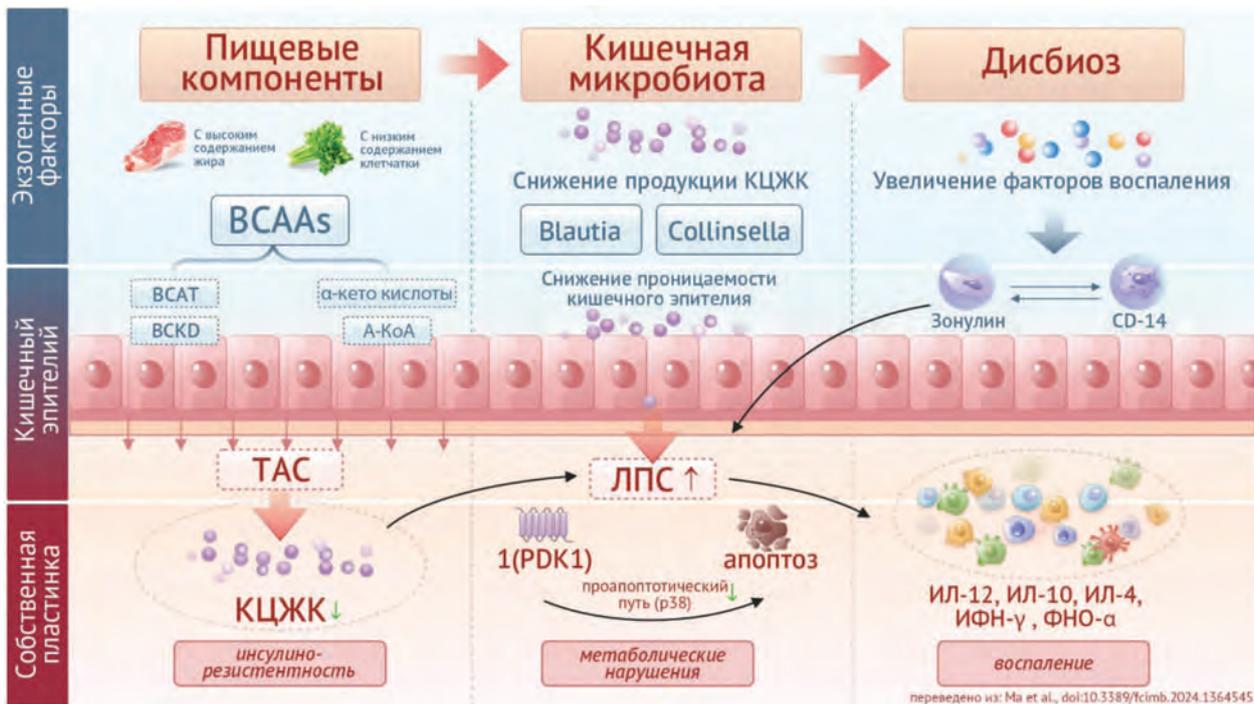


Рисунок 1. Влияние пищевых компонентов на микробиоту кишечника, липидный обмен и чувствительность к инсулину: наглядная модель патогенеза гестационного сахарного диабета [19]

BCAAs — BranchedChainAminoAcids, короткоцепочечные аминокислоты; BCAT — Branched-ChainAminotransferase, короткоцепочечная аминотрансфераза; BCKD — Branched-Chain α-KetoAcidDehydrogenase, дегидрогеназа короткоцепочечной α-кето кислоты; А-КоА — альфа кофермент А; ТАС — total antioxidant capacity, общая антиоксидантная способность; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС — липополисахариды; 1(PDK1) — 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1; ИЛ-12(10,14) — интерлейкины; ФНО — фактор некроза опухоли, ИФН — интерферон.

Figure 1. The effect of food components on the intestinal microbiota, lipid metabolism and insulin sensitivity: a visual model of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus [19]

BCAAs — Branched Chain Amino Acids; BCAT — Branched-Chain Aminotransferase; BCKD — Branched-Chain α-Keto Acid Dehydrogenase; A-CoA- alpha coenzyme A; ТАС — total antioxidant capacity; КЦЖК — short-chain fatty acids; ЛПС — lipopolysaccharides; 1(PDK1) — 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1; ИЛ-12(10,14) — interleukins; ФНО — tumor necrosis factor, ИФН — interferon.

Pseudomonadota, *Verrucomicrobiota*, *Fusobacteriota* и других (Рисунок 2) [22]. Основные изменения были приписаны филумам *Bacillota* и *Bacteroidota*, где они были обогащены в большинстве исследований, хотя в некоторых исследованиях было отмечено снижение их численности. Вклад *Bacillota* (бактерий, продуцирующих бутират) и *Bacteroidota* (бактерий, продуцирующих ацетат и пропионат) в образование короткоцепочечных жирных кислот и впоследствии в адипогенез подтверждает идею о том, что их изменение может играть роль в ожирении и резистентности к инсулину у женщин с ГСД [1]. Ожирение и нарушение толерантности к глюкозе обычно связаны с увеличением количества бактерий филумом *Bacillota* [23, 24].

Уменьшение количества *Bifidobacterium spp.*, как представителей нормального микробиоценоза кишечника человека, продуцирующих ацетат и лактат, также наблюдалось у женщин

с ГСД. Это изменение можно объяснить известной ролью *Bifidobacterium spp.* в ферментативном метаболизме, деградации углеводов и внутриклеточном поглощении коротких олигосахаридов [25].

Более того, значительное увеличение рода *Blautia* было общим результатом различных исследований, что интересно из-за уже доказанной связи между этим родом и непереносимостью глюкозы, метаболическими нарушениями и индексом массы тела (ИМТ) [23].

Prevotella — еще один род, количество представителей которого, как было обнаружено, в целом, увеличивается в кишечнике женщин с ГСД. Было высказано предположение, что этот род играет роль в изменении проницаемости кишечника, вызывая разрушение олигосахаридов муцина и вызывая резистентность к инсулину [26, 27].

Роль изменений микробиоты кишечника можно объяснить либо увеличением



Рисунок 2. Роль кишечной микробиоты во время беременности [19]
Figure 2. The role of gut microbiota during pregnancy [19]

выработки энергии из потребляемой пищи, либо ремоделированием метаболических и воспалительных интерактивных путей между хозяином и микробиомом. Это проявляется в его ассоциации с увеличением веса, ожирением, резистентностью к инсулину, гипергликемией и воспалением низкой степени к поздней фазе беременности в третьем триместре, что достигается за счет увеличения абсорбции глюкозы и жирных кислот, а также за счет усиления катаболических путей [28].

Микробиом полости рта у беременных с ГСД

Микробиом кишечника подвергается изменениям в соответствии с различными метаболическими состояниями, микробиом полости рта также претерпевает схожие изменения. Известно, что полость рта является местом проживания широкого спектра микробных сообществ из-за воздействия на этот тракт многих факторов, включая возраст, диету, гигиену, заболевания полости рта, такие как пародонтит, гингивит и кариес зубов, гематологическое распространение, связь с внешней средой и, в меньшей степени, с сексуальной активностью [29-31]. Микробиоценоз полости рта в в большей части представлен представителями *Streptococcus spp.*, а присутствие некоторых других бактерий различается в зависимости от участка полости рта, где *Actinomyces spp.* в основном обитают в наддесневом налете, в то время как в поддесневом налете в основном преобладает *Prevotella spp.* [31].

Эти микробные сообщества находятся в симбиотических отношениях с хозяином в нормальном стандартном физиологическом состоянии, где в нестерильном локусе организма хозяина формируются условия для размножения бактерий, которые участвуют в обеспечении здорового состояния полости рта [30]. Патологические изменения могут нарушить нормальный микробный состав.

Микробиом слюны у беременных с ГСД

Изменения обычно наблюдаются и во время беременности, когда происходит сдвиг в сторону более разнообразного и обогащенного микробиома. К третьему триместру беременности в микробиоме слюны было замечено увеличение *A. actinomycetemcomitans*, *S. mutans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*. Что касается изменений микробиома полости рта у женщин с ГСД, результаты были не такими краткими по сравнению с изменениями микробиома кишечника.

Была отмечена разрозненная картина изменений микробных сообществ, где наблюдалось уменьшение количества оральных стрептококков, лактобацилл и бифидобактерий и увеличение количества актиномицетов, руминококковых и энтеробактерий среди других родов. Уменьшение количества лактобацилл может иметь некоторые негативные последствия для здоровья полости рта, поскольку эти бактерии известны своей

продукцией полезных органических кислотных лактатов [32]. Хотя эта картина изменений не очень специфична, она демонстрирует корреляцию между ГСД и составом микробиоты полости рта, хотя механизм, посредством которого эти бактерии связаны с ГСД, еще не полностью изучен.

Вагинальный микробиом у женщин с ГСД

Вагинальный микробиом представляет собой совокупность полезных микроорганизмов, которые играют свою собственную роль в поддержании здорового состояния вагинального тракта, особенно из-за важности этого тракта в репродуктивных функциях и его связи с рождением плода в дальнейшем.

По сравнению с другими микробиомами, вагинальный микробиом выражает менее сложный состав, при этом род *Lactobacillus spp.* преобладает в микробном сообществе с частотой около 70% [29]. Как и другие полезные микробные сообщества, *Lactobacillus spp.*, как полагают, выполняет защитную функцию, устраняя нежелательные эффекты патологических микробных агентов через кислую среду, создаваемую выработкой молочной кислоты [21].

На микробиом влагалища влияют различные факторы, включая гормональные изменения во время репродуктивных циклов женщин, гигиену и сексуальную активность, и во время беременности он демонстрирует определенную картину, при которой происходит обогащение такими бактериями как *Lactobacillus spp.*, *Eubacteriales*, *Bacteroides spp.* и *Actinomycetales*. При оценке изменений микробиома влагалища у женщин с ГСД *Lactobacillus listeri*, *Lactobacillus amylovorus* и *Lactobacillus fructivorans* были значительно связаны с ГСД. Другие роды также были обогащены во влагалищных трактах женщин с ГСД, включая *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Prevotella spp.* среди других.

Известно, что дисбактериоз влагалища делает женщин, страдающих ГСД, уязвимыми для патологических состояний, ассоциированных с неблагоприятными исходами беременности, таким как преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [21]. Вполне возможно, что эти изменения, происходящие одновременно с наличием ГСД, могут оказывать влияние на здоровье женщин и их потомства, что в большей мере характерно для тех детей, которые рождаются путем нормальных вагинальных родов, что необходимо изучить в будущих исследованиях.

Плацентарный микробиом у беременных с ГСД

Плацента, являющаяся важнейшим связующим звеном между беременными женщинами и их плодами, была оценена некоторыми исследованиями, и было обнаружено, что она в норме содержит некоторые непатогенные бактерии, включая *Mycoplasmatota*, *Fusobacteriota*, *Bacteroidota* и *Bacillota* [8, 33]. В плацентарном микробиоме случаев ГСД, несмотря на неоднородность среди случаев, включенных в исследования, были отмечены изменения в филумах *Pseudomonadota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota* и *Bacillota*. Например, было отмечено более низкое количество *Acinetobacter spp.*, что коррелирует с метаболическим и воспалительным состоянием [34].

Между тем, в другом исследовании плацентарный микробиом в случаях ГСД выразил повышенное разнообразие и повышенную экспрессию *Ruminococcus spp.*, и *Coprococcus spp.*, которые участвуют в фосфорилировании целлобиозы и глюкозы, а также в ферментации полисахаридов и продукции SCFAs соответственно [35]. То, как на микробиом плаценты влияет статус ГСД у матери, не совсем ясно, но считается, что плацента может взаимодействовать с гипергликемическим состоянием, вызванным ГСД, через воспаление и окислительный стресс или через орально-плацентарный путь через гематогенную передачу, где многие исследования доказали сходство между двумя моделями микробиома [35]. Кроме того, существует вероятность, что эти виды передаются в плаценту через вагинально-ректальный тракт, в полость матки и через лимфатическую систему матери, которая переносит микробные виды из кишечника в кровотоки к плаценте [36, 37].

Обсуждение

Некоторые ограничения не позволяют нам судить о достижении четко определенной связи между ГСД и шаблоном изменений микробиома. Это отчасти связано с заметной неоднородностью проводимых исследований. Так, большинство исследований были из Китая и Финляндии, и в меньшей степени из некоторых других стран, что не позволяет нам обобщать результаты, особенно с учетом того, что известно о изменении микробиома под влиянием образа жизни различных генетических, экологических факторов, которые различаются в разных регионах мира. Другая причина заключается в разнице критериев, используемых для диагностики ГСД, хотя диагноз в основном ставился в соответствии

с критериями IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, Международная ассоциация по изучению диабета и беременности). Различные критерии, используемые для диагностики ГСД, повлияли на сопоставимость результатов. Несмотря на то, что исследования в основном включали женщин с определенным ИМТ, возрастом, метаболическим статусом и исключали женщин с определенными хроническими заболеваниями или приемом лекарств, характеристики участников иногда различались в разных исследованиях, что могло повлиять на окончательные результаты. Это особенно касается использования антибиотиков, которые оставляют изменения состава микробиома, где период восстановления, необходимый после лечения антибиотиками, составляет не менее 1,5 месяцев, что было различным среди исследований, включенных в этот обзор [38]. Время, в которое анализировался микробиом, также различалось в разных статьях, особенно при оценке послеродового микробиома. Что касается использованного образца, источник образца иногда различался, особенно при оценке микробиома полости рта. Количество включенных участников также было неоднородным, где больший размер выборки относился к исследованиям, которые оценивали микробиом кишечника, в то время как меньшие исследования оценивали микробные сообщества в других трактах. Кроме того, метод микробного анализа и извлечения, праймеры ампликонов и методы секвенирования различались в разных исследованиях, что привело к неоднородным результатам.

Несмотря на эти ограничения, в исследованиях прослеживаются определенные корреляции между ГСД и микробиомом. Этот факт также рассматривался в предыдущих

исследованиях, которые доказали наличие микробиоты, связанной с ГСД, и увеличение родов *Collinsella* spp. и *Blautia* spp. наблюдалось в случаях ГСД согласно Roldetal. [39, 40]. Однако согласованности результатов не наблюдалось, и не удалось определить специфические для ГСД паттерны микробиома [40]. Разработка модулирующих подходов, нацеленных на микробиом, может повлиять на профилактику и предотвращение возможных последствий ГСД. Такие методы уже внедряются, например, использование пробиотиков и пребиотиков у женщин с ГСД и оценка их результатов для метаболического статуса, и на данный момент результаты кажутся многообещающими [1, 41]. Вместе с тем, нам все еще нужно больше доказательств, и продолжающиеся исследования должны дополнительно рассмотреть этот результат в своих будущих исследованиях.

Заключение

ГСД и микробные сообщества организма находятся в тесной взаимосвязи. Известны определенные корреляции изменений микробиома в кишечнике, влагалище и ротовой полости беременных женщин в зависимости от ГСД. Дальнейший научный поиск в данном направлении является многообещающим и обнадеживающим в аспекте разработки стратегий, нацеленных на коррекцию микробиома человека с целью изучения новых терапевтических подходов для лечения или профилактики ГСД. Оценка результатов и эффективности таких терапевтических методов как использование пробиотиков и паробиотиков следующего поколения должна стать одним из важных направлений будущих исследований.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 8 от 2 ноября 2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

О.А. Мелкозерова, Е.Г. Дерябина — разработка концепции и дизайна исследования; О.В. Гайфуллина, Е.Г. Дерябина — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hasain Z., Mokhtar N.M., Kamaruddin N.A., et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:188. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188>
- Wang H., Li N., Chivese T., et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109050. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
- Клинические рекомендации Гестационный сахарный диабет. Проект. 2024. [Clinical guidelines Gestational diabetes mellitus. Project. 2024. (In Russ.)] https://rae.org.ru/system/files/documents/pdf/cr_gmd_24.pdf
- Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический Архив.* 2014; 86(10):109-115. [Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow: review. *Therapeutic Archive.* 2014; 86(10): 109-115. (In Russ.)]
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 1991-2002. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707943>
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник РГМУ.* 2017; (2): 5-13. DOI: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-02-01>. [Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. The human microbiome. *Bull Russ State Med Univ.* 2017; (2):5-13. (In Russ.)]
- Зинина Т.А., Тиселько А.В., Ярмолинская М.И. Роль микробиоты кишечника в развитии осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020; 69(4): 41-50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD69441-50>. [Zinina T.A., Tiselko A.V., Yarmolinskaya M.I. The role of intestinal microbiota in the development of complications in pregnant women with gestational diabetes. *J Obstet Womens Dis.* 2020; 69(4): 41-50. (In Russ.)]
- Yao Y., Cai X., Chen C., et al. The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: the research conducted complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia). Protocol No. 8 from 2/11/2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Oksana A. Melkozerova, Elena G. Deryabina — development of the concept and design of the study; Olga V. Gaifullina, Elena G. Deryabina — data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting the manuscript; All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

- of Recent Years. *Front Pharmacol.* 2020; 11:643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00643>
- Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology.* 2016; 31(4): 283-293. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
- Taddei C.R., Cortez R.V., Mattar R., Torloni M.R., Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80(2):e12993. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12993>
- Оноприйчук А.Р., Капустин Р.В., Аржанова О.Н. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3: 18-24. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.18-24>. [Onopriyчук A.R., Kapustin R.V., Arzhanova O.N. The role of gut microbiota in the development of gestational diabetes mellitus. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 3_2020:18-24. (In Russ.)]
- Moumne O., Hampe M.E., Montoya-Williams D., et al. Implications of the vaginal microbiome and potential restorative strategies on maternal health: a narrative review. *J Perinat Med.* 2021; 49(4):402-411. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0367>
- Jang H., Patoine A., Wu T.T., Castillo D.A., Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11(1):16870. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96495-1>
- Dabke K., Hendrick G., Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(10):4050-4057. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci129194>
- Chen X., Devaraj S. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018; 18(12):129. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1104-3>
- Qin J., Li Y., Cai Z., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490(7418):55-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Kunasegaran T., Balasubramaniam V.R., Arasoo V.J., Palanisamy U.D., Ramadas A. The Modulation of Gut Microbiota Composition in the Pathophysiology of

- Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Biology*. 2021;10(10):1027. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10101027>
18. Neuman H., Koren O. The Pregnancy Microbiome. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA, eds. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*. Vol 88. S. Karger AG; 2017:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1159/000455207>
 19. Ma S., Wang Y., Ji X., et al. Relationship between gut microbiota and the pathogenesis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024; 14:1364545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1364545>
 20. Farhat S., Hemmatbadi M., Ejtahed H.S., Shirzad N., Larijani B. Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus and their offspring: A systematic review. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1060488. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1060488>
 21. De Siena M., Laterza L., Matteo M.V., et al. Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy. *Microorganisms*. 2021; 9(3):473. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030473>
 22. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019; 8(4):36-43. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2359> [Yudina Y.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Prodeus A.P. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya Gastroenterol*. 2019;8 (4-5):36. (In Russ).]
 23. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A., et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2016;5(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1530/ec-15-0094>
 24. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500(7464):541-546. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
 25. Rivière A., Selak M., Lantin D., Leroy F., De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*. 2016; 7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00979>
 26. Ottosson F., Brunkwall L., Ericson U., et al. Connection Between BMI-Related Plasma Metabolite Profile and Gut Microbiota. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(4):1491-1501. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02114>
 27. Fugmann M., Breier M., Rottenkolber M., et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2015; 5(1):13212. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13212>
 28. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*. 2012; 150(3):470-480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
 29. Cobb C., Kelly P., Williams K., Babbar S., Angolkar M., Derman R. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2017; Volume 9:551-559. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s142730>
 30. Zarco M., Vess T., Ginsburg G. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis*. 2012; 18(2):109-120. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x>
 31. Gao L., Xu T., Huang G., Jiang S., Gu Y., Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. 2018; 9(5):488-500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>
 32. He Z., Wu J., Xiao B., Xiao S., Li H., Wu K. The Initial Oral Microbiota of Neonates Among Subjects With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Pediatr*. 2019;7:513. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00513>
 33. Шипицына Е.В. Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы или несовершенство методологии? Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(5):436-448. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1489> [Shipitsyna E.V. Placental Microbiome: a Paradigm Shift or Flaw in the Methodology? *Ann Russ Acad Med Sci*. 2021; 76(5):436-448. (In Russ).]
 34. Bassols J., Serino M., Carreras-Badosa G., et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res*. 2016; 80(6):777-784. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.155>
 35. Tang N., Luo Z.C., Zhang L., et al. The Association Between Gestational Diabetes and Microbiota in Placenta and Cord Blood. *Front Endocrinol*. 2020; 11:550319. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.550319>
 36. Stinson L.F., Payne M.S., Keelan J.A. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43(3):352-369. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040841x.2016.1211088>
 37. Olomu I.N., Pena-Cortes L.C., Long R.A., et al. Elimination of "kitome" and "splashome" contamination results in lack of detection of a unique placental microbiome. *BMC Microbiol*. 2020; 20(1):157. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01839-y>
 38. Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018; 3(11):1255-1265. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>
 39. Medici Dualib P., Ogassavara J., Mattar R., Mariko Koga Da Silva E., Atala Dib S, De Almeida Pititto B. Gut microbiota and gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 180:109078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109078>
 40. Rold L.S., Bundgaard-Nielsen C., Niemann Holm-Jacobsen J., et al. Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review. Chong CW, ed. *PLOS ONE*. 2022; 17(1):e0262618. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262618>
 41. Han M.M., Sun J.F., Su X.H., et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019; 7(5):99-99. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.61>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Гайфуллина Ольга Васильовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: gaifullinaolga.vasilovna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7193-2968>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Дерябина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
ResearcherID: A-4758-2017
Scopus Author ID: 57191620146
eLibrary SPIN: 4616-5290
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Мелкозерова Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора института по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия
Телефон: +7 (343) 371 87 68

Olga V. Gaifullina — resident, Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: gaifullinaolga.vasilovna@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7193-2968>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Elena G. Deryabina — MD, PhD, Leading researcher of the Department of Antenatal Fetal Protection, Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute of Maternity and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: helen_mic@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>
ResearcherID: A-4758-2017
Scopus Author ID: 57191620146
eLibrary SPIN: 4616-5290
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Oksana A. Melkozerova — MD, docent, Deputy of Director for Science, Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of Russian Federation
E-mail: abolmed1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-0578>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia
Phone: +7 (343) 371 87 68



Обзор

Основа бактериологической безопасности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (обзор литературы)

К.П. Шакирова, М.М. Иванов, А.И. Гаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. По данным мировой статистики у 7% пациентов из 100, в странах с высоким уровнем дохода, и 15% пациентов из 100 в странах с низким и средним уровнем дохода, развиваются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Как следует из доклада Всемирной организации здравоохранения, каждый четвертый случай госпитального сепсиса, возникшего в отделении интенсивной терапии, вызван госпитальными штаммами. В среднем у каждого десятого из этих пациентов внутрибольничная инфекция приводит к летальному исходу. К группе повышенного риска относятся пациенты реанимационных отделений, в том числе новорожденные. Стратегии профилактики и контроля инфекций направленные как на пациентов, так и на их окружение, имеют первостепенное значение в отделениях интенсивной терапии для новорожденных.

Цель исследования. Обобщить современные актуальные данные по профилактике госпитальных инфекций в отделениях реанимации новорожденных.

Материалы и методы. Проведён обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на декабрь 2024 года с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты. В данном обзоре суммированы основные данные по профилактике госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. По данным литературы, обеспечение бактериологической безопасности в отношении развития госпитальных инфекций зависит от множества факторов: гигиены рук медицинского персонала, организации контроля за венозным доступом, дезинфекции медицинского оборудования и помещений, соблюдения правил асептики и антисептики при выполнении инвазивных манипуляций, внедрения современных подходов в выхаживании недоношенных детей.

Заключение. В отделении интенсивной терапии существует множество уникальных задач, требующих инновационных стратегий для обеспечения безопасного ухода за недоношенными новорожденными. Совместные усилия по стандартизации обработки специализированного оборудования, поддержанию чистоты окружающей среды, соблюдению протоколов ухода за сосудистыми доступами, адекватная гигиена рук, активное внедрение родителей в уход за новорожденными являются неотъемлемой частью программы направленной на профилактику внутрибольничных инфекций. Активное сотрудничество отделения интенсивной терапии новорожденных и эпидемиологической службой учреждения позволит разработать рациональную политику по управлению рисками и мониторингу госпитальных инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные новорожденные, госпитальная инфекция, центральный венозный доступ, гигиена рук, метод кенгуру.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: К.П. Шакирова, М.М. Иванов, А.И. Гаева. Основа бактериологической безопасности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 53–59. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-3-53-59>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Шакирова Ксения Павловна — врач анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, к.м.н. Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия). e-mail: ksushamova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-0089>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: 19.12.2024
© Шакирова К.П., Иванов М.М., Гаева А.И. 2024

Review

The basis of bacteriological safety in the neonatal intensive care unit (literature review)

Ksenia P. Shakirova, Mikhail M. Ivanov, Alexandra I. Gaeva

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. According to world statistics, 7% of patients out of 100 in high-income countries and 15% of patients out of 100 in low- and middle-income countries develop infections related to medical care. As follows from the report of the World Health Organization, one in four cases of hospital sepsis that occurred in the intensive care unit is caused by hospital strains. On average, one in ten of these patients has a hospital-acquired infection that is fatal. The high-risk group includes patients in intensive care units, including newborns. In 2023, 28973 cases of neonatal infections (including intrauterine infection) were registered in medical organizations of the Russian Federation. The highest rates of neonatal morbidity were recorded in the Sverdlovsk Region (42.2%), the Trans-Baikal Territory (33.0%), the Novosibirsk Region (26.0%), the Chelyabinsk Region (22.4%), the Krasnoyarsk Territory (21.8%) and the Irkutsk Region (21.3%). Thus, infection prevention and control strategies aimed at both patients and their environment are of paramount importance in neonatal intensive care units.

Objective. To summarize current relevant data on the prevention of hospital infections in neonatal intensive care units.

Materials and methods. A literature review was conducted using the MEDLINE database (PubMed) as of December 2024 using keywords and a filter: randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Results. This review summarizes the main data on the prevention of hospital infections in neonatal intensive care units. According to the literature, ensuring bacteriological safety in relation to the development of hospital infections depends on many factors: hand hygiene of medical personnel, organization of venous access control, disinfection of medical equipment and premises, compliance with the rules of asepsis and antiseptics when performing invasive manipulations, the introduction of modern approaches in the care of premature infants.

Conclusion. There are many tasks in the intensive care unit that require innovative strategies to ensure the safe care of premature newborns. Joint efforts to standardize the processing

of specialized equipment, maintain the cleanliness of the environment, comply with vascular access care protocols, adequate hand hygiene, and the active introduction of parents into newborn care are an integral part of the program aimed at preventing nosocomial infections. Active cooperation between the neonatal intensive care unit and the epidemiological service of the institution will allow us to develop a rational policy for risk management and monitoring of hospital infections.

KEYWORDS: premature newborns, hospital infection, central venous access, hand hygiene, kangaroo method

FOR CITATION: Shakirova K.P., Ivanov M.M., Gaeva A.I. The basis of bacteriological safety in the neonatal intensive care unit (literature review). *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3):53–59. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-53-59> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Ksenia P. Shakirova* — anesthesiologist-resuscitator, head of the resuscitation and intensive care department, CoMS., "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 1; e-mail: ksushamova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-0089>

Received: 16.12.2024. Accepted: 19.12.2024

Введение

По данным мировой статистики у 7% пациентов из 100, в странах с высоким уровнем дохода, и 15% пациентов из 100 в странах с низким и средним уровнем дохода, развиваются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Как следует из доклада Всемирной организации здравоохранения, каждый четвертый случай госпитального сепсиса, возникшего в отделении интенсивной терапии, вызван госпитальными штаммами. В среднем у каждого десятого из этих пациентов внутрибольничная инфекция приводит к летальному исходу. К группе повышенного риска относятся пациенты реанимационных отделений, в том числе новорожденные [1].

Перинатальная инфекционная заболеваемость до сих пор остается актуальной проблемой неонатологии и является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных. В 2010 году от инфекционных заболеваний, в том числе и от сепсиса, во всем мире умерло 7,6 миллионов детей в возрасте до 5 лет. От общего числа умерших 40 % пришлось на долю новорожденных [2, 3]. У новорожденных выделяют ранний неонатальный сепсис, возникающий в первые 72 часа жизни, и поздний неонатальный сепсис, развивающийся после первых трех суток постнатального возраста. Факторами риска, опосредующими развитие сепсиса у новорожденных являются: недоношенность, молодой возраст матерей, мужской пол, экстремально и очень низкая масса тела, инфек-

ционно-воспалительные заболевания матери во время беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, при котором вероятность развития неонатального сепсиса в 7,4 раза выше. Основными возбудителями раннего сепсиса являются стрептококк группы В, кишечная палочка, золотистый стафилококк [4, 5].

В 2023 году в медицинских организациях Российской Федерации было зарегистрировано 28973 случаев инфекций новорожденных (включая внутриутробную инфекцию). Наиболее высокие показатели заболеваемости новорожденных регистрировались в Свердловской области (42,2%), Забайкальском крае (33,0%), Новосибирской области (26,0%), Челябинской области (22,4%), Красноярском крае (21,8%) и Иркутской области (21,3%) [6].

Таким образом, стратегии профилактики и контроля инфекций направленные как на пациентов, так и на их окружение, имеют первостепенное значение в отделениях интенсивной терапии для новорожденных, что и определило цель данного исследования.

Цель: обобщить современные актуальные данные по профилактике госпитальных инфекций в отделениях реанимации новорожденных.

Материалы и методы

Проведён обзор литературы с использованием базы данных MEDLINE (PubMed) по состоянию на декабрь 2024 года с использованием ключевых слов и фильтра: рандомизированное

контролируемое исследование, метаанализ, систематический обзор.

Результаты

Гигиена рук. Невозможность переоценить осведомленность медицинских работников о важности гигиены рук, которая имеет первостепенное значение в профилактике и снижении риска развития внутрибольничных инфекций, вызываемых резистентными штаммами микроорганизмов [7]. Колонизация пациентов является причиной повторного проникновения и распространения новых штаммов. Микроорганизмы распространяются по участкам, к которым прикасается персонал руками в зоне пациентов. Таким образом, создается риск колонизации других пациентов, с которыми в последующем работает медицинский персонал отделения. Для борьбы с распространением госпитальной инфекции в отделении интенсивной терапии новорожденных лучше всего проводить скрининг пациентов, систематически очищать поверхности, к которым прикасаются руками, и уделять особое внимание гигиене рук. В 70% случаев, развитие инфекционных заболеваний можно избежать посредством соблюдения правил обработки рук медицинского персонала [8, 9].

Контроль за функционированием сосудистого доступа. Качественная гигиена рук в сочетании с надлежащей асептической техникой во время введения катетера и манипуляций с ним обеспечивает защиту новорожденного от инфекции. Правильное управление центральным венозным катетером должно включать: создание стерильного поля и энергичное протирание спиртовыми растворами во время ввода или отсоединения катетера, ограничение забора крови через катетер, ежедневную оценку места введения катетера и целостности повязки [10]. Внутривенное введение медикаментов следует делать в асептических условиях, необходимо избегать препаратов из многодозовых флаконов, отдавать предпочтение емкостям с однократным применением. Катетеры для внутривенного введения следует регулярно менять согласно инструкции производителя [11].

При выборе подходящего местного антисептического средства в отделении интенсивной терапии новорожденных необходимо тщательно учитывать несколько важных факторов (срок гестации, вес при рождении, особенность кожных покровов). Средства, используемые для местной антисептической обработки в отделении интенсивной терапии новорожденных: этиловый спирт и раствор хлоргексидина. Все чаще в неонатальной

практике отдается предпочтение препаратам хлоргексидина. Использование препаратов на спиртовой основе ассоциировано с риском развития ожогов и контактного дерматита, в особенности у недоношенных новорожденных [12, 13, 14].

Очистка и дезинфекция медицинского оборудования. Для обеспечения надлежащего уровня качества дезинфекции устройств, используемых в отделении интенсивной терапии новорожденных, необходимо провести оценку инфекционных рисков, связанных с эксплуатацией оборудования. Инкубаторы, компьютерные клавиатуры, термодатчики являются потенциальными очагами передачи инфекции и должны регулярно проходить обработку [15]. В странах с низким и средним уровнем дохода отмечаются случаи повторного использования одноразового медицинского материала. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не рекомендуется повторное использование одноразовых изделий, но есть рекомендуемая схема для обеспечения надлежащего обеззараживания, очистки, сушки и хранения одноразового инструментария для повторного использования [16, 17].

Обработка помещений. Для предотвращения внутрибольничных инфекций в учреждении необходимо разработать протоколы уборки и дезинфекции, которые будут проводиться на регулярной основе [18, 19]. Регулярное закрытие палат отделения реанимации на чистку, может способствовать более тщательной уборке, не нарушая при этом лечебно-охранительный режим отделения [20]. Внутрибольничные инфекции, ассоциированные с использованием медицинского оборудования, требующего увлажнения (например, увлажнители дыхательных контуров респираторной техники), могут быть вызваны загрязнением воды [21]. Необходимость обучения персонала и частое использование оборудования могут ограничивать качество его обработки. Увеличение количества устройств и дезинфицирующих средств может способствовать улучшению данной ситуации.

Участие родителей. Максимальное привлечение родителей к уходу за новорожденными, активное внедрение в практику выхаживания метода Кенгуру, длительный контакт «кожа к коже» значительно снижают риски потенциального инфицирования ребенка госпитальными штаммами микроорганизмов, предотвращая развитие сепсиса и летальных исходов. Особая роль в профилактике инфекционных заболеваний отводится вопросам вскармливания недоношенных детей.

Концепция грудного вскармливания ВОЗ декларирует, что грудное вскармливание должно начинаться в первый час жизни ребенка. Позднее начало грудного вскармливания (через 2-23 часа после рождения) увеличивает риск смерти ребенка в 1,3 раза в первые 28 дней жизни. Помимо питательных веществ, грудное молоко содержит большое количество защитных иммунологических компонентов, которые запускают каскад иммунных реакций у новорожденного, тем самым предотвращая риск госпитальных инфекций [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Купание и использование массажных техник с использованием смягчающих средств, улучшает состояние кожи и снижает риск возникновения позднего неонатального сепсиса среди госпитализированных недоношенных новорожденных [29, 30].

Чтобы продвигать уход, ориентированный на семью, в отделениях интенсивной терапии необходимо соблюдать баланс между политикой посещения и ограничением входа в отделение. По данным литературы встречается информация о вспышках, вызванных посетителями, осуществляющими уход за детьми, что вынуждает отделения интенсивной терапии периодически вводить ограничения

на посещение, например, во время сезона респираторных вирусных заболеваний [31, 32]. При входе в отделение, независимо от сезона следует проводить скрининг сотрудников и родителей пациентов для исключения наличия признаков инфекционных заболеваний.

Заключение

В отделении интенсивной терапии существует множество уникальных задач, требующих инновационных стратегий для обеспечения безопасного ухода за недоношенными новорожденными. Совместные усилия по стандартизации обработки специализированного оборудования, поддержанию чистоты окружающей среды, соблюдению протоколов ухода за сосудистыми доступами, адекватная гигиена рук, активное внедрение родителей в уход за новорожденными являются неотъемлемой частью программы направленной на профилактику внутрибольничных инфекций. Активное сотрудничество отделения интенсивной терапии новорожденных и эпидемиологической службой учреждения позволит разработать рациональную политику по управлению рисками и мониторингу госпитальных инфекций.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 12 от 6 декабря 2024 г.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data that support the findings of this study are available from the contact author upon reasonable request.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of the Ural Research Institute for Maternal and Child Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 12 dated December 6, 2024.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Гаева А.И. — разработка концепции и дизайна исследования; Шакирова К.П., Иванов М.М. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи; Шакирова К.П. — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Alexandra I. Gaeva — concept statement and contribution to the scientific layout; Ksenia P. Shakirova, Mikhail M. Ivanov — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review; Ksenia P. Shakirova — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Глобальный Доклад Всемирной организации по профилактике инфекций и инфекционному контролю, 2022. [Global Report of the World Organization for Infection Prevention and Control, 2022. (In Russ).] URL: <https://www.who.int/ru/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control>. (дата обращения: 19.12.2024 г.). Текст электронный.
2. Simonsen KA, [et al.] Early-onset neonatal sepsis. Clin. Microbiol. Rev. 2014; 27(1):21–47. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>
3. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2016; 21(2):68–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
4. Gebremedhin D. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia Unmatched Case Control Study. PLOS one. 2016; 11(5):1–10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00476>. 2016.
5. Xiao T, [et al.] The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis Biomed. Res. Int.: 2017; 1:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8617076>
6. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Орлова О.А., Абросимова О.А., Сычева Н.В., Овчинникова В.С., Восканян Ш.Л., Абрамов Ю.Е. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Информационный бюллетень за 2022 год ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. С.55. [Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Orlova O.A., Abrosimova O.A., Sycheva N.V., Ovchinnikova V.S., Voskanyan Sh.L., Abramov Yu.E. Infections associated with the provision of medical care (ISMP). Newsletter for 2022 of the Federal State Budgetary Institution of the Central Research Institute of Rospotrebnadzor. p. 55.]
7. Osman AH, Darkwah S, Kotey FC, Odoom A, Hotor P. Reservoirs of Nosocomial Pathogens in Intensive Care Units. A Systematic Review. Environmental Health Insights. 2014; 18: 16. DOI: <https://doi.org/10.1177/11786302241243239>
8. Dancer SJ, Adam CE, Smith J, Pichon B, Kearns A. Tracking Staphylococcus aureus in the intensive care unit using whole-genome sequencing. J Hosp Infect. 2019;103(1):13–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.04.016>
9. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. J Hosp. Infect. 2008; 68(4):293–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.01.011>
10. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, [et al.]. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52(9): 162–93. DOI: <https://doi.org/10.1067/mic.2002.129427>
11. Quach C, Milstone AM, Perpete C, [et al.]. Chlorhexidine bathing in a tertiary care neonatal intensive care unit: impact on central line-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(2):158–63. DOI: <https://doi.org/10.1086/674862>
12. Vanzi V., Pitaro R. Skin injuries and chlorhexidine gluconate-based antiseptics in early premature infants: a case report and review of the literature. J Perinat Neonatal Nurs. 2018;32(4):341–50. DOI: <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000334>
13. Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM. Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antiseptics prior to catheter insertion in preterm neonates. J. Perinatol. 2013;33(10):768–71 DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2013.61>
14. Dijk Y, Bik EM, Hochstenbach-Vernooij S. Management of an outbreak of Enterobacter cloacae in a neonatal unit using simple preventive measures. J Hosp Infect. 2002;51(1):21–6. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1186>
15. World Health Organization PAHO. Decontamination and reprocessing of medical devices for health-care facilities. 2016. [World Health Organization PAHO. Decontamination and reprocessing of medical devices for health-care facilities. 2016.] Available at: <https://www.who.int/infectionprevention/publications/decontamination/en/>. Accessed December 13, 2024.
16. Ismaeil T. Survival of mechanically ventilated patients admitted to intensive care units. Results from a tertiary care center between 2016–2018. Saudi Med. J. 2019;40(8):781–788. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2019.8.24447>
17. Ogunsola FT, Mehtar S. Challenges regarding the control of environmental sources of contamination in healthcare settings in low-and middle-income countries — a narrative review. Antimicrob Resist Infect Control 2020;9(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00747-0>
18. Li QF, Xu H, Ni XP, [et al.]. Impact of relocation and environmental cleaning on reducing the incidence of healthcare-associated infection in NICU. World J Pediatr. 2017;13(3):217–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0001-1>
19. Schulster LM, Arduino MJ, Carpenter J, [et al.]. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. In: Recommendations from the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). 2004. Accessed December 14, 2024. <https://www.cdc.gov/infection-control/media/pdfs/Guideline-Environmental-H.pdf>
20. Almadhoob A, Ohlsson A. Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 1(1):Cd010333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010333.pub3>
21. Etienne KA, Subudhi CPK, Chadwick PR, [et al.].

- Investigation of a cluster of cutaneous aspergillosis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2011;79(4):344-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jahj.2011.06.012>
22. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D [et al.]. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(1): e20152238. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2238>
 23. Capture the Moment — Early initiation of breastfeeding: The best start for every newborn / UNICEF, WHO. New York: UNICEF; 2018:3-41.
 24. Abd-Elgawad M. Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2019; 44(1): 99-104. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1601>
 25. Rodriguez N, [et al.]. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16(453): 2-14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0969-6>
 26. Kamada N., Seo S U, Grace Y. Chen Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Rev. Immunol.* 2013; 13(5): 321-35. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3430>
 27. Coşkun D, Günay U. The effects of kangaroo care applied by Turkish mothers who have premature babies and cannot breastfeed on their stress levels and amount of milk production. *Journal of Pediatrics Nursing.* 2019; 45: 51-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.09.028>
 28. El-Farrash RA. Longer duration of kangaroo care improves neurobehavioral performance and feeding in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr. Res.* 2019; 87: 683-88. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0558-6>
 29. Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, [et al.]. Effect of topical emollient treatment of preterm neonates in Bangladesh on invasion of pathogens into the bloodstream. *Pediatr Res.* 2007;61(5):588-93. DOI: <https://doi.org/10.1203/pdr.Ob013e3180459f75>
 30. Salam RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Effect of emollient therapy on clinical outcomes in preterm neonates in Pakistan: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):210-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307157>
 31. Dunn GL, Tapson H, Davis J, et al. Outbreak of Piv-3 in a neonatal intensive care unit in England. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(3):344-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001443>
 32. Popoola VO, Budd A, Wittig SM. [et al.] Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):412-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/675594>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Шакирова Ксения Павловна — врач анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, к.м.н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ksushamova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-0089>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Иванов Михаил Михайлович — врач-ординатор по специальности «неонатология», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: ivanovmihail098@mail.ru
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Гаева Александра Игоревна — врач анестезиолог-реаниматолог, заместитель директора по педиатрической работе, «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: gaeva_al@mail.ru
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Ksenia P. Shakirova — anesthesiologist-resuscitator, head of the resuscitation and intensive care department, CoMS., "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: ksushamova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-0089>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Mikhail M. Ivanov — resident physician specializing in neonatology, "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: ivanovmihail098@mail.ru
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Gaeva Alexandra Igorevna, anesthesiologist-resuscitator, deputy director for pediatric work, "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care" of Ministry of Healthcare of Russian Federation
E-mail: gaeva_al@mail.ru
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Задержка роста плода: особенности анамнеза, исходы беременности и родов

Е.Г. Сяндюкова^{1,2}, Т.Е. Тихонова³, Т.В. Узлова^{1,2}, Н.М. Динер², М.Г. Рябикина²,
Н.А. Филиппова^{1,2}, Ю.А. Яковлева^{1,2}, Л.Б. Тарасова^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, Челябинск 454092, Россия

²Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», ул. Черкасская, д. 2, Челябинск 454052, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО «ЕКПЦ»), ул. Коммунальщицкая, д. 3, Екатеринбург 620066, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Задержка роста плода (ЗРП) является серьезной медико-социальной проблемой, что связано с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также отдаленными последствиями для потомства. На сегодняшний день не существует абсолютных инструментальных тестов для точного прогнозирования состояния плода, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить особенности анамнеза, течения беременности, исходов родов у женщин с задержкой роста плода.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки 200 женщин, которые были родоразрешены в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск) в 2022 году. Все женщины были разделены на две группы: 1-я группа — 30 женщин с ЗРП, 2-я группа — 170 женщин без ЗРП. Изучены исходы беременности и родов (результаты получены методом анкетирования, анализа медицинской документации: диспансерная книжка беременной, история родов).

Результаты. Отмечена низкая эффективность прогноза ЗРП как по результатам анализа анамнестических факторов риска, так и по данным лабораторно-инструментальных скрининговых программ на сроке 11-13,6 недель гестации. Зарегистрирован низкий процент охвата медикаментозной профилактики в группе высокого риска ЗРП (55%). Нами установлено, что ЗРП ассоциирована с другими плацентарными нарушениями, которые чаще начинались во втором триместре с изменений маточного и плодового кровотока и прогрессировали по мере роста срока гестации. Задержка роста плода ассоциирована с тяжелой преэклампсией, высокой частотой преждевременных родов, операций кесарева сечения, гипотрофией и тяжелой асфиксией новорожденных.

Заключение. Отсутствие значимых анамнестических факторов риска, низкая эффективность прогнозирования задержки роста плода по результатам программного скрининга на сроке 11-13,6 недель требуют разработки новых современных способов предикции патологии. На сегодняшний день исследования должны быть сосредоточены на разработке новых инструментов фетальной диагностики, которые могут повысить точность прогнозирования критических состояний плода, а также на внедрении инновационных терапевтических мероприятий, направленных на улучшение плацентарной гемодинамики, что позволит дополнительно оптимизировать сроки родоразрешения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: задержка роста плода, плацентарная недостаточность, прогнозирование, профилактика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сундюкова Е.Г., Тихонова Т.Е., Узлова Т.В., Динер Н.М., Рябикина М.Г., Филиппова Н.А., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б. Задержка роста плода: особенности анамнеза, исходы беременности и родов. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3):60–71. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-60-71>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Узлова Татьяна Васильевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по профилю акушерство и гинекология Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: ул. Черкасская, д. 2, г. Челябинск, 454052, Россия. Тел. 8 (902) 894-26-44. E-mail: tatiana.uzlova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4032-6550>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: 17.12.2024

© Сундюкова Е.Г., Тихонова Т.Е., Узлова Т.В., Динер Н.М., Рябикина М.Г., Филиппова Н.А., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б., 2024

Original article

Fetal growth restriction: features of anamnesis, outcomes of pregnancy and childbirth

Elena G. Syundyukova^{1,2}, Tatyana E. Tikhonova³, Tatyana V. Uzlova^{1,2}, Natalia M. Diner², Maria G. Ryabikina², Natalia A. Filippova^{1,2}, Yulia A. Yakovleva^{1,2}, Lyudmila B. Tarasova^{1,2}

¹South Ural State Medical University, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk 454092, Russia

²Clinic of the South Ural State Medical University, Cherkasskaya str., 2, Chelyabinsk 454052, Russia

³Ekaterinburg Clinical Perinatal Center" (GBUZ SO "ECPC"), Komvuzovskaya str., 3, Ekaterinburg 620066, Russia

ABSTRACT

Background. Fetal growth restriction (FGR) is a serious medical and social problem, which is associated with high perinatal morbidity and mortality, as well as long-term consequences for offspring. To date, there are no absolute instrumental tests for accurately predicting the condition of the fetus, which justifies the relevance of this study.

Objective. To study the features of the anamnesis, the course of pregnancy, and the outcome of childbirth in women with fetal growth restriction.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted using a continuous sample of 200 women who were delivered at the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk) in 2022. All the women were divided into two groups: group 1 — 30 women with FGR, group 2 — 170 women without FGR. The outcomes of pregnancy and childbirth were studied (the results were obtained by means of a questionnaire, analysis of medical documentation: the book of a pregnant woman, the history of childbirth).

Results. There was a low effectiveness of the prognosis of FGR both according to the results of the analysis of anamnestic risk factors and according to laboratory and instrumental screening programs at 11-13.6 weeks of gestation. A low percentage of coverage with drug prevention was registered in the high-risk group of FGR (55%). We found that FGR is associated with other placental disorders, which more often began in the second trimester with changes in uterine and fetal blood flow and progressed as the gestation period increased. Fetal growth restriction is associated with severe preeclampsia, high incidence of premature birth, cesarean section, hypotrophy and severe asphyxia of newborns.

Conclusion. The absence of significant anamnestic risk factors, the low effectiveness of predicting fetal growth retardation based on the results of programmatic screening at 11-13.6 weeks require the development of new modern methods for predicting pathology. Research

should focus on the development of new fetal diagnostic tools that can improve the accuracy of predicting critical fetal conditions, as well as on the introduction of innovative therapeutic measures aimed at improving placental hemodynamics, which will further optimize the timing of delivery.

KEYWORDS: fetal growth restriction, placental insufficiency, prognosis, prevention.

FOR CITATION: Syundyukova E.G., Tikhonova T.E., Uzlova T.V., Diner N.M., Ryabikina M.G., Filippova N.A., Yakovleva Yu.A., Tarasova L.B. Fetal growth restriction: features of anamnesis, outcomes of pregnancy and childbirth. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3): 60–71. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-60-71> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Tatyana V. Uzlova* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor South Ural State Medical University, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology of the Clinic of the South Ural State Medical University, Russia. Address: Cherkasskaya str., 2, Chelyabinsk, 454052, Russia. Tel. 8 (902) 894-26-44. E-mail: tatiana.uzlova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4032-6550>

Received: 16.12.2024. Accepted: 17.12.2024

Актуальность

Задержка роста плода (ЗРП) — термин, характеризующий патологически маленького плода, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений [1]. Данная патология имеет значимый удельный вес в структуре причин перинатальной, младенческой и детской заболеваемости и летальности, а также характеризуется развитием в будущем метаболических, неврологических и ментальных расстройств. Рождение больного ребенка и затраты на комплексную терапию детей с гипотрофией, причиняют существенный социальный и экономический ущерб [2]. В России частота данного осложнения беременности достаточно велика и составляет от 5 до 25% среди доношенных и до 60% среди недоношенных новорожденных [1].

ЗРП не является самостоятельной нозологической формой, в основе патологического механизма лежит плацентарная недостаточность с заболеваниями матери или без них, хромосомными аномалиями плода или инфекцией. Нарушение инвазии цитотрофобласта и преобразования спиральных артерий миометрия имеет основополагающее значение для маточно-плацентарного кровотока, поэтому его инструментальная оценка помогает понять тяжесть заболевания. В акушерской практике используется ультразвуковое доплеровское исследование маточного и плодового кровотока, в том числе в венозном протоке, средней мозговой артерии с расчетом церебро-плацентарного отношения, что дает достоверный прогноз исхода и дополнительную помощь в принятии

решения вопроса о родоразрешении. Однако на сегодняшний день не существует абсолютных инструментальных тестов для точного прогнозирования состояния плода, особенно на поздних сроках беременности [2, 3].

Лечение ЗРП основано на продлении беременности на достаточно длительный срок для достижения зрелости, при этом минимизируя дефицитные состояния. Что касается фармакологического лечения, большинство руководств рекомендуют лечение низкими дозами аспирина и/или гепарина, хотя этот подход все еще является спорным, и инновационные многообещающие методы лечения находятся в стадии изучения [4]. В связи с этим, большинство исследований направлено на поиск точных прогностических критериев и профилактику данной патологии. С целью прогнозирования ЗРП на сроке 11-14 недель в настоящее время используются комбинации клинических характеристик, уровня биомаркеров (ассоциированный с беременностью протеин А — PAPP-A, плацентарный фактор роста — PlGF), результатов оценки системной гемодинамики (среднее артериальное давление) и плацентарной перфузии (пульсационный индекс в маточных артериях). С целью профилактики ЗРП используются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сутки с началом на сроке 12-16 недель. Однако эффективность такой профилактики продолжает обсуждаться [5, 6].

Таким образом, ЗРП является серьезной медико-социальной проблемой, что связано с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также отдаленными последствиями для потомства, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучение особенностей анамнеза, течения беременности, исходов родов у женщин с задержкой роста плода.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки 200 женщин, которые были родоразрешены в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск) в 2022 году. Критериями включения в исследование явились диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации. Критериями исключения из исследования стали срок беременности менее 22 недель, наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных расстройств и психических заболеваний, алкоголизма, наркомании. Все женщины были разделены на две группы: 1-я группа — 30 женщин с ЗРП, 2-я группа — 170 женщин без ЗРП. Изучены исходы беременности и родов. Результаты получены методом анкетирования, анализа медицинской документации: диспансерная книжка беременной, история родов. Сведения, содержащиеся в рассматриваемых материалах, не подпадают под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну (статья 5 Закона Российской Федерации «О государственной тайне»), не относятся к Перечню сведений, отнесенных к государственной тайне, утвержденному Указом Президента Российской Федерации от 30 ноября 1995 г. № 1203 «Об утверждении перечня сведений, отнесенных к государственной тайне», не подлежат засекречиванию. Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно действующим клиническим рекомендациям https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.

Статистические методы исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), а непрерывные переменные — в виде медианы и межквартильного размаха [Me (Q1-Q3)] с учетом распределения, отличного от нормального (критерий Шапиро — Уилка). Межгрупповые различия оценивали с помощью критериев Манна-Уитни, хи-квадрата Пирсона. Значение $p < 0,05$ принималось статистически значимым.

Результаты исследования

Возраст женщин, участвовавших в исследовании, статистически не различался (1-я группа - 32 (27-37); 2-я группа - 32 (28- 36). Анализ

социально-экономического статуса выявил, что женщины с ЗРП чаще в сравнении с группой контроля имели среднее образование (1-я группа - 50% против 2-й группы - 36,5%) и являлись рабочими (1-я группа - 13,3%, 2-я группа - 4,1%). В группе контроля основная когорта беременных — служащие (1-я группа - 53,3%; 2-я группа - 62,4%), чаще с высшим образованием (1-я группа - 40%; 2-я группа — 50%). Статистически значимых различий не выявлено.

Мы проанализировали показатели индекса массы тела женщин (ИМТ), участвовавших в исследовании. Показатель ИМТ оказался статистически значимо меньше в группе женщин с ЗРП (1-я группа - 21,7 (19,9-25,2) кг/м²; 2-я группа - 24 (21,2-27,3) кг/м²; $p_{1-2} = 0,01$). При этом показатели ИМТ в двух группах соответствовали нормативным. Следует отметить, что исходный вес статистически значимо был меньше в группе женщин с ЗРП (1-я группа — 60,5 (51,8-65,5) кг; 2-я группа — 64 (58-76).

При изучении семейного анамнеза по ранним (до 60 лет) тромбоэмболическим осложнениям (острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО)) у родственников 1 линии статистически значимо выявлено их преобладание в группе с ЗРП (1-я группа - 37,5%; 2-я группа — 13,69%; $p_{1-2} < 0,001$).

Соматическая патология встречалась у пациенток двух групп с одинаковой частотой. Однако избыточная масса тела / ожирение статистически значимо чаще выявлялись у женщин группы контроля (1-я группа — 23,3%; 2-я группа - 34,1 %; $p_{1-2} = 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению числа случаев гипотиреоза в первой клинической группе (1-я группа — 16,7%; 2-я группа — 8,8%). Хроническая артериальная гипертензия (1-я группа — 10%; 2-я группа - 10%) и варикозное расширение вен нижних конечностей (1-я группа — 10 %; 2-я группа — 8,2 %) встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Частота гинекологических заболеваний была одинаковой в разных группах (1-я группа — 16,67%; 2-я группа — 25,29%). При изучении паритета оказалось, что первобеременные (1-я группа — 36,67%; 2-я группа — 24,12%) несколько преобладали в группе с ЗРП. У женщин 1-й группы в сравнении с беременными 2-ой группы в анамнезе несколько чаще встречались случаи преждевременных родов (1-я группа - 13,33%; 2-я группа — 7,65%), преэклампсии (1-я группа — 33,3%; 2-я группа — 16,5%), рождения маловесного ребенка (1-я группа — 13,33%; 2-я группа - 5,88%). В обеих группах в прошлом отмечена одинаковая

частота операций кесарево сечение (1-я группа - 23,33%; 2-я группа — 22,35%), случаев перинатальной смертности (1-я группа - 6,67%; 2-я группа — 6,47%).

К группе высокого риска согласно регламентированным анамнестическим факторам риска [1] отнесено 12 (40%) женщин 1-ой группы и 61 (35,9%) — 2-ой. Статистически значимых предикторов ЗРП не выявлено. При изучении результатов скрининга на сроке 11-13,6 недель оказалось, что у 13,64% женщин 1-ой группы и 32,85% — 2-ой исследование проведено не было. Только в 18,52% случаев в 1-ой группе было положительный прогноз развития ЗРП, процент ошибочной предикции во 2-ой группе составил 8,7%. По результатам совместного скрининга к группе высокого риска ЗРП отнесено 15 (50%) женщин 1-ой группы и 64 (37,6%) — 2-ой. Таким образом, отмечена низкая эффективность прогноза ЗРП как по результатам анализа анамнестических факторов риска, так и по данным лабораторно-инструментальных скрининговых программ на сроке 11-13,6 недель гестации.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) с целью профилактики преэклампсии и/или ЗРП на регламентированном сроке 12-16 недель использовалась женщинами обеих групп с одинаковой частотой (1-я группа — 56,67%; 2-я группа — 51,18%). При этом в группе высокого риска ЗРП АСК получали только 6 (40%) женщин 1-ой группы и 38 (58,5%) — 2-ой. Нельзя исключить, что именно использование АСК в группе контроля позволило нивелировать риски формирования ЗРП. Общий процент охвата профилактическими мероприятиями в группе высокого риска ЗРП составил 55%. После 16 недель частота приема АСК в группах так же не различалась (1-я группа — 80%; 2-я группа — 64,12%).

В результате исследования изучены особенности течения беременности. В первом триместре осложнения течения беременности статистически значимо чаще встречались в группе без ЗРП (1-я группа — 34,48%; 2-я группа — 55,29%, $p_{1-2}=0,026$) в основном за счет нозологий: анемия (1-я группа — 6,9%; 2-я группа — 13,33%) и ОРВИ (1-я группа — 6,9%; 2-я группа — 13,33%). У женщин с ЗРП несколько чаще выявлялся угрожающий выкидыш (1-я группа — 10,3%; 2-я группа — 4,9%), в том числе ретрохориальная гематома (1-я группа — 3,45%; 2-я группа — 1,8%). При этом гестагенная поддержка использовалась несколько чаще в группе контроля (1-я группа — 13,79%; 2-я группа — 23,03%). Встречаемость цервиковагинальной инфекции оказалась одинаковой у пациенток обеих групп (1-я группа — 10,3%;

2-я группа — 13,33%). Многоплодная беременность несколько чаще выявлялась у женщин с ЗРП (1-я группа — 6,67%; 2-я группа — 3,53%).

Во втором триместре частота осложнений беременности также оказалась одинаковой в разных группах (1-я группа — 90%; 2-я группа — 74,1%). Однако плацентарная недостаточность статистически значимо чаще диагностировалась у пациенток 1-ой группы (таблица 1). В основном это были нарушения маточного кровотока (НМК), реже регистрировались нарушения кровотока в артерии пуповины (НПК), в двух случаях диагностирован реверсивный пуповинный кровоток. ЗРП встречалась в 26,67% случаев. Маловодие статистически значимо преобладало в клинической группе (1-я группа — 10%; 2-я группа — 1,18%; $p_{1-2}=0,025$). Два случая ЗРП были ассоциированы с критическим реверсивным кровотоком в венозном протоке, что потребовало оперативного родоразрешения в неотложном порядке в экстремально ранние сроки.

Статистически значимых различий по частоте преэклампсии во втором триместре в разных группах не выявлено (1-я группа — 6,67%; 2-я группа — 2,94%).

В третьем триместре плацентарные нарушения статистически значимо чаще выявлялись у женщин с ЗРП. В основном это были НМК, которые регистрировались чаще у женщин 1-й группы. НПК также значимо преобладали в группе с ЗРП, в том числе диагностирован один случай реверсивного кровотока в артерии пуповины. ЗРП в 3-м триместре диагностировалась у всех 28 (100%) женщин 1-й группы. Срок манифестации ЗРП составил 33 (26,8-37) недель, ранняя форма ЗРП с началом до 32 недель зарегистрирована в 10 (33,33%) случаях. У пациенток в группе с ЗРП статистически значимо чаще выявлялась тяжелая преэклампсия (1-я группа — 28,57%; 2-я группа — 1,18%; $p_{1-2}<0,001$). При этом срок манифестации преэклампсии в обеих группах не отличался. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты статистически значимо чаще выявлялась в 1-й группе (1-я группа — 10,71%; 2-я группа — 0,59%; $p_{1-2}=0,009$). Зарегистрирован один случай антенатальной гибели плода в 1 группе. Также при сравнении двух групп выявлено статистически значимое увеличение частоты угрожающих преждевременных родов в группе женщин с ЗРП (1-я группа — 17,85%; 2-я группа — 6,47%, $p_{1-2}=0,041$).

Родоразрешение операцией кесарева сечения (рисунок 1) статистически значимо чаще было проведено у женщин группы с ЗРП (1-я группа — 60%; 2-я группа — 36,5%; $p_{1-2}=0,016$),

Таблица 1. Плацентарные нарушения у обследованных беременных, *n* (%).
Table 1. Placental disorders in the examined pregnant women, *n* (%).

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 30)	2-я группа (<i>n</i> = 170)
Второй триместр		
Плацентарная недостаточность	9 (30%)	15 (8,82%) $p_{1-2} < 0,001$
Нарушение маточного кровотока	9 (30%)	15 (8,82%) $p_{1-2} < 0,001$
Нарушение пуповинного кровотока	3 (10%)	2 (1,18%) $p_{1-2} = 0,025$
Нулевой или реверсивный кровоток в артерии пуповины	2 (6,67%)	0 $p_{1-2} = 0,022$
Задержка роста плода	8 (26,67%)	0 $p_{1-2} < 0,001$
Маловодие	3 (10%)	2 (1,18%)
Третий триместр		
Плацентарная недостаточность	28 (100%)	25 (14,71%) $p_{1-2} < 0,001$
Нарушение маточного кровотока	17 (60,7%)	25 (14,7%) $p_{1-2} < 0,001$
Нарушение пуповинного кровотока	3 (10,71%)	1 (0,59%) $p_{1-2} = 0,009$
Нулевой или реверсивный кровоток в артерии пуповины	1 (3,57%)	0
Задержка роста плода	28 (100%)	0 $p_{1-2} < 0,001$
Маловодие	2 (7,14%)	9 (5,29%)

* *n* (%) — количество наблюдений (процент от общей выборки)

в том числе операции в экстренном / неотложном порядке ($p_{1-2} = 0,025$).

Показаниями для кесарева сечения в группе с ЗРП чаще являлись плацентарная недостаточность (1-я группа — 16,7%; 2-я группа — 0,6%; $p_{1-2} = 0,025$), дистресс-синдром плода (1-я группа — 13,3%; 2-я группа — 2,4%; $p_{1-2} = 0,02$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (1-я группа — 10,71%; 2-я группа — 0,59%; $p_{1-2} = 0,009$). В контрольной группе основными показаниями стали наличие рубца на матке после операции кесарева сечения (1-я группа — 6,7%; 2-я группа — 17,6%) и неправильное положение плода (1-я группа — 6,7%; 2-я группа — 5,3%).

Преждевременные роды (таблица 2) статистически значимо чаще регистрировались у женщин с ЗРП. Срок преждевременных

родов статистически значимо меньше был в группе с ЗРП. Экстремально ранние и ранние преждевременные роды зарегистрированы только в 1-ой группе.

Медиана объема кровопотери при родоразрешении у пациенток с ЗРП составила 432 (361-566) мл и статистически не отличалась от аналогичного показателя в группе контроля (375 (302 — 735,2) мл).

Морфофункциональные характеристики новорожденных (таблица 3) 1-й группы имели статистически значимо более низкие показатели в сравнении с группой контроля. Случаи гипотрофии и асфиксии, в том числе тяжелой степени, также статистически значимо чаще выявлялись у новорожденных 1-й группы, что потребовало использования реанимационных мероприятий.

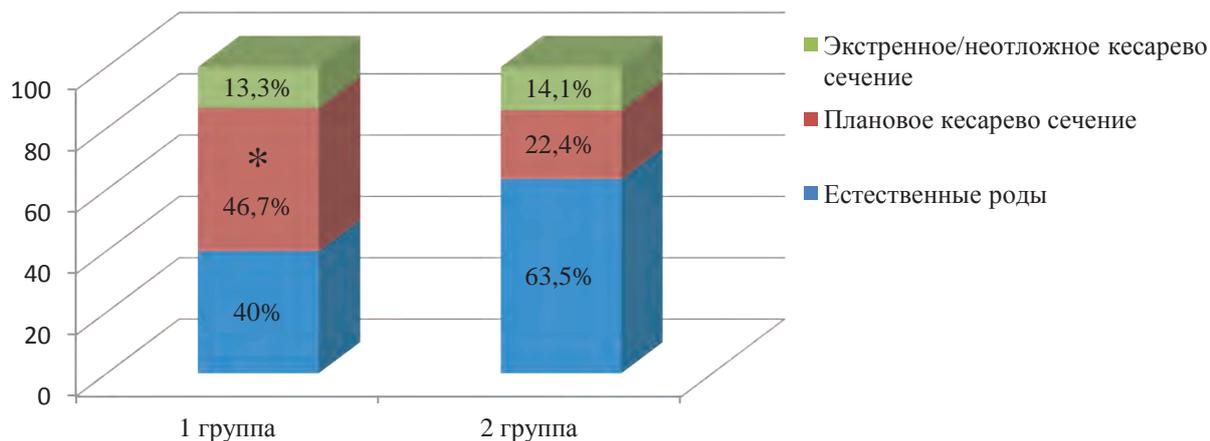


Рисунок 1. Способы родоразрешения обследованных женщин, n (%)
Figure 1. Methods of delivery of the examined women, n (%)

*n (%) — количество наблюдений (процент от общей выборки)

Течение послеродового периода у женщин в двух группах было осложнено анемией, однако статистически значимо чаще она встречалась в контрольной группе (1-я группа — 6,7%; 2-я группа — 21,8%, $p_{1-2}=0,025$). Другие осложнения послеродового периода встречались в двух группах с одинаковой частотой.

Обсуждение

ЗРП является распространенным гестационным осложнением, затрагивает до 10% беременностей в общей популяции и связано с различными неблагоприятными перинатальными исходами и отдаленными последствиями для детей [7, 8]. Эффективные методы лечения ЗРП на сегодняшний день отсутствуют [1], поэтому вектор современных исследований связан

с разработкой эффективных методов прогнозирования и профилактики данной патологии. С целью предикции ЗРП используются факторы риска, связанные с семейным и личным соматическим и акушерским анамнезом матери, биохимическими маркерами, доплерометрическими показателями в маточных и пуповинных сосудах [1, 2, 8]. Согласно результатам нашего исследования индекс массы тела у беременных с ЗРП оказался статистически значимо меньше в сравнении с группой контроля. Действительно, в актуальных клинических рекомендациях [1] индекс массы тела женщины менее 20 кг/м² является фактором умеренного риска ЗРП. Кроме того, семейный анамнез женщин с ЗРП был отягощен ранними тромбоэмболическими осложнениями у родственников 1

Таблица 2. Сроки родоразрешения обследованных женщин, n (%)*, Me (Q1-Q3)
Table 2. Delivery dates of the examined women, n (%)*, Me (Q1-Q3)

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 170)
Преждевременные роды	5 (16,7%)	7 (8,43%) $p_{1-2}=0,011$
Срок преждевременных родов	29 (25–31)	35 (34–36,5) $p_{1-2}=0,007$
— 22–27,6 недель	2 (6,7%)	0 $p_{1-2}=0,022$
— 28–31,6 недель	2 (6,7%)	0 $p_{1-2}=0,022$
— 32–33,6 недель	1 (3,3%)	1 (0,6%)
— 34 — 36,6 недель	0	6 (3,5%) $p_{1-2}=0,015$

* n (%) — количество наблюдений (процент от общей выборки)

Таблица 3. Морфофункциональные показатели новорожденных, *n* (%)*, Me (Q1-Q3)
Table 3. Morphofunctional indices of newborns, *n* (%)*, Me (Q1-Q3)

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 32)	2-я группа (<i>n</i> = 176)
Мальчики	12 (37,5%)	94 (53,4%)
Масса плода, г	2560 (2291,3–2672,5)	3450 (3140–3802,5) $p_{1-2} < 0,001$
Рост плода, см	48 (46,8–50)	52 (50–53) $p_{1-2} < 0,001$
Оценка по шкале Апгар, балл		
— на 1-й минуте	7 (7–8)	8 (7–8) $p_{1-2} < 0,001$
— на 5-й минуте	8 (8–8)	9 (8–9) $p_{1-2} < 0,001$
Гипотрофия новорожденного	29 (90,6%)	2 (1,1%) $p_{1-2} < 0,001$
Асфиксия новорожденного	5 (15,6%)	8 (4,6%) $p_{1-2} = 0,013$
— умеренная	2 (6,3%)	7 (4,0%)
— тяжелая	3 (9,4%)	1 (0,6%) $p_{1-2} = 0,003$
ИВЛ новорожденных	5 (15,6%)	8 (4,6%) $p_{1-2} = 0,004$
Врожденный порок развития	0	2 (1,1%)
Перинатальная смертность	1 (33,3%)	0

* *n* (%) — количество наблюдений (процент от общей выборки)

линии, что не исключает роль протромботических нарушений в патогенезе ЗРП [3, 9]. При этом отмечена низкая эффективность прогноза ЗРП как по результатам анализа анамнестических факторов риска [1], так и по данным лабораторно-инструментальных скрининговых программ на сроке 11-13,6 недель гестации. Долгушина В.Ф. и соавторы (2021) получили аналогичные результаты при анализе анамнестических данных беременных с ЗРП [10].

В течение последних десятилетий все больше внимания уделяется использованию АСК во время беременности в группах высокого риска по развитию преэклампсии и/или ЗРП. Аспирин способствует плацентации благодаря своему проангиогенному, антиромботическому и противовоспалительному действию [11]. В результате настоящего исследования зарегистрирован низкий процент охвата медикаментозной профилактикой в группе высокого риска ЗРП (55%).

Со второго триместра плацента увеличивает свои функциональные запросы и гиповодемические изменения могут привести к плацентарной ишемизации, нарушению формирования ворсин плаценты и, как следствие, к замедлению темпов роста плода [12]. Современным методом оценки маточной, плацентарной и плодовой гемодинамики является доплерография. Доказано, что изменение показателей кровотока в маточных артериях во втором триместре прогнозирует большинство случаев ранней преэклампсии и ЗРП. Результаты доплерометрии в артериях пуповины и сосудах плода (венозный проток, средняя мозговая артерия) помогают в диагностике ЗРП, выявлении критических состояний плода, что определяет тактику ведения беременности и улучшает перинатальные исходы [1, 13]. Нами установлено, что ЗРП ассоциирована с другими плацентарными нарушениями, которые чаще начинались во втором

триместре с изменений маточного и плодово-кровотока и прогрессировали по мере роста срока гестации.

Согласно современным данным ЗРП ассоциирована с тяжелой преэклампсией, высокой частотой преждевременных родов, операций кесарева сечения, гипотрофией и тяжелой асфиксией новорожденных [1, 2, 3, 6, 7, 10, 14], что подтвердили результаты настоящего исследования.

Заклучение

Задержка роста плода является одной из основных причин мертворождения, неонатальной заболеваемости и смертности, имеет отдаленные неблагоприятные последствия для потомства. Отсутствие значимых анамнестических факторов риска, низкая эффективность прогнозирования задержки роста плода по результатам программного скрининга на сроке 11-13,6 недель требуют разработки но-

вых современных способов предикции патологии. Терапевтическая модификация образа жизни с коррекцией управляемых соматических и акушерско-гинекологических факторов риска на прегравидарном этапе, раннее прогнозирование и профилактические стратегии во время беременности, своевременная диагностика и ведение с использованием стандартизированного протокола для определения надлежащего мониторинга и сроков родоразрешения могут улучшить перинатальные исходы при задержке роста плода. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке новых инструментов фетальной диагностики, которые могут повысить точность прогнозирования критических состояний плода, а также на внедрении инновационных терапевтических мероприятий, направленных на улучшение плацентарной гемодинамики, что позволит дополнительно оптимизировать сроки родоразрешения.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол No 7 от 05.11.2024 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Е.Г. Сяндюкова, Т.В. Узлова, Н.М. Динер — разработка концепции и дизайна исследования; Т.Е. Тихонова, М.Г. Рябикина, Н.А. Филиппова, Н.М. Динер, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Е.Г. Сяндюкова, Т.В. Узлова, Н.М. Динер, Н.А. Филиппова, Ю.А. Яковлева, Л.Б. Тарасова — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted research complies with the standards of the Helsinki Declaration (Declaration Helsinki), approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Protocol No. 7 from 05/11/2024.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena G. Syundyukova, Tatiana V. Uzlova, Natalia M. Diner — concept statement and contribution to the scientific layout; Tatiana E. Tikhonova, Maria G. Ryabikina, Natalia A. Filippova, Natalia M. Diener, Yulia A. Yakovleva, Lyudmila B. Tarasova — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; Elena G. Syundyukova, Tatiana V. Uzlova, Natalia M. Diener, Natalia A. Filippova, Yulia A. Yakovleva, Lyudmila B. Tarasova — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». 2022 г. https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
2. Shrivastava D., Master A. Fetal Growth Restriction. Journal of Obstetrics and Gynecology India. 2020 Apr; 70(2): 103-110. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01278-4>
3. Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., Коляда Е.В., Асташкина М.В. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы. Вестник СурГУ. Медицина: научно-практический журнал. 2019; 4: 29–35. [Dolgushina V.F., Fartunina Yu.V., Nadvikova T.V., Kolada E.V., Astashkina M.V. Early and Late-onset Fetal Growth Restriction: Features of Pregnancy and Perinatal Outcomes. Bulletin of SurGU. Medicine: a scientific and practical journal. 2019; 4: 29–35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2019-4-29-35>
4. Burry L., Hutton B., Williamson D.R., Mehta S., Adhikari N.K., Cheng W., Ely E.W., Egerod I., Fergusson D.A., Rose L. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. Cochrane Database System Review. 2019 Sep 3; 9(9): CD011749. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011749.pub2>
5. Bruin C., Damhuis S., Gordijn S., Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2021 Jun; 48(2): 371-385. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.007>
6. Stubert J., Hinz B., Berger R. The Role of Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Pre-Eclampsia, Fetal Growth Restriction, and Preterm Birth. Deutsches Arzteblatt International. 2023 Sep 15; 120(37): 617-626. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0133>
7. Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Беломестнов С.Р., Ксенофонтова О.Л. Задержка внутриутробного роста и развития плода: тенденции десятилетия. Российский педиатрический журнал. 2024; 27(4): 241-248. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-241-248>
8. Kingdom J., Ashwal E., Lausman A., Liew J., Soliman N., Figueiro-Filho E., Nash C., Bujold E., Melamed N. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. Journal of Obstetrics and Gynecology Canada. 2023 Oct; 45(10): 102154. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.05.022>
9. Voicu N.L., Bohiltea R.E., Berceanu S., Busuioc C.J., Roşu G.C., Paitici Ş., Istrate-Oftîeru A.M., Berceanu C., Diţescu D. Evaluation of placental vascularization in thrombophilia and intrauterine growth restriction (IGR). Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2020 Apr-Jun; 61(2): 465-476. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.16>
10. Долгушина В.Ф., Верейна Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода. Уральский медицинский журнал. 2021; 20(4): 4-11. [Dolgushina V.F., Vereina N.K., Fartunina J.V., Nadvikova T.V. Prediction of perinatal outcomes in pregnant women with fetal growth retardation. Ural Medical Journal. 2021; 20(4): 4-11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11>
11. Loussert L., Vidal F., Parant O., Hamdi S.M., Vayssiere C., Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. Prenatal Diagnosis. 2020 Apr; 40(5): 519-527. <https://doi.org/10.1002/pd.5645>
12. Mecacci F., Avagliano L., Lisi F., Clemenza S., Serena C., Vannuccini S. et al. Fetal growth restriction: does an integrated maternal hemodynamic-placental model fit better? Reproductive Sciences. 2021; 28(9): 2422-3245. <https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00393-2>
13. Meler E., Martínez J., Boada D., Mazarico E., Figueras F. Doppler studies of placental function. Placenta. 2021; 108: 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.014>
14. Shrivastava D., Master A. Fetal Growth Restriction. Journal of Obstetrics and Gynecology India. 2020 Apr; 70(2): 103-110. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01278-4>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Сюндюкова Елена Геннадьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, Россия)

E-mail: seg269@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>

Адрес: ул. Воровского, д. 64, Челябинск 454092, Россия

Elena G. Syundyukova — Doctor of Sciences (Medical), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University, obstetrician-gynecologist of the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: seg269@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>

Address: Str. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Тихонова Татьяна Евгеньевна — врач акушер-гинеколог родового отделения ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО «ЕКПЦ») (Екатеринбург, Россия).

E-mail: tatyana.kostrickova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8910-8418>

Адрес: ул. Комвузовская, д. 3, Екатеринбург 620066, Россия

Узлова Татьяна Васильевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по профилю акушерство и гинекология Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, Россия).

E-mail: tatiana.uzlova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4032-6550>

Адрес: ул. Черкасская, д. 2, Челябинск 454052, Россия

Динер Наталья Михайловна — заведующий отделения патологии беременности Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, Россия).

E-mail: natashadiner@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7845-3136>

Адрес: ул. Черкасская, д. 2, Челябинск 454052, Россия

Рябикина Мария Геннадьевна — врач акушер-гинеколог родового отделения Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, Россия).

E-mail: mryabikina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0943-0448>

Адрес: ул. Черкасская, д. 2, Челябинск 454052, Россия

Филиппова Наталия Александровна — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск, Россия).

E-mail: filnat_69@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0787-1848>

Адрес: ул. Воровского, д. 64, Челябинск 454092, Россия

Tatyana E. Tikhonova — obstetrician-gynecologist at the maternity department of the Yekaterinburg Clinical Perinatal Center (GBUZ SB EKPC) (Yekaterinburg, Russia).

E-mail: tatyana.kostrickova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8910-8418>

Address: Str.Komvuzovskaya, 3, Yekaterinburg 620066, Russia

Tatyana V. Uzlova — Doctor of Sciences (Medical), Professor, Professor of the Department of the South Ural State Medical University, Deputy Chief Physician of the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: tatiana.uzlova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4032-6550>

Address: Str. Cherkasskaya, 2, Chelyabinsk, 454052, Russia

Natalia M. Diner — the Head of the Department of Pregnancy Pathology at the the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: natashadiner@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7845-3136>

Address: Str. Cherkasskaya, 2, Chelyabinsk, 454052, Russia

Maria G. Ryabikina — obstetrician-gynecologist at the maternity department of the the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: mryabikina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0943-0448>

Address: Str. Cherkasskaya, 2, Chelyabinsk, 454052, Russia

Natalia A. Filippova — Candidate of Sciences (Medical), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University, obstetrician-gynecologist of the Clinic of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: filnat_69@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0787-1848>

Address: Str. Vоровского, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Яковлева Юлия Александровна — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Городская Клиническая больница No 6», (Челябинск, Россия).

E-mail: yakovlevaua@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-7711>

Адрес: ул. Воровского, д. 64, Челябинск 454092, Россия

Yulia A. Yakovleva — Candidate of Sciences (Medical), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University, obstetrician-gynecologist of the State Medical Institution "City Clinical Hospital No. 6", (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: yakovlevaua@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-7711>

Address: Str. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Тарасова Людмила Бернардовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Городская Клиническая больница No 6», (Челябинск, Россия).

E-mail: tarasovalb@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-9741>

Адрес: ул. Воровского, д. 64, Челябинск 454092, Россия

Lyudmila B. Tarasova — Candidate of Sciences (Medical), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University, obstetrician-gynecologist of the State Medical Institution "City Clinical Hospital No. 6", (Chelyabinsk, Russia).

E-mail: tarasovalb@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-9741>

Address: Str. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia



Оригинальная статья

Генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей

А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Антибиотикорезистентность микроорганизмов является существенной проблемой для здравоохранения стран всего мира. Изучение структуры и распространённости генетических детерминант антибиотикорезистентности является актуальным научно-исследовательским направлением, позволяющим определить механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам.

Цель. Изучить генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей.

Материал и методы. Генетический профиль антибиотикорезистентности определяли у БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, выделенных из образцов биологического материала, полученного от 43 женщин и 24 детей, госпитализированных в отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в 2024г. ДНК бактериальных клеток БЛРС продуцирующих изолятов выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК». Детекцию генов bla_{tem} , $bla_{ctx-M-1}$, bla_{shv} , $bla_{oxa-40-like}$, $bla_{oxa-48-like}$, $bla_{oxa-23-like}$, $bla_{oxa-51-like}$, bla_{imp} , bla_{KPS} , bla_{NDM} проводили с использованием набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

Результаты. У представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей, геновариант $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}$ идентифицирован в 29,2% случаев и встречался только у *Klebsiella pneumoniae*. $Bla_{tem}+bla_{ctx-M-1}$ детектирован в 20,8%, а $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}+bla_{tem}$ — в 12%. Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от женщин, геновариант $bla_{ctx-M-1}$ встречался в 37,2% случаев и был выявлен только у *Escherichia coli*. А варианты $bla_{ctx-M-1}+bla_{tem}$ и $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}$ — в 16,3%. В 2024 г впервые за 7 лет проводимых нами исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности выявлен штамм *Escherichia coli* с множественной лекарственной устойчивостью, обладающий геном bla_{NDM} . Также обращает на себя внимание выявление *K. pneumoniae* с генетическим профилем антибиотикорезистентности bla_{tem} , $bla_{ctx-M-1}$, bla_{shv} , $bla_{oxa-48-like}$, bla_{NDM} .

Заключение. Генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического отделений представлен 8-ю геновариантами, в которых доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета лактамным антибиотикам среди представителей энтеробактерий в 2024г, как и в 2021, 2022 гг., остается $bla_{ctx-M-1}$, который обнаруживается как в моноварианте, так и в ассоциации с bla_{tem} и bla_{shv} .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикорезистентность, гены, БЛРС, энтеробактерий.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизов И.И. Генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 72–79. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-3-72-79>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, Россия. E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: 17.12.2024
© Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизов И.И., 2024

Original article

Genetic profile of antibiotic resistance of enterobacteria strains isolated from obstetrics, gynecology and pediatric patients

Alexander V. Ustyuzhanin, Guzel N. Chistyakova, Irina I. Remizova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Background. Antibiotic resistance of microorganisms is a significant problem for public health in countries around the world. Studying the structure and prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance is a current research area that makes it possible to determine the mechanisms of resistance to antibacterial drugs.

Purpose of the study. To study the genetic profile of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from obstetrics, gynecology and pediatric patients.

Materials and methods. The genetic profile of antibiotic resistance was determined in ESBL-producing strains of Enterobacteriaceae isolated from samples of biological material obtained from 43 women and 24 children hospitalized in the departments of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of OMM" of the Russian Ministry of Health in 2024. The DNA of bacterial cells of ESBL-producing isolates was isolated from a daily culture of microorganisms using the PROBA-NK kit. Detection of genes *blat_{em}*, *blactx-M-1*, *blashv*; *bla_{oxa}-40-like*, *bla_{oxa}-48-like*, *bla_{oxa}-23-like*, *bla_{oxa}-51-like*, *bla_{imp}*, *bla_{KPS}*, *bla_{NDM}*, were carried out using the BakResist GLA kit on a DT-48 detection amplifier (DNA technology, Russia).

Results. In representatives of the Enterobacteriaceae family isolated from children, the *blactx-M-1+blashv* genovariant was identified in 29.2% of cases and was found only in *Klebsiella pneumoniae*. *Blat_{em}+blactx-M-1* was detected in 20.8%, and *blactx-M-1+blashv+blat_{em}* — in 12%. Among representatives of the Enterobacteriaceae family isolated from women, the *blactx-M-1* genovariant was found in 37.2% of cases and was detected only in *Escherichia coli*. And the options *blactx-M-1+blat_{em}* and *blactx-M-1+blashv* — in 16.3%. In 2024, for the first time in 7 years of our research to identify the genetic determinants of antibiotic resistance, a multidrug-resistant *Escherichia coli* strain with the *bla_{NDM}* gene was identified. Also noteworthy is the identification of *K. pneumoniae* with the genetic profile of antibiotic resistance *blat_{em}*, *blactx-M-1*, *blashv*, *bla_{oxa}-48-like*, *bla_{NDM}*.

Conclusion. The genetic profile of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from patients in obstetrics, gynecology and pediatric departments is represented by

8 genovariants, in which the dominant gene providing resistance to beta-lactam antibiotics among Enterobacteriaceae in 2024, as in 2021, 2022, blaCTX-M-1 remains, which is found both as a monovariant and in association with blatem and blashv.

KEYWORDS: antibiotic resistance, genes, ESBL, enterobacteria.

FOR CITATION: Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Genetic profile of antibiotic resistance of enterobacteria strains isolated from obstetrics, gynecology and pediatric patients. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3): 72–79. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-72-79> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Alexander V. Ustyuzhanin — Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, leading researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, +79089249419, E-mail: ust103@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Received: 16.12.2024. Accepted: 17.12.2024

Введение

Использование антибактериальных препаратов с лечебной и профилактической целью в медицинской практике сопровождается развитием ряда побочных эффектов, одним из которых является возникновение антибиотикорезистентности [1].

Антибактериальная терапия приводит к качественным и количественным изменениям спектра микроорганизмов в нестерильных локусах человеческого организма и способствует селекции штаммов, устойчивых к антибиотикам [2]. Изучение механизмов антибиотикорезистентности, детекция генетических детерминант в сочетании с фенотипической характеристикой имеют значение как для выбора лечебного препарата и тактики ведения конкретного пациента, так и для длительного глобального и локального микробиологического мониторинга, отражающего эволюционные закономерности распространения эпидемиологически значимых клональных линий, что в конечном итоге сказывается на эффективности эмпирической терапии как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах оказания медицинской помощи [3].

В настоящее время распространены исследования генетического профиля антибиотикорезистентности представителей энтеробактерий, выделенных, главным образом, от взрослого населения [4]. Вместе с тем бактерии с множественной лекарственной устойчивостью зарегистрированы в качестве этиологических агентов генерализованной инфекции в учреждениях как акушерско-гинекологического, так и педиатрического профилей [5]. Вопросу рационального использования антибактериальных препаратов и микробиологическому мониторингу в учреждениях

родовспоможения уделяется большое внимание [6]. Изучение структуры и распространенности генетических детерминант антибиотикорезистентности является актуальным научно-исследовательским направлением.

Цель — изучить генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей.

Материалы и методы

Исследуемый материал, поступивший по клиническим показаниям и в ходе локального микробиологического мониторинга, в ходе микробиологического исследования которого обнаружены БЛРС-продуцирующие штаммы энтеробактерий, представлен в таблице 1.

Генетический профиль антибиотикорезистентности определяли у БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, выделенных из образцов биологического материала, полученного от 43 женщин и 24 детей, госпитализированных в отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в 2024г.

Для выявления детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам были изучены 67 не дублирующих друг друга штамма 5-ти видов семейства *Enterobacteriaceae* (Таблица 2).

Проведение бактериологического исследования образцов биологического материала, доставленного в лабораторию осуществляли в соответствии с действующими нормативными документами (СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»). Посев проводили

Таблица 1. Биологический материал, при микробиологическом исследовании которого обнаружен рост БЛРС- продуцирующих бактерий

Table 1. Biological material, microbiological examination of which revealed the growth of ESBL-producing bacteria

№ п/п	Вид биологического материала Type of biological material	Количество проб Number of samples
1	Отделяемое цервикального канала Cervical discharge	36
3	Фекалии Feces	20
4	Кровь Blood	3
9	Моча Urine	2
11	Послед Afterbirth	4
16	Отделяемое шва Detachable seam	1
17.	Отделяемое глаз eye discharge	1
Итого: Total:		67

Таблица 2. Спектр видов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, исследованных на наличие генов антибиотикорезистентности

Table 2. Spectrum of enterobacteria species producing ESBL, investigated for the presence of antibiotic resistance genes

Вид бактерий	Количество штаммов выделенных от детей	Количество штаммов выделенных от женщин
<i>Escherichia coli</i>	8	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
Итого	24	43

на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и первичной дифференциации на лактозоположительные и лактозоотрицательные колонии и на кровяно-сывороточный агар (основа-Conda, Испания) с целью выявления гемолитической активности бактериальных штаммов. Видовую идентификацию чистой культуры, определение

антибиотикочувствительности проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360, AST-N361 (определение антибиотикочувствительности).

ДНК бактериальных клеток БЛРС продуцирующих изолятов выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК». Детекцию генов bla_{tem} , $bla_{ctx-M-1}$, bla_{shv} , $bla_{oxa-40-like}$, $bla_{oxa-48-like}$, $bla_{oxa-23-like}$, $bla_{oxa-51-like}$, bla_{imp} , bla_{KPS} , bla_{NDM} , проводили с использованием набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты

При изучении генетического профиля антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей, идентифицировано 8 геновариантов, обеспечивающих невосприимчивость к антибиотикам группы бета лактамов.

На рисунке 1 представлен спектр генетических детерминант антибиотикорезистентности, установленный при исследовании штаммов, выделенных от детей.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей, геновариант $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}$ идентифицирован в 29,2% случаев и встречался только у *Klebsiella pneumoniae*. $Bla_{tem}+bla_{ctx-M-1}$ детектирован в 20,8%, а $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}+bla_{tem}$ — в 12%.

Не удалось определить генетические детерминанты резистентности у одного штамма *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*. Однократно детектирован ген $bla_{ctx-M-1}$ у *Escherichia coli*, bla_{tem} — у *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*. Обращает на себя внимание

обнаруженное в ходе локального микробиологического мониторинга носительство карбапенемазу продуцирующего штамма *Escherichia coli* ($bla_{ctx-M-1}+bla_{NDM}$), устойчивого к карбапенемам, антибиотикам группы резерва. Отсутствие штамма с аналогичной фенотипической характеристикой в образцах биологического материала и смывах с объектов окружающей среды в течение шестимесячного периода до и после даты обнаружения карбапенемазу продуцирующего изолята позволяет с высокой долей вероятности предполагать о том, что выявленный штамм внебольничного происхождения, который не включился в циркуляцию госпитальных штаммов во внутрибольничной среде.

На рисунке 2 представлен спектр генетических детерминант антибиотикорезистентности, установленный при исследовании штаммов, выделенных от женщин.

Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от женщин, геновариант $bla_{ctx-M-1}$ встречался в 37,2% случаев и был выявлен только у *Escherichia coli*. А варианты $bla_{ctx-M-1}+bla_{tem}$ и $bla_{ctx-M-1}+bla_{shv}$ — в 16,3%.

В результате проведенного исследования установлено, что в 2024г., как и в 2021, 2022 г.г. доминирующим геном, остается $bla_{ctx-M-1}$ [7, 8].

Обсуждение.

Наличие штаммов без выявленных детерминант антибиотикорезистентности используемыми диагностическими подходами подтверждает реализацию иных механизмов формирования антибиотикорезистентности, таких как работу эффлюксных насосов, изменение структуры транспортных каналов, формирование метаболического шунта и изменение мишени для действия антибиотика.

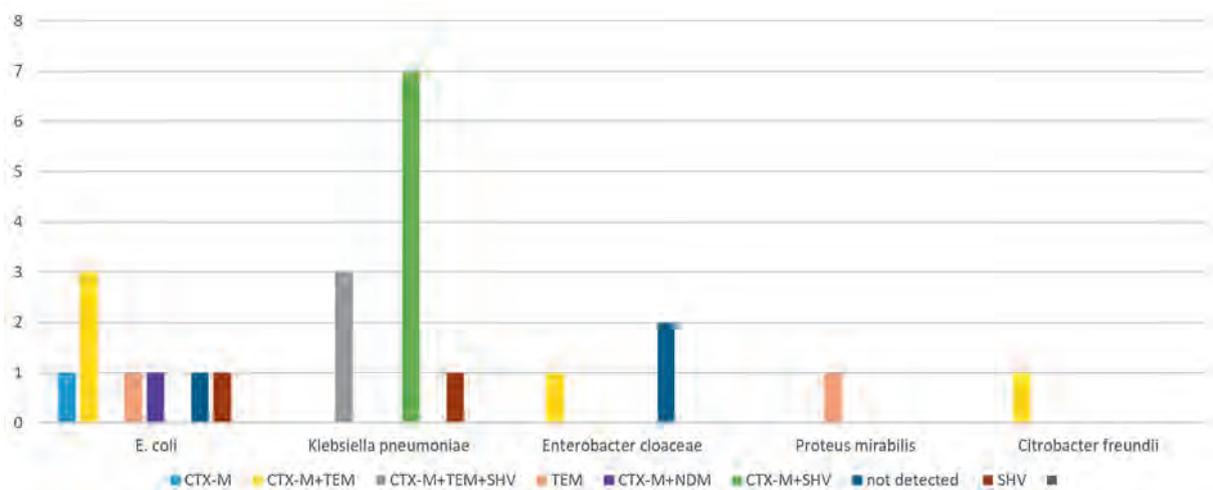


Рисунок 1. Генетический профиль антибиотикорезистентности БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от детей.

Figure 1. Genetic profile of antibiotic resistance of ESBL-producing strains isolated from children.

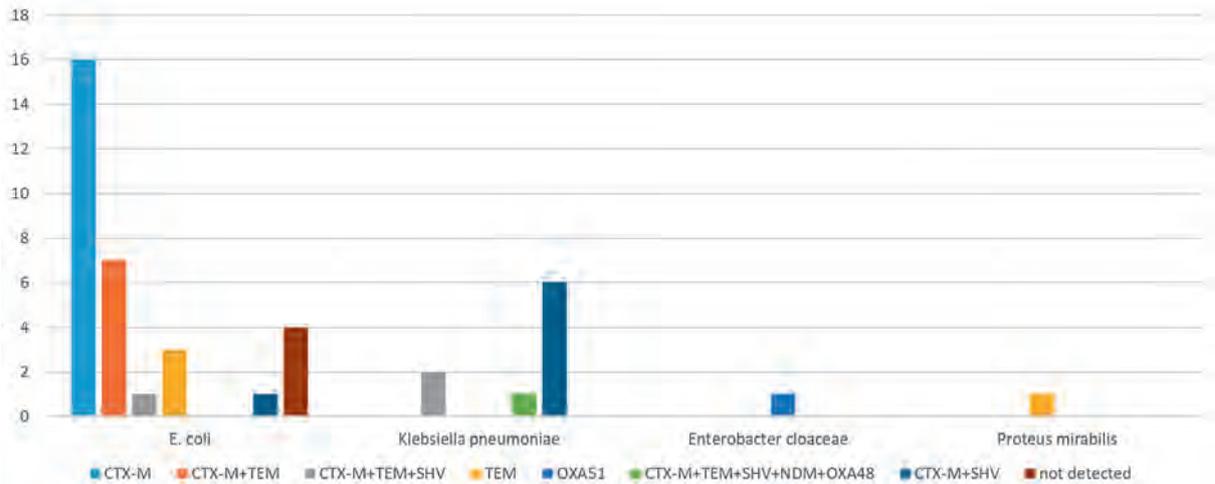


Рисунок 2. Генетический профиль антибиотикорезистентности БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от женщин.

Figure 2. Genetic profile of antibiotic resistance of ESBL-producing strains isolated from women.

Доминирование геноварианта $bla_{ctx-M-1}$ среди энтеробактерий, выделенных от женщин, обусловлено преобладанием БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli*.

В 2024 г впервые за 7 лет проводимых нами исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности выявлен штамм *Escherichia coli* с множественной лекарственной устойчивостью, обладающий геном bla_{NDM} . Аналогичный ген был детектирован в 2022, но в штамме *K. pneumoniae*, колонизирующем кишечный биотоп новорожденного ребенка, что подтверждает распространение антибиотикорезистентных штаммов в человеческой популяции.

Также обращает на себя внимание выявление *K. pneumoniae* с генетическим профилем антибиотикорезистентности bla_{tem} , $bla_{ctx-M-1}$, bla_{shv} , $bla_{oxa-48-like}$, bla_{NDM} .

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о возможной колонизации кишечника новорожденных детей в период их нахождения на стационарном

этапе выхаживания штаммами энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью, ассоциированной с несколькими генетическими детерминантами антибиотикорезистентности. Что способствует формированию так называемого депо устойчивых к действию антибиотиков штаммов условно-патогенных микроорганизмов и пребыванию во внутрибольничной среде источников возбудителей инфекционных заболеваний [9,10,11].

Заключение

Таким образом, генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического отделений представлен 8-ю геновариантами, в которых доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета лактамным антибиотикам среди представителей энтеробактерий в 2024г, как и в 2021, 2022 гг., остается $bla_{ctx-M-1}$, который обнаруживается как в моноварианте, так и в ассоциации с bla_{tem} и bla_{shv} .

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 12 от 17 июня 2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. — разработка концепции и дизайна исследования; Устюжанин А.В. — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Чистякова Г.Н. — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol No. 12 from 17/06/2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Chistyakova Guzel Nukhovna — discussion and coordination of concepts and design research, scientific editing; Ustyuzhanin Alexander Vladimirovich: concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, writing the text of the article; preparation of a literature review, discussion and approval of the concept and design of the study. Remizova Irina Ivanovna: discussion and approval of the concept and design of the study

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Meropol S.B., Stange K.C., Jacobs M.R., Weiss J.K., Bajaksouzian S., Bonomo R.A. Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in a Prospective Cohort of Newborn Infants During the First Year of Life. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 5;3(4):ofw221. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw221>
2. Li W., Tapiainen T., Brinkac L., Lorenzi H.A., Moncera K., Tejesvi M.V., Salo J., Nelson K.E. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth. *J Infect Dis.* 2021 Oct 13;224(7):1236-1246. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa155>
3. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба.* 2019; 8 (3):1419. [Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratory Service.* 2019;8(3):14-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>
4. Gu S., Lai J., Kang W., Li Y., Zhu X., Ji T., Feng J., Zhao L., Li Z., Dong L., Hou G., Zhu Y., Li Z., He C., Geng H., Pang D., Wang Y. Drug resistance characteristics and molecular typing of *Escherichia coli* isolates from neonates in class A tertiary hospitals: A multicentre study across China. *J Infect.* 2022 Nov;85(5):499-506. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.09.014>
5. Белов А. В., Пырегов А. В., Трошин П. В. [и др.] Современное состояние проблемы и клиническое наблюдение терапии акушерского сепсиса, вызванного ESKAPE-патогенами. *Акушерство и гинекология.* 2022;4: 164-175. [Belov AV, Pyregov AV, Troshin PV. et al.]

The current state of the problem and a clinical observation of therapy for obstetric sepsis caused by ESKAPE-pathogens *Obstetrics and gynecology.* 2022;4: 164-175. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.164-175>

6. Сердюкова Д. М., Шабанова Н. Е., Любасовская Л. А. [и др.] Современное состояние антибиотикорезистентности оппортунистических патогенов и уровня потребления антибактериальных препаратов в акушерском стационаре федерального значения третьего уровня. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019; 64(11-12):39-47. [Serdyukova DM, Shabanova NE, Lyubasovskaya LA et al.] Contemporary State of Antibiotic Resistance in Opportunistic Pathogens and the Extent of Antibiotic Use in the Third-Level Federal Obstetric Hospital. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2019; 64(11-12):39-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-39-47>
7. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Маханек А. А. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2022;21(3):44-49. [Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II, Mahanek AA. Prevalence of antibiotic resistance genes bla-ctx-m, bla-shv, bla-tem in Enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal prevention.* 2022; 21(3): 44-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>
8. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Маханек А. А. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных

- в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023;22(4):49-55. [Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II, Mahanek AA. Genetic determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated during microbiological monitoring in a perinatal center. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2023; 22 (4):49-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>
9. Точилина А. Г., Соловьева И. В., Белова И. В. [и др.] Опыт использования MALDI TOF минисеквенирования для исследования бета-лактамаз типа TEM штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в педиатрических стационарах. Журнал МедиАль. 2020;2(26):18-23. [Tochilina AG, Solov'eva IV, Belova IV. [et al.] Experience of using MALDI TOF minisequencing to study TEM-type beta-lactamases of *K. pneumoniae* strains circulating in pediatric hospitals. *ZHurnal MediAl'*. 2020;2(26):18-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21145/2225-0026-2020-2-18-23>
 10. Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В. [и др.] Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре. Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2019; 8(317):25-29. [Belova IV, Tochilina AG, Solov'eva IV. [et al.] Characteristic of hospital *Klebsiella pneumoniae* strains circulating in the pediatric hospital. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2019; 8(317):25-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29>
 11. Гординская Н. А., Борискина Е. В., Кряжев Д. В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;3: 268-272. [Gordinskaya NA, Boriskina EV, Kryazhev DV. Phenotypic and genetic characteristics of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in hospitals of Nizhny Novgorod. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;3:268-272. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.268-272>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург.
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики
E-mail: Remizovall@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Alexandr V. Ustyuzhanin — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternal and Infant Protection" of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg.
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Guzel N. Chistyakova — MD, Prof., Head of the Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of the Public Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Irina I. Remizova — Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics,
E-mail: Remizovall@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Streptococcus agalactiae в неонатологии: стратегии обнаружения

П.Г. Аминева^{1,2}, Е.С. Ворошилина¹, В.Ю. Старков³, Д.С. Додров³

¹Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ООО «Кволити Мед». Екатеринбург, Россия

³ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae*, СГВ) остается основной причиной неонатального сепсиса и менингита, несмотря на выраженное снижение из-за применения интранатальной антибиотикопрофилактики. Вместе с тем, задержки в выявлении и лечении неонатальных инфекций могут вызвать серьезные последствия и в некоторых случаях смерть новорожденного, с другой стороны, ненужное применение антибиотиков также имеет пагубные последствия (изменение нормальной микрофлоры новорожденного, развитие устойчивости к противомикробным препаратам и др). При этом перед лабораториями постоянно встает задача совершенствовать диагностические подходы для быстрой и правильной идентификации новорожденных с инфекцией.

Цель исследования. Проанализировать эффективность, результативность и время выдачи результатов бактериологического исследования при неонатальном сепсисе и менингите, вызванного *Streptococcus agalactiae*, для определения лучшей диагностической стратегии.

Материал и методы. В период с января по ноябрь 2024 г. проанализированы истории болезни 10 новорожденных с положительной гемокультурой на *Streptococcus agalactiae*. Образцы крови были взяты в асептических условиях в педиатрические флаконы для гемокультивирования по стандартному протоколу. Идентификацию микроорганизмов производили 2 методами: 1 — путем стандартного субкультивирования на чашках с питательной средой и 2 — напрямую из положительных флаконов с применением технологии MALDI-TOF MS на анализаторе Vitek MS (BioMerieux, Франция) с использованием in-house метода.

Результаты. Среднее время от момента взятия пробы до постановки в прибор для гемокультивирования (А) составило 13,1±7,4 ч, среднее время роста микроорганизма, т.е. до положительного сигнала (В) — 6,7±3,0, среднее время идентификации возбудителя из флакона крови (С) — 20,2±13,1, среднее время оборота пробы в лаборатории (от забора материала до выдачи результата идентификации клиническому врачу — D) составило 42,0±12,0 ч. При использовании метода ускоренной идентификации напрямую из положительного флакона среднее время С составило 12,5 часов, D — 36,3 часа.

Выводы. Применение ускоренной методики культурального выявления СГВ в гемокультурах новорожденных детей позволило сократить время идентификации возбудителя в положительной культуре крови на 17,5 часов с 30 часов до 12,5 (более чем в 2 раза), а общее время от получения биоматериала до принятия решения лечащим — сократить на 14 часов (с 50 часов до 36), т. е. почти в 1,5 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Streptococcus agalactiae*, к противомикробным препаратам, посев тестирование на чувствительность крови, инфекции кровотока новорожденных,

идентификация, MALDI-TOF масс-спектрометрия, микробиологическая диагностика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аминева П.Г., Ворошилина Е.С., Старков В.Ю., Додров Д.С. *Streptococcus agalactiae* в неонатологии: стратегии обнаружения. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 80–90. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-3-80-90>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Аминева Полина Геннадьевна — Ассистент, аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ул. Репина, д. 3., г. Екатеринбург, 620028, Россия. E-mail: pga@qualitymed.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024
© Аминева П.Г., Ворошилина Е.С., Старков В.Ю., Додров Д.С.2024

Original article

Streptococcus agalactiae in neonatology: detection strategies

Polina G. Amineva^{1,2}, Ekaterina S. Voroshilina¹, Vadim Yu. Starkov³, Dmitry S. Dodrov³

¹The Department of Medical Microbiology and Laboratory Diagnostics of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²LLC "Quality Med" Ekaterinburg, Russia

³Clinical Perinatal Center Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Background. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*, SGV) remains the main cause of neonatal sepsis and meningitis, despite a marked decrease due to the use of intranatal antibiotic prophylaxis. At the same time, delays in the detection and treatment of neonatal infections can cause serious consequences and, in some cases, the death of a newborn, on the other hand, unnecessary use of antibiotics also has harmful consequences (changes in the normal microbiota of a newborn, the development of antimicrobial resistance, etc.). At the same time, laboratories are constantly faced with the task of improving diagnostic approaches for the rapid and correct identification of newborns with infection.

The purpose of the study. To analyze the effectiveness, efficiency and timing of the results of bacteriological examination in neonatal sepsis and meningitis caused by *Streptococcus agalactiae* to determine the best diagnostic strategy.

Material and methods. In the period from January to November 2024, the case histories of 10 newborns with positive hemoculture for *Streptococcus agalactiae* were analyzed. Blood samples were taken under aseptic conditions according to the standard protocol. The identification of microorganisms was carried out by 2 methods: 1 — by standard subcultivation on nutrient cups and 2 — directly from positive vials using MALDI-TOF MS technology on a Vitek MS analyzer (BioMerieux, France) using the in-house method.

Results. The average time from the moment of sampling to placement in the hemocultivation device (A) was 13.1±7.4 hours, the average growth time of the microorganism, i.e., to a positive signal (B) was 6.7± 3.0, the average time for identification of the pathogen from a blood vial (C) was 20.2±13.1, the average sample turnover time in the laboratory (from the collection of the material to the issuance of the identification result to the clinician — D) was 42.0 ± 12.0 hours. When using the accelerated identification method directly from a positive vial, the average time C was 12.5 hours, D — 36.3 hours.

Conclusions. The use of an accelerated technique for the cultural detection of OHS in hemocultures of newborn children allowed to reduce the time of identification of the pathogen in

a positive blood culture by 175 hours from 30 hours to 12.5 (more than 2 times), and the total time from obtaining the biomaterial to making a decision by the attending physician was reduced by 14 hours (from 50 hours to 36), i.e. almost 1.5 times.

KEYWORDS: *Streptococcus agalactiae*, antimicrobial susceptibility testing, blood culture, bloodstream infection of neonates, identification, Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, microbiological diagnostics.

FOR CITATION: Amineva P.G., Voroshilina E.S., Starkov V.Yu., Dodrov D.S. *Streptococcus agalactiae* in neonatology: detection strategies. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3): 80–90. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-80-90> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Polina G. Amineva — Assistant, post-graduate student of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pga@qualitymed.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Streptococcus agalactiae — единственный стрептококк группы В (СГВ) согласно классификации по группоспецифическому полисахариду клеточной стенки Ребекки Лэнсфилд [1], является комменсалом в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах человека. В то же время СГВ способен вызывать оппортунистические инфекции, иногда с тяжелым течением, особенно у новорожденных, для которых является основной причиной заболеваемости и смертности [2]. Инфекции кровотока, вызванные штаммами *S. agalactiae*, встречаются относительно редко, составляя всего 1–2%. В зависимости от времени дебюта инфекцию, вызванную СГВ у новорожденных, принято классифицировать на вариант с ранним началом — возникает на первой неделе жизни, и с поздним началом — развивается после первой недели и вплоть до 3 месяцев жизни.

Отмечено, что вагинальная колонизация СГВ была определена как фактор риска развития неонатальных инфекций [2] и преждевременных родов [3]. Примерно 10–30% женщин колонизированы СГВ во время беременности. Колонизация является необходимым условием для развития раннего сепсиса, причем сепсис более вероятен у женщин с высокой степенью колонизации [3]. Бактерии перемещаются из влагалища через шейку матки в полость матки и проникают в ткани, окружающие плод. После того, как СГВ проник в амниотическую полость или вступил в контакт с плацентой, существует вероятность хориоамнионита, что часто приводит к преждевременным родами и мертворождению.

Перинатальный скрининг, нацеленный на выявление СГВ у беременных, значительно

снизил СГВ-ассоциированные неонатальные инфекции. Профилактика инфекции СГВ включает активное выявление колонизированных беременных женщин с помощью посева или ПЦР вагинально-ректального мазка между 35 -й и 37-й неделями беременности и проведение интранальной антибиотикотерапии матерям с высоким риском передачи СГВ. Клинические испытания, проведенные с 1980-х годов, показали, что данный подход может эффективно предотвратить ранние неонатальные инфекции. Так частота таких инфекций в США достигала 5 случаев на 1000 живорождений до широкого распространения интранатальной профилактики и значительно снизилась после ее введения, причем эта тенденция сохраняется и в последующие годы (0,37/1000 живорождений в 2006 г. и 0,23/1000 живорождений в 2015 г.) [4]. Однако данный подход не позволил полностью устранить СГВ-ассоциированные неонатальные инфекции, что вероятно обусловлено рядом факторов, повышающих риск данной патологии, включая: патогенность штамма, факторы организма хозяина, влияние вагинального микробиома и микробиома кишечника, повышение устойчивости СГВ к антибиотикам, формирование биопленок, а также ложноотрицательные результаты скрининга. Колонизация СГВ и инфицирование целевых тканей требует способности этих бактерий прилипать и сохраняться на слизистых эпителиальных поверхностях. В этих условиях формирование бактериальных биопленок может способствовать выживанию и размножению микробов за счет повышения устойчивости к защитным реакциям организма хозяина. СГВ кодирует ряд факторов вирулентности,

которые позволяют ему сохраняться в суровой вагинальной среде и избегать факторов иммунологической защиты (Таблица 1).

Предположение о развитии инвазивной неонатальной инфекции основывается главным образом на клинических признаках, однако эти проявления могут быть малозаметными и неспецифическими, а также встречаться при неинфекционных заболеваниях. Лабораторные параметры также обладают низкой специфичностью и могут быть изменены при других состояниях, таких как дистресс плода или гипоксия-ишемия. «Золотым стандартом» диагностики неонатального сепсиса является культуральное исследование крови (гемокультура), но данный тест может иметь пониженную чувствительность у новорожденных из-за множества факторов, например, наличие бактериемии с низкой бактериальной нагрузкой. Показано, что бактериемия <10 КОЕ/мл обнаруживается у 68% всех новорожденных с бактериемией, бактериемия <1 КОЕ/мл — у 23% новорожденных [6]. Также на результат посева крови влияет использование антибиотико-профилактики во время родов или трудности со взятием необходимого объема крови, так

как «безопасный» объем крови для посева составляет от 4 до 4,5% от общего объема крови пациента.

Задержки в выявлении и лечении неонатальных инфекций могут вызвать серьезные последствия и в некоторых случаях смерть новорожденного, с другой стороны, ненужное применение антибиотиков также имеет пагубные последствия, такие как изменение нормальной микробиоты новорожденного, развитие устойчивости к противомикробным препаратам, повышенный риск других инфекций, токсическое повреждение органов (ото-, кардио-, гепатотоксичность и др.). Длительная госпитализация новорожденных увеличивает затраты на здравоохранение, приводит к выполнению более инвазивных процедур и в некоторых случаях требует отделения новорожденного от матери, что может помешать началу грудного вскармливания с последующим риском для ребенка. Таким образом, важно постоянно совершенствовать диагностические подходы для быстрой и правильной идентификации новорожденных с инфекцией.

Цель исследования — проанализировать эффективность, результативность и время выдачи результатов бактериологического

Таблица 1. Факторы вирулентности СГВ, участвующие в колонизации влагалища, восходящей инфекции и преждевременных родах [адаптировано из 5]
Table 1. GBS virulence factors involved in vaginal colonization, ascending infection and preterm birth [adapted from 5]

Фактор вирулентности	Мишень хозяина	Функция
HylB	Гиалуроновая кислота	Блокирует сигнализацию TLR2/4
VsaB/FbsC	Фибриноген и ламинин	Адгезия к вагинальным эпителиальным клеткам
Гемолизин	Амниотические эпителиальные клетки Нейтрофилы Тучные клетки Макрофаги	Цитолиз Устойчивость к нейтрофилам Дегрануляция тучных клеток Пироптоз
Srr1/Srr2	Фибриноген	Адгезия к эпителиальным клеткам влагалища, эпителиальным клеткам шейки матки Srr2 связывается с интегринами $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha v\beta 3$, тем самым способствуя адгезии и инвазии эндотелиальных клеток мозга
Пили	Коллаген I	Адгезия к вагинальным эпителиальным клеткам
Капсула	Лектины иммуноглобулинового типа, связывающие сиаловую кислоту	Прилипание к эпителиальным клеткам шейки матки и их инвазия подавляют сигнализацию лектина в эпителиальных клетках амниона и нейтрофилах
Альфа-С-протеин	Гликозаминогликан поверхности клетки-хозяина	Вторжение в клетки эпителия шейки матки

исследования при неонатальном сепсисе и менингите, вызванного *Streptococcus agalactiae*, для определения лучшей диагностической стратегии.

Материалы и методы

Проанализированы данные историй болезни 10 новорожденных, у которых *Streptococcus agalactiae* выделяли из крови. Пациенты находились в ОРИТ и ОПН с января по ноябрь 2024 года в ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» г. Екатеринбурга. Микробиологические (бактериологические и ПЦР исследования) проводились на базе лаборатории ООО «Кволити Мед».

Взятие биоматериала (крови, ликвора и др.) у новорожденных для исследования проводилось согласно стандартным операционным процедурам. Показанием к исследованию крови на стерильность и ликвора согласно протоколу ГБУЗ СО «ЕКПЦ» было наличие факторов риска, клинических симптомов, лабораторных данных и/или «сигнальных факторов» (например, симптомов шока, судороги и др.).

Кровь для посева забирали в педиатрические флаконы (BacT/ALERT PF Plus, BioMérieux, Франция). Флаконы с кровью после доставки в лабораторию инкубировали в анализаторах гемокультур BacT/ALERT 3D120 (BioMérieux, Франция). После сигнала прибора о росте микроорганизмов из флаконов отбиралось по 5 мл аликвоты в стерильные пробирки для ускоренной идентификации. Затем по 10 мкл аликвоты высевали на 5% кровяной агар (с бараньей кровью, обогащенный сывороткой и дрожжевым экстрактом), шоколадный агар. Посев ликвора также осуществляли на кровяной и шоколадный агары, а также обогащали 500 мкл пробы в сывороточном бульоне. Засеянные чашки инкубировали в атмосфере, содержащей 5% CO₂ при 37°C в течение 16-24 ч. Идентификацию выросших колоний производили методом белкового профилирования MALDI-TOF MS (время пролетная матрично-ассоциированная лазерная десорбционная ионизационная масс-спектрометрия) на анализаторе Vitek MS (BioMérieux, Франция).

В основе ускоренной методики лежит модифицированный метод интактных клеток с использованием раствора сапонина в качестве лизирующего компонента [7]. На 1-м этапе происходит осаждение крупнодисперсных частиц и лизис форменных элементов, отмывка. После этого осадок бактериальных клеток готов для нанесения на слайд. На 2-м этапе — нанесение бактериальной массы на 23 точки слайда, покрытие 1 мкл матрицы (α-циано-3-гидроксикоричная кислота), высушивание,

считывание прибором масс-спектров и сравнение с базой данных. Данный метод имеет некоторые преимущества перед методом экстракции: сокращается количество манипуляций и экономится время, осадок бактерий является «жизнеспособным», т.е. он пригоден для дальнейших этапов исследования (определения чувствительности к антибиотикам, ПЦР-диагностики для обнаружения генов антибиотикорезистентности, латекс-агглютинации) [8,9]. Включение в протокол этапа добавления раствора сапонина для гемолиза эритроцитов повышает чувствительность методики. Было отмечено, что некоторые бактерии, чаще всего грамположительные кокки, имеют «привязанность» к эритроцитам и могут быть удалены вместе с ними в некоторых протоколах исследования (центрифугирование в пробирках с гелем и др.) [10].

Оценка антибиотикочувствительности проводилась стандартным диско-диффузионным методом, описанным в Рекомендациях МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» и документе «EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing — Version 7.0 (January 2019)». Пограничные значения диаметров зон подавления роста калиброваны по отношению к гармонизированным европейским пограничным значениям, которые опубликованы EUCAST и расположены в свободном доступе на сайте <http://www.eucast.org>.

Результаты

При оценке ретроспективных данных определяли процент выявления *S. agalactiae* в крови и других биоматериалах от новорожденных с января 2021 года по ноябрь 2024 года. Данный показатель при исследовании гемокультуры составил 0,9% (СГВ был выявлен в 26 пробах из 2931, из них 290 проб крови дали положительный результат по росту микроорганизмов). *S. agalactiae* из отделяемого нижних дыхательных путей (трахеобронхиальный аспират) выделили в 0,8% случаев (в 4 из 507 проб), из ликвора — в 0,7% (в 4 пробах из 596).

Характеристика 10 пациентов с положительной гемокультурой СГВ представлена в табл. 2.

Для оценки чувствительности *S. agalactiae* к антибиотикам проанализировали паттерны резистентности 180 штаммов, выделенных из цервикального канала родильниц и из биоматериалов новорожденных. Результаты представлены в таблице 3.

Результаты показали, что штаммы *S. agalactiae* обладают хорошей чувствительностью

Таблица 2. Характеристика пациентов, у которых из крови был выделен СГВ (n=10).
Table 2. GBS virulence factors involved in vaginal colonization, ascending infection and preterm birth adapted from 5 pts.

Пациент №	Пол	Срок гестации, недели	Наличие клинического диагноза сепсис/менингит	Другой инфекционный диагноз	Результат посева крови/ликвора (выявление <i>Streptococcus agalactiae</i>)	Выявление <i>Streptococcus agalactiae</i> из других б/м
Пац 1	М	40	+/+		+/-н.и.	
Пац 2	М	38	+/-	Врожденная пневмония	+/-	
Пац 3	М	39	+/-		+/-	
Пац 4	М	40	+/-		+/-	
Пац 5	М	41	+ (поздний)/+		+/-н.и.	Отделяемое пупочного кольца
Пац 6	Ж	40	+/-		+/-	Меконий
Пац 7	М	31	+/-	Врожденная пневмония	+/-н.и.	
Пац 8	Ж	37	-/-		+/-	
Пац 9	М	26	+/-	Конъюнктивит, дакриоцистит	+/-	
Пац 10	М	33	+/-		+/-	

Примечание. н.и. — не исследовалось, б/м — биоматериал

Таблица 3. Паттерны антибиотикорезистентности СГВ, выделенных из цервикального канала родильниц и из биоматериалов новорожденных (n=180)

Table 3. Patterns of antibiotic resistance of GBS isolated from the cervical canal of mothers in labor and from biomaterials of newborns (n=180)

Антибиотик	Категория чувствительности (n = 180)			
	R		S	
	Абс.	%	Абс.	%
Бензилпенициллин (скрининг к бета-лактамам)	0	0	180	100
Клиндамицин	49	27,2	131	72,8
Эритромицин	51	28,3	129	71,7
Норфлоксацин (скрининг к фторхинолонам)	10	5,6	170	94,4
Тетрациклин	143	79,4	37	20,6

Примечание. R — устойчивый, S — чувствительный при стандартном дозировании.

к бета-лактамам, в частности к аминопенициллинам. Резистентность к макролидным антибиотикам составляет 28,3%, к линкозамидам — 27,2%. Высокий уровень резистентности отмечается для тетрациклина — почти 80% штаммов к нему устойчивы.

Штаммы *S. agalactiae*, выделенные из крови (таблица 3), характеризуются такими же

паттернами резистентности: высокой чувствительностью к бета-лактамам, а также чувствительностью к ванкомицину, линезолиду. Резистентность к макролидным антибиотикам составляет 30%, к линкозамидам — 30%. Высокий уровень резистентности отмечается для тетрациклина — 70% штаммов к нему устойчивы.

Таблица 4. Паттерны антибиотикорезистентности штаммов СГВ, выделенных из крови новорожденных (n=10)
Table 4. Patterns of antibiotic resistance of GBS strains isolated from the blood of newborns (n=10)

Антибиотик	Категория чувствительности (n = 10)			
	R		S	
	Абс.	%	Абс.	%
Бензилпенициллин (скрининг к бета-лактамам)	0	0	10	100
Клиндамицин	3	30	7	70
Эритромицин	3 (1 штамм с положительным D-тестом)*	30	7	70
Норфлоксацин (скрининг к фторхинолонам)	0	0	10	100
Тетрациклин	7	70	3	30
Ванкомицин	0	0	10	100
Линезолид	0	0	10	100

Примечание. R — устойчивый, S — чувствительный при стандартном дозировании. *D-тест — тест для выявления индуцибельной устойчивости к клиндамицину у стрептококков. Положительный тест — штамм обладает iMLSB-фенотипом резистентности (метилирование рибосом, обусловленное наличием *erm*-генов, кодирующих продукцию белка-метилазы Erm), у таких штаммов стрептококков отмечается перекрестная резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В.

Для анализа времени выдачи результатов бактериологического исследования крови временная шкала обработки пробы в лаборатории была разбита на интервалы (см. рисунок 1).

В таблице 5 даны временные интервалы и общее время оборота пробы в лаборатории при работе с гемокультурой. Среднее время А составило 13,1±7,4 ч, среднее В — 6,7±3,0, среднее С — 20,2±13,1, среднее D — 42,0±12,0 ч. При использовании метода ускоренной идентификации напрямую из положительного

флакона среднее время С составило 12,5 часов, D — 36,3 часа. Если по каким-то причинам ускоренная идентификация не проводилась или была неудачной: среднее время С составило почти 30 часов, среднее время D — 50,6 ч. Время роста микроорганизмов во флаконе (время В) зависит от многих факторов, на некоторые из которых повлиять невозможно, например, вид возбудителя и микробная нагрузка. Также имеет значение количество микробных клеток во флаконе — чем больше возбудителя в крови, тем быстрее флакон

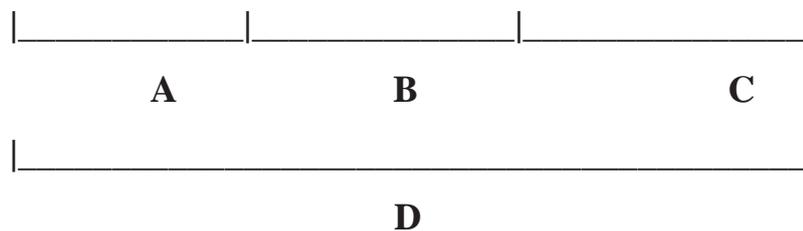


Рисунок 1. Временные интервалы для оценки обработки гемокультур, в часах. А — время от момента взятия пробы до постановки пробы в прибор для гемокультивирования в лаборатории; В — время от постановки пробы в прибор до положительного сигнала о росте культуры в автоматическом анализаторе гемокультур; С — время от момента о положительном сигнале до сообщения результата идентификации культуры микроорганизма лечащему врачу; D — общее время оборота пробы (от момента взятия до сообщения результата о микроорганизме врачу для принятия клинических решений)

Figure 1. Time intervals for evaluating blood culture processing, in hours. A is the time from sample collection to sample loading into the blood culture machine in the laboratory; B is the time from sample loading into the machine to a positive culture growth signal in the automated blood culture analyzer; C is the time from a positive signal to the notification of the microorganism culture identification result to the attending physician; D is the total sample turnover time (from sample collection to notification of the microorganism result to the physician for clinical decision making)

Таблица 5. Временные интервалы и общее время оборота пробы в лаборатории при работе с гемокультурой
Table 5. Time intervals and total sample turnover time in the laboratory when working with blood culture

Пациент №	Возраст на момент взятия крови, сутки	Временные интервалы для оценки обработки образцов, часы	D Общее время оборота пробы (TAT), часы
Пац 1	1	A = 14,1 B = 9,0 C = 12,0 (прямая ID)	35,1
Пац 2	1	A = 21,1 B = 5,2 C = 17,9 (прямая ID)	44,2
Пац 3	1	A = 20,7 B = 10,2 C = 31,8	62,7
Пац 4	1	A = 15,8 B = 8,5 C = 10,8 (прямая ID)	35,1
Пац 5	7	A = 18,2 B = н/и* C = н/и*	57,4
Пац 6	1	A = 5,1 B = 6,8 C = 17,9 (прямая ID)	29,8
Пац 7	58	A = 4,1 B = 10,7 C = 15,0 (прямая ID)	29,7
Пац 8	0	A = 21,0 B = 4,1 C = 19,1 (прямая ID)	44,2
Пац 9	2	A = 6,4 B = 8,5 C = 36,4	51,3
Пац 10	1	A = 4,3 B = 3,3 C = 23,2	30,8

Примечание. А — время от момента взятия пробы до постановки пробы в прибор для гемокультивирования в лаборатории; В — время от постановки пробы в прибор до положительного сигнала о росте культуры в автоматическом анализаторе гемокультур; С — время от момента о положительном сигнале до сообщения результата идентификации культуры микроорганизма лечащему врачу; D — общее время оборота пробы (от момента взятия до сообщения результата о микроорганизме врачу для принятия клинических решений); прямая ID — ускоренная идентификация микроорганизма напрямую из положительного флакона крови без субкультивирования.

* н/и — проба доставлена во флаконе не для автоматического анализатора.

станет "положительным". При этом время роста контаминантов, как правило дольше, так как бактериям с кожи нужно время на адаптацию в непривычной для них среде.

Обсуждение

Изучению качества этиологической диагностики инфекций крови было посвящено крупное исследование [13], проведенное исследовательской группой ESCMID (European

Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) и ESGBIES (The ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis) и включившее 209 лабораторий из 25 стран Европы. Полученные результаты позволили выявить основные параметры, напрямую влияющие на эффективность этиологической диагностики инфекций крови. Например, было показано, что в выходные и праздничные дни 9,3% лабораторий не принимали образцы

крови, а 15,2% не обрабатывали флаконы с положительным ростом, в то же время в более 40% образцов фиксировали положительный рост именно в нерабочее время.

Только микробиологическими методами идентификации (посев на плотные питательные среды с последующей идентификацией возбудителя) ограничивались 32,5% лабораторий, а 67,5% применяли различные быстрые методы диагностики, представленные MALDI-TOF MS (59,8% лабораторий), полимеразной цепной реакцией — ПЦР (21% лабораторий). Но при этом треть всех лабораторий, даже имеющих MALDI-TOF MS, по-прежнему используют классический диагностический подход, т.е. субкультивирование на плотной среде и работу со зрелыми колониями на следующий день.

Все подходы для ускорения диагностики бактериемии условно можно разделить на три категории. Первая группа объединяет технологические подходы: ускорить диагностику бактериемии возможно путем гемокультивирования с применением автоматизированных систем в сочетании с идентификацией выросшего микроорганизма методом MALDI-TOF MS. В настоящее время она принята как новый стандарт идентификации микроорганизмов в некоторых биологических средах и теперь применяется в микробиологических лабораториях во многих странах мира [11].

Вторая группа включает методологические подходы, начало данной стратегии было положено Stevenson и соавт., которые в 2009 г. опубликовали первое сообщение об успешной идентификации микроорганизмов напрямую из положительных флаконов крови [12]. MALDI-TOF MS до этого не использовалась для идентификации непосредственно из положительных флаконов крови в силу того, что для получения приемлемого спектра необходима высокая плотность микроорганизмов, а также потому, что гемоглобин и протеины сыворотки искажают интерпретацию белкового спектра бактерий. С целью повышения надежности диагностики авторы использовали пробирки с гелем, с помощью которого добивались разделения клеточных элементов крови, белков и сыворотки. При этом

для исследования собирали осадок бактериальных клеток, находящийся на поверхности геля. Затем выполняли экстракцию протеинов путем добавления муравьиной кислоты и ацетонитрила. Использование этой методики в работе с положительными гемокультурами позволило добиться успешной идентификации микроорганизмов в 75,8% случаев.

Ранее опубликованное исследование с применением собственного протокола пробоподготовки показало, что процент успешной ускоренной идентификации по всем группам бактерий составил 86,0%, при этом для грамотрицательных палочек он достигал 100%, для грамположительных кокков — 83,5% [7].

В данном исследовании метод ускоренной идентификации позволил сократить общее время от момента забора материала до момента выдачи результата врачу в среднем до 36,6 ч.

Также методологическим подходом, ускоряющим диагностику бактериемии, является идентификация микроорганизма в положительном флаконе с помощью метода ПЦР в режиме реального времени (например, с использованием тест-системы «БакСкринУПМ», «ДНК-технология», Россия).

К третьей группе методов относятся управленческие или организационные решения. К таким подходам можно отнести, например, изменение графика работы лаборатории, создание четких алгоритмов передачи информации клиническим врачам, установка автоматических геманализаторов для культивирования и непрерывного мониторинга роста микроорганизмов «point-of-care» и другие.

Выводы

Проведенный анализ показал, что применение ускоренной методики культурального выявления СГВ в гемокультурах новорожденных детей позволило сократить время идентификации возбудителя в положительной культуре крови на 17,5 часов с 30 часов до 12,5 (более чем в 2 раза), а общее время от получения биоматериала до принятия решения лечащим — сократить на 14 часов (с 50 часов до 36), т.е. почти в 1,5 раза.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Репина, д. 3., Екатеринбург, 620028, Россия), протокол № 8 от 17 ноября 2023 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Аmineva П.Г. — разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; *Старков В.Ю.* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка; *Ворошилина Е.С., Додров Д.С.* — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted research complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Ethics Committee of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia, Protocol No. 8 dated November 17, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Polina G. Amineva — development of the concept and design of the study; data collection, analysis and interpretation of the results, literature review, statistical processing, drafting of the manuscript; *Vadim Yu. Starkov* — data collection, analysis and interpretation of the results, statistical processing; *Ekaterina S. Voroshilina, Dmitry S. Dodrov* — critical revision of the draft manuscript and the formation of its final version. All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933 Mar 31;57(4):571-95. <https://doi:10.1084/jem.57.4.571>
2. Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, Puopolo KM. Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B Streptococcus Infection. *Neoreviews.* 2021 Mar;22(3):e177-e188. <https://doi:10.1542/neo.22-3-e177>
3. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Hughes R, Kurtzer M, Poyart C, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 May;28(7):766-82 <https://doi:10.3109/14767058.2014.934804>
4. Berardi A. et al. Understanding Factors in Group B Streptococcus Late-Onset Disease. *Infection and Drug Resistance.* 14, 3207–3218. <https://doi.org/10.2147/IDR.S291511>
5. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends Microbiol.* 2017 Nov;25(11):919-931. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.013>
6. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One.* 2013; 8(1):e52876.
7. Amineva P.G., Rudnov V.A., Karmatskikh O.G., Nevskaya N.N., Belsky D.V., Ivanova N.A. Results of identification of bacteria from positive hemocultures of patients in a multidisciplinary hospital using MALDI-TOF mass spectrometry/ *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018; 20(4):381-386. <https://doi.org/10.36488/cmhc.2018.4.381-386>
8. Sung J.J., Park K.G., Han K., Park D.J., Park Y.J. Direct Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria From Positive Blood Culture Bottles by MatrixAssisted Laser Desorption/Ionization TimeofFlight Mass Spectrometry and the Vitek 2 System. *Ann Lab Med.* 2016;36:117123. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.2.117>
9. Angeletti S., Dicuonzo G., D'Agostino A., et al. Turnaround time of positive blood cultures after the introduction of matrixassisted laser desorption/ionization timeofflight mass spectrometry. *New Microbiol.* 2015;38:379386.
10. RuizAragón J., Ballesterotéllez M., GutiérrezGutiérrez B., et al. Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrixassisted laser desorption/ionization timeofflight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and metaanalysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(8):484492. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.08.012>
11. Seng P., Drancourt M., Gouriet F., et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrixassisted laser desorption ionization timeofflight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009;49:543551. <https://doi.org/10.1086/600885>
12. Stevenson L.G., Drake S.K., Murray P.R. Rapid Identification of Bacteria in Positive Blood Culture Broths by MatrixAssisted Laser Desorption IonizationTime of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48(2):444447. <https://doi.org/10.1128/jcm.01541-09>
13. Idelevich EA, Seifert H, Sundqvist M, Scudeller L, Amit S, Balode A, Bilozor A, Drevinek P, Kocak Tufan Z, Koraqi A, Lamy B, Mareković I, Miciuleviciene J, Müller Premru M, Pascual A, Pournaras S, Saegeman V, Schönheyder HC, Schrenzel J, Strateva T, Tilley R, Wiersinga WJ, Zabicka D, Carmeli Y, Becker K; ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis

and Sepsis (ESGBIES). Microbiological diagnostics of bloodstream infections in Europe-an ESGBIES survey. Clin Microbiol Infect. 2019 Nov;25(11):1399-1407. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.024>

14. Dornelles LV, Procianoy RS, Roesch LFW, Corso AL,

Dobbler PT, Mai V, Silveira RC. Meconium microbiota predicts clinical early-onset neonatal sepsis in pre-term neonates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 May;35(10):1935-1943 <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1774870>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Аминова Полина Геннадьевна — Ассистент, аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

E-mail: pga@qulitymed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Ворошила Екатерина Сергеевна — Заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Старков Вадим Юрьевич — Анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»; младший научный сотрудник молодёжной научной лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: v.u.starkov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>

Додров Дмитрий Сергеевич — Заместитель главного врача по педиатрической помощи ГБУЗ СО ЕКПЦ

E-mail: dodrov78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>

Polina G. Amineva — Assistant, post-graduate student of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

E-mail: pga@qulitymed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Ekaterina S. Voroshilina — Head of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Doctor of Medical Sciences, Professor

E-mail: voroshilina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-1628>

Vadim Yu. Starkov — Anesthesiologist-Resuscitator of the Neonatal Intensive Care Unit, Clinical Perinatal Center Ekaterinburg, Russia; Junior Researcher at the Youth Scientific Laboratory of the Central Research Institute of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: v.u.starkov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>

Dmitry S. Dodrov — Deputy Chief Physician for Pediatric Care of Clinical Perinatal Center Ekaterinburg, Russia

E-mail: dodrov78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>



Оригинальная статья

Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов для штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных детей

Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Е.С. Иванова, И.И. Ремизова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. За последние десятилетия достигнут выдающийся прогресс в выхаживании глубоко недоношенных детей и новорожденных с тяжёлыми патологиями. Ведение данной уязвимой категории пациентов сопряжено с сохранением рисков развития инфекционной патологии. В структуре нозологических форм неонатальные сепсис, вызванный коагулазоотрицательными стафилококками, занимает одну из ведущих позиций. Наблюдается рост числа антибиотикоустойчивых штаммов в том числе среди *Staphylococcus epidermidis*, типичного представителя нормального микробиоценоза кожи человека, поэтому колонизация им недоношенного новорожденного ребенка, находящегося на стационарном этапе выхаживания, является типичным процессом.

Цель. Изучить изменения показателей минимальной подавляющей концентрации антибактериальных препаратов для штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных детей, находящихся на этапе выхаживания в условиях стационара.

Материалы и методы. Видовую идентификацию чистой культуры, определение антибиотикочувствительности и установление значений МПК цефокситина, гентамицина, эритромицина, клиндамицина, ванкомицина проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция). Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Все тестируемые штаммы были устойчивы к цефокситину. Это в свою очередь, определяет устойчивость к защищенным пенициллинам, амоксициллину клавуланату, ампициллину сульбактаму цефалоспорином I-IV поколений. Зарегистрировано в 2022г 44,4% и в 2024г 87,5% штаммов *Staphylococcus epidermidis*, устойчивых к гентамицину. При сравнении МПК к гентамицину *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из ТБД, установлено значимое увеличение показателей в 2024 году по сравнению с 2022 (U-критерий Манна-Уитни равен 75.; $p < 0,05$). Доля устойчивых к клиндамицину штаммов *Staphylococcus epidermidis* составляет 44,4% в 2022г и 12,5% в 2024г, ($p = 0,179$).

Заключение. Таким образом, проведенный анализ антибиотикоустойчивости стафилококков, выделенных при бактериологическом исследовании содержимого трахеобронхиального дерева демонстрирует увеличение МПК *Staphylococcus epidermidis* к гентамицину. Сохраняется высокий терапевтический потенциал ванкомицина, антибиотика глубокого резерва для терапии врожденных и внутрибольничных пневмоний у недоношенных новорожденных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Staphylococcus epidermidis*, антибиотикорезистентность, недоношенные новорожденные дети

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Е.С. Иванова, И.И. Ремизова. Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов для штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных детей. *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024; 1(3): 91–98. <https://doi.org/10.69964/ВМСС-2024-1-3-91-98>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, Россия. E-mail: ust103@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Получена: 16.12.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024

© Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Е.С. Иванова, И.И. Ремизова 2024

Original article

Minimum inhibitory concentrations of antibacterial drugs for *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the contents of the tracheobronchial tree of newborn children

Guzel N. Chistyakova, Alexander V. Ustyuzhanin, Ekaterina S. Ivanova, Irina I. Remizova

Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

ABSTRACT

Introduction. Over the past decades, outstanding progress has been made in caring for extremely premature infants and newborns with severe pathologies. Management of this vulnerable category of patients is associated with the continued risk of developing infectious pathology. In the structure of nosological forms, neonatal sepsis caused by coagulase-negative staphylococci occupies one of the leading positions. There is an increase in the number of antibiotic-resistant strains, including among *Staphylococcus epidermidis*, a typical representative of the normal microbiocenosis of human skin, so colonization of a premature newborn child who is at the stationary stage of nursing with it is a typical process.

Objective. To study changes in the minimum inhibitory concentration of antibacterial drugs for *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the contents of the tracheobronchial tree of newborn children at the nursing stage in a hospital setting.

Material and methods. To assess the statistical significance of the results obtained, the Chi-square test with Yates correction and the Mann-Whitney U test were used.

Research results. All strains tested were resistant to cefoxitin. This, in turn, determines resistance to protected penicillins, amoxicillin clavulanate, ampicillin, sulbactam, and cephalosporins of I-IV generations. 44.4% and 87.5% of *Staphylococcus epidermidis* strains resistant to gentamicin were registered in 2022 and 87.5% in 2024. When comparing the MIC to gentamicin of *Staphylococcus epidermidis* isolated from TBD, a significant increase in indicators was established in 2024 compared to 2022 (Mann-Whitney U test is 7.5; $p < 0.05$). The proportion of clindamycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains is 44.4% in 2022 and 12.5% in 2024 ($p = 0.179$).

Conclusion. Thus, the analysis of antibiotic resistance of staphylococci isolated during bacteriological examination of the contents of the tracheobronchial tree demonstrates an increase in the MIC of *Staphylococcus epidermidis* to gentamicin. The high therapeutic potential of vancomycin, a deep reserve antibiotic for the treatment of congenital and hospital-acquired pneumonia in premature newborns, remains high.

KEYWORDS: *Staphylococcus epidermidis*, antibiotic resistance, premature newborns

FOR CITATION: Chistyakova G.N., Ustyuzhanin A.V., Ivanova E.S., Remizova I.I. Minimum inhibitory concentrations of antibacterial drugs for *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the contents of the tracheobronchial tree of newborn children. *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024; 1(3): 91–98. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-91-98> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: Alexander V. Ustyuzhanin — Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, leading researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, +79089249419, E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Received: 16.12.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

За последние десятилетия достигнут выдающийся прогресс в выхаживании глубоко недоношенных детей и новорожденных с тяжёлыми патологиями. Вместе с тем ведение данной уязвимой категории пациентов сопряжено с сохранением рисков развития инфекционных заболеваний [1]. Неонатальные инфекции занимают одно из лидирующих позиций в структуре смертности пациентов отделений интенсивной терапии новорожденных. В структуре нозологических форм неонатального сепсиса, вызванного коагулазоотрицательными стафилококками, занимает одну из ведущих позиций [2]. Результаты исследований, проведенных в Китае, демонстрируют изменения структуры этиологических агентов генерализованной инфекции неонатального периода, произошедшие за последнее десятилетие и свидетельствуют о росте числа антибиотикоустойчивых штаммов [3,4]. К представителям группы с высоким риском развития инфекционной патологии относятся недоношенные новорожденные. Именно для маловесных младенцев характерно обнаружение ассоциации микроорганизмов, выделяемых из различных очагов, а также смена этиологических агентов в процессе стационарного этапа выхаживания [5].

Так как преждевременные роды ассоциированы с инфекционной патологией репродуктивной системы матери [6], то в большинстве случаев новорожденные недоношенные дети получают стартовую эрадикационную антибактериальную терапию ампициллин сульбактамом [7] для предотвращения развития

инфекционного процесса и профилактики возникновения его осложнений. Однако результаты микробиологического мониторинга и данные, полученные в ходе ранее проведенных исследований, свидетельствуют о широком распространении в педиатрических отделениях перинатальных центров метициллин резистентных стафилококков, устойчивых ко всем группам бета-лактамов антибиотиков [8]. В связи с вышеперечисленным существует необходимость ротации антибактериальных препаратов или использование их комбинаций для потенцирование антибактериального эффекта. Одним из антибактериальных препаратов, используемых в комбинации является гентамицин [8,9,7]. К препаратам глубокого резерва относятся ванкомицин и линезолид. Некоторые исследователи называют сочетание гентамицина с ванкомицином даже более безопасным, чем с цефокситином для лечения инфекций, вызванных коагулазоотрицательными стафилококками, по причине того, что цефокситин относится к препаратам широкого спектра действия [8,9,7]. Гликопептидный антибиотик ванкомицин является основным для для лечения инфекций, вызванных метициллин резистентными стафилококками [10]. *Staphylococcus epidermidis* является представителем нормального микробиоценоза кожи человека, поэтому колонизация им недоношенного новорожденного ребенка, находящегося на стационарном этапе выхаживания, является типичным процессом.

Цель исследования: изучить изменения показателей минимальной подавляющей

концентрации антибактериальных препаратов для штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из содержимого трахеобронхального дерева новорожденных детей, находящихся на этапе выхаживания в условиях стационара.

Материалы и методы

Проведение бактериологического исследования образцов биологического материала, доставленного в лабораторию, проводили в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Посев осуществляли в тиогликолевую среду (ТУ 9398-040-78095326-2008, ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск). После детекции признаков бактериального роста высевали 10 мкл на питательные среды: Питательная среда для выделения стафилококков «Стафилококкагар», для выделения стафилококков, Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа-Conda, Испания) с целью выявления гемолитической активности бактериальных штаммов. Видовую идентификацию чистой культуры, определение антибиотикочувствительности и установление значений МПК цефокситина, гентамицина, эритромицина, клиндамицина, ванкомицина проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mériex, Франция, входит в перечень оборудования

ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GP (идентификация) и AST-GP67 (определение антибиотикочувствительности). Для оценки статистической значимости отличий в доле резистентных штаммов из общего количества исследованных использовали Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки статистической значимости уровня признака в сравниваемых группах бактерий использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Все тестируемые штаммы были устойчивы к цефокситину, что позволяет отнести их к метициллин резистентным вариантам. Это в свою очередь, определяет устойчивость к защищенным пенициллинам, амоксициллину клавуланату, ампициллину сульбактаму цефалоспорином I-IV поколений. Значение минимальных подавляющих концентраций (МПК) гентамицина, клиндамицина, эритромицина и линкомицина для *Staphylococcus epidermidis* представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представлено в таблице 1, зарегистрировано в 2022г 44,4% и в 2024г 87,5% штаммов *Staphylococcus epidermidis*, устойчивых к гентамицину, однако достоверных отличий в частоте их встречаемости не установлено ($p=0,179$), что объясняется

Таблица 1. Минимальные подавляющие концентрации *Staphylococcus epidermidis*. антибактериальных препаратов.

Table 1. Minimum inhibitory concentrations of *Staphylococcus epidermidis* to antibacterial drugs.

Вид бактерий	Гентамицин			Эритромицин			Клиндамицин			Ванкомицин		
	Значение МПК	Интерпретация	Количество штаммов									
2022 год (n=9)												
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≥16	R	1	≤0.25	S	1	>4	R	3	1	S	5
	8	R	3	>=8	R	8	<0.12	S	4	2	S	4
	<0.5	S	5				0,5	R	1			
							0.25	S	1			
2024 год (n=8)												
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<2	S	1	>8	R	8	≤0.25	S	7	2	S	8
	>16	R	7				>16	R	1			

малой численностью исследуемых выборок. Вместе с тем при сравнении МПК к гентамицину *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из ТБД, установлено значимое увеличение показателей в 2024 году по сравнению с 2022 (U-критерий Манна-Уитни равен 7,5.; $p < 0,05$). Из вышеизложенного следует, что при сохранении наметившейся тенденции использования антибактериальных препаратов, увеличении количества исследуемых штаммов и продолжительности периода наблюдений мы с большой долей вероятности отметим статистически значимое увеличение доли штаммов, устойчивых к гентамицину. При сравнении МПК к ванкомицину *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из ТБД недоношенных новорожденных детей в 2022 и 2024 гг значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$). Все тестируемые штаммы были чувствительными к ванкомицину. При сравнении МПК к клиндамицину *Staphylococcus epidermidis*, выделенных в 2022 и 2024 гг значимых изменений также не выявлено (U-критерий Манна-Уитни равен 40,5, $p > 0,05$). Доля устойчивых к клиндамицину штаммов *Staphylococcus epidermidis* составляет 44,4% в 2022г и 12,5% в 2024г, однако достоверных отличий в частоте их встречаемости не установлено ($p = 0,179$)

Обсуждение

Антибиотикотерапия является неотъемлемой составляющей терапевтической тактики ведения недоношенных новорожденных детей в странах всего мира, при этом она характеризуется длительностью назначения. Антибактериальные препараты для эмпирической стартовой антибиотикотерапии могут отличаться как внутри конкретного государства, так и между ними. Такой подход к ведению стационарного этапа выхаживания недоношенных новорожденных детей порождает ряд существенных проблем и формирование таких побочных эффектов как некротизирующий энтероколит, системная генерализованная инфекция, вызванная представителями грибов рода *Candida* [11].

Доля устойчивых к гентамицину при анализе МПК штаммов, включенных в настоящее исследование составила от 44,4% до 87,5% за двухлетний период наблюдения. Одним

из ключевых аминогликозид-модифицирующим ферментом для стафилококков является бифункциональный AAC(6')-Ie/APH(2») -Ia. Его значимость обусловлена как высокой частотой встречаемости среди этих патогенов, так и широким спектром резистентности к антибактериальным препаратам указанной группы [12].

Учитывая широкую распространенность антибиотикорезистентных штаммов, ванкомицин продолжает оставаться одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций у новорожденных [13].

Устойчивость к эритромицину 87,5% в 2022 и 100% в 2024г. исследуемых штаммов *Staphylococcus epidermidis*, не смотря на его безопасность в плане развития токсических осложнений со стороны различных органов и систем, не позволяют использовать его в качестве эмпирической терапии. Устойчивые к антибактериальным препаратам такие представители нормального микробиоценоза кожи и других нестерильных локусов человеческого организма, как штаммы *Staphylococcus epidermidis* рассматриваются как депо различных генетических механизмов резистентности, обеспечивающей устойчивость к антибиотикам нескольких химических групп [14].

Все перечисленное диктует необходимость снижения потребления антибактериальных препаратов для сохранения терапевтической эффективности имеющих в настоящее время антибиотиков.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ антибиотикоустойчивости стафилококков, выделенных при бактериологическом исследовании содержимого трахеобронхиального дерева демонстрирует увеличение МПК *Staphylococcus epidermidis* к гентамицину и высокий риск увеличения доли резистентных к данному антибактериальному препарату штаммов, подтверждает сохраняющийся терапевтический потенциал ванкомицина, антибиотика глубокого резерва для терапии врожденных и внутрибольничных пневмоний у недоношенных новорожденных детей.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:

проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия), протокол от 17 июня 2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Г.Н. Чистякова — обсуждение и согласование концепции и дизайна исследования, научная правка; А.В. Устюжанин — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Е.С. Иванова — подготовка обзора литературы, обсуждение и согласование концепции и дизайна исследования; И.И. Ремизова — обсуждение и согласование концепции и дизайна исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Child Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Repina St., 1, Ekaterinburg, 620028, Russia), protocol from 17/06/2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Guzel N. Chistyakova — discussion and coordination of concepts and design research, scientific editing; Alexander V. Ustyuzhanin — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, writing the text of the article; Ekaterina S. Ivanova — preparation of a literature review, discussion and approval of the concept and design of the study. Irina I. Remizova — discussion and approval of the concept and design of the study.

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gorbacheva A.A., Butranova O.I. Микробиологический пейзаж отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых. Качественная клиническая практика. 2024;(3):93-95. [Gorbacheva AA, Butranova OI. Microbial landscape in the neonatal care intensive unit. Good Clinical Practice. 2024;(3):93-95. (In Russ)]. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-93-95>
- Dorum B.A., Elmas Bozdemir Ş., Kral B.Z., Erdoğan A., Çakır S.Ç.. Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility of Neonatal Sepsis Cases in the Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital in Türkiye. Children (Basel). 2024 Sep 30;11(10):1208. <https://doi.org/10.3390/children11101208>
- Tang X.J., Sun B., Ding X., Li H., Feng X. Changing trends in the bacteriological profiles and antibiotic susceptibility in neonatal sepsis at a tertiary children's hospital of China. Transl Pediatr. 2020 Dec;9(6):734-742. <https://doi.org/10.21037/tp-20-115>.
- Fang P., Gao K., Yang J., Li T., Gong W., Sun Q., Wang Y. Prevalence of Multidrug-Resistant Pathogens Causing Neonatal Early and Late Onset Sepsis, a Retrospective Study from the Tertiary Referral Children's Hospital. Infect Drug Resist. 2023 Jun 29;16:4213-4225. <https://doi.org/10.2147/IDR.S416020>
- Верижникова Е. В., Евдокимова М. А., Глинская Т. О., Кошелева О. Н., Носова О. М. Протокол эмпирической антибактериальной терапии у новорожденных. Локальный микробиологический мониторинг перинатального центра. Фармакология & Фармакотерапия. 2022. №4. 64-68. [Verizhnikova EV, Evdokimova MA, Glinkaya TO, Kosheleva ON, Nosova OM. Protocol for empirical antibiotic therapy in newborns. Local microbiological monitoring of the perinatal center. Farmakologiya & Farmakoterapiya. 2022. №4. 64-68 (In Russ)]. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_64
- Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Плеханова Е.Р., Бреусенко Л.Е., Борисов Я.С. Преждевременные роды. Роль инфекции. Врач. 2021. №1. [Shalina RI, Spiridonov DS, Plehanova ER, Breusenko LE, Borisov YaS. Premature birth. The role of infection. Vrach. 2021. №1. (In Russ)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-13>
- Иванов Д.О., Панченко А.С., Федорова Л.А., Балашова Е.Н., Бем Е.В., Зеленин Н.М., Мызникова И.В., Леваднева М.И., Набиева А.С., Павлова С.Е., Романова Л.А., Чумакова Г.Н., Яковлева Е.Е., Белоусова Т.В., Извекова И.Я., Овсянников Д.Ю. Диагностика и лечение инфекции, специфичной для перинатального периода (Проект клинических рекомендаций для обсуждения неонатологами и педиатрами) // Педиатр. 2024. Т. 15, No 3. С. 5–25. [Ivanov DO, Panchenko AS, Fedorova LA, Balashova EN, Bem EV, Zelenin NM, Myznikova IV, Levadneva MI, Nabieva AS, Pavlova SE, Romanova LA, Chumakova GN, Yakovleva EE, Belousova TV, Izvekova IYa, Ovsyannikov DYU. Diagnosis and treatment of infection specific to the perinatal period (Draft clinical guidelines for discussion by neonatologists and pediatricians) Pediatr. 2024. T. 15, No 3. S. 5–25. (In Russ)]. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1535-25>
- Mariani M., Parodi A., Minghetti D., Ramenghi L.A., Palmero C., Ugolotti E., Medici C., Saffioti C., Castagnola E. Early and Late Onset Neonatal Sepsis: Epidemiology and Effectiveness of Empirical Antibacterial Therapy in a

- III Level Neonatal Intensive Care Unit. *Antibiotics* (Basel). 2022 Feb 21;11(2):284. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020284>
9. Størdal E.H., Solevåg A.L., Bjørnholt J.V., Rønnestad A., Stensvold H.J. Sepsis treatment options identified by 10-year study of microbial isolates and antibiotic susceptibility in a level-four neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2022 Mar;111(3):519-526. <https://doi.org/10.1111/apa.16189>
 10. Гостев В.В., Сопова Ю.В., Калиногорская О.С., Велижанина М.Е., Лазарева И.В., Старкова П.С., Сидоренко С.В. Влияние шоковых концентраций ванкомицина на формирование гетерорезистентности у *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотерапия. — 2020. — Т. 65, № 9-10. — С. 3-7. [Gostev VV, Sopova YuV, Kalinogorskaya OS, Velizhanina ME, Lazareva IV, Starkova PS, Sidorenko SV. Effect of shock concentrations of vancomycin on the formation of heteroresistance in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i himioterapiya*. — 2020. — Т. 65, № 9-10. — С. 3-7. (In Russ)] <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-3-7>
 11. Huncikova Z., Stensvold H.J., Øymar K.A.A., Vatne A., Lang A.M., Støen R., Brigtzen A.K., Moster D., Eriksen B.H., Selberg T., Rønnestad A., Klingenberg C. Variation in antibiotic consumption in very preterm infants—a 10 year population-based study. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Jan 3;79(1):143-150. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad358>
 12. Smith C.A., Bhattacharya M., Toth M., Stewart N.K., Vakulenko S.B. Aminoglycoside resistance profile and structural architecture of the aminoglycoside acetyltransferase AAC(6)-I_m. *Microb Cell.* 2017 Nov 9;4(12):402-410. <https://doi.org/10.15698/mic201712.602>
 13. Толкачев Б. Е., Петров В. И. Заячникова Т. Е. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у новорожденных: проблемы и перспективы. *Лечебное дело*. — 2021. — № 2. — С. 17-24. [Tolkachev BE, Petrov VI, Zayachnikova TE. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in newborns: problems and prospects. *Lechebnoe delo*. — 2021. — № 2. — С. 17-24.] <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12327>
 14. Dashtbani-Roozbehani A., Brown M.H. Efflux Pump Mediated Antimicrobial Resistance by Staphylococci in Health-Related Environments: Challenges and the Quest for Inhibition. *Antibiotics* (Basel). 2021 Dec 7;10(12):1502. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121502>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Чистякова Гузель Нуховна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург.
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Guzel N. Chistyakova — MD, Prof., Head of the Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of the Public Health of the Russian Federation, Ekaterinburg
E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Alexandr V. Ustyuzhanin — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternal and Infant Protection" of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg.
E-mail: ust103@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>
Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Иванова Екатерина Сергеевна — врач-ординатор, неонатолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: kkateivanovaa@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8760-5754>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Ivanova Ekaterina Sergeevna — resident doctor, neonatologist of the Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute of Maternity and Infancy Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: kkateivanovaa@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8760-5754>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики

E-mail: Remizovall@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Адрес: ул. Репина, д. 1, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Irina I. Remizova — Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics,

E-mail: Remizovall@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Address: st. Repina, 1, Ekaterinburg, 620028, Russia



Оригинальная статья

Анализ работы больницы медицинской реабилитации в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация»

И.И. Базите^{1,2}, Н.А. Рослая²

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная специализированная больница медицинской реабилитации «Липовка», п. Липовка, Режевской р-н, Свердловская область, 623734, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Внедрение новых технологий в процесс медицинской реабилитации на сегодняшний день актуален, поскольку перед современным здравоохранением стоят важнейшие задачи по повышению ожидаемой продолжительности жизни граждан, снижению уровня инвалидизации населения, а также большое внимание уделяется реабилитации после перенесенных заболеваний (в т.ч. борьба с последствиями коронавирусной инфекции) с целью обеспечения восстановления здоровья и повышения качества жизни пациентов.

Цель исследования. Проанализировать изменения работы учреждения медицинской реабилитации в процессе модернизации оборудования в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация».

Материалы и методы. Материалом послужили данные годового отчета ГАУЗ СО «ОСБ-МР «Липовка» Используются статистический и аналитический методы исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2.

Результаты. Количество пациентов, пролеченных в 2023 году значительно выросло в сравнении с предыдущими годами (+27% к уровню 2022 года и +20% к уровню 2019 года). В 2023 году зафиксирован значительный рост количества отпущенных процедур (+30% к уровню 2022 года и +42% к уровню 2019 года) в связи с поступлением нового оборудования в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация».

Заключение. Внедрение нового оборудования, полученного в рамках Федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация» позволило увеличить количество госпитализаций пациентов, значимо увеличило количество процедур на одного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинская реабилитация, федеральный проект, организация здравоохранения

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Базите И.И., Рослая Н.А. Анализ работы больницы медицинской реабилитации в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация». *Вестник охраны*

материнства и младенчества. 2024; 1(3): 99–104. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-99-104>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Базите Ирина Йонасовна — главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная специализированная больница

медицинской реабилитации «Липовка», ординатор. Адрес: п. Липовка, Режевской р-н, Свердловская область, 623734, Россия. E-mail: iibazite@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9652-1639>

Получена: 10.10.2024. Принята к публикации: zz.zz.2024
© Базите И.И., Рослая Н.А., 2024

Original article

Analysis of the work of the hospital for medical rehabilitation within the framework of the federal project «Optimal medical rehabilitation for health restoration»

Irena J. Bazite^{1,2}, Natalia A. Roslaya²

¹State autonomous health care institution of the Sverdlovsk region «Regional Specialized Hospital for Medical Rehabilitation «Lipovka», Sverdlovsk region, Russia

²Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Background. The introduction of new technologies into the process of medical rehabilitation is relevant today, since modern healthcare faces the most important tasks to increase the life expectancy of citizens, reduce the level of disability of the population, and great attention is paid to rehabilitation after diseases (including combating the consequences of coronavirus infection) in order to ensure the restoration of health and improve the quality of life of patients.

Objective. To analyze changes in the work of a medical rehabilitation institution in the process of upgrading equipment within the framework of the federal project "Optimal medical rehabilitation for health restoration".

Materials and methods. The material was the data of the annual report of the State Medical Institution SO "OSBMR Lipovka". Statistical and analytical research methods were used. The statistical analysis was carried out using the StatTech v. program. 4.1.2.

Results. The number of patients treated in 2023 increased significantly compared to previous years (+27% to the level of 2022 and +20% to the level of 2019). In 2023, there was a significant increase in the number of procedures performed (+30% compared to the level of 2022 and +42% compared to the level of 2019) due to the arrival of new equipment within the framework of the federal project "Optimal medical rehabilitation for health restoration".

Conclusion. The introduction of new equipment obtained within the framework of the Federal project "Optimal medical rehabilitation for health restoration" allowed to increase the number of hospitalizations of patients, significantly increased the number of procedures per patient.

KEYWORDS: medical rehabilitation, federal project, healthcare organization

FOR CITATION: Bazite I.J., Roslaya N.A. Analysis of the work of the hospital for medical rehabilitation within the framework of the federal project "Optimal medical rehabilitation for health restoration". *Bulletin of Maternity and Child Care*. 2024;

1(3): 99–104. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-3-99-104> (In Russ).

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

CORRESPONDING AUTHOR: *Irena J. Bazite* — chief medical officer of the State autonomous health care institution of the Sverdlovsk region «Regional Specialized Hospital for Medical Re-

habilitation «Lipovka», postgraduate student.
E-mail: iibazite@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9652-1639>

Received: 10.10.2024. Accepted: zz.zz.2024

Введение

Медицинская реабилитация является важной и значительной частью качественной медицинской помощи, оказывая существенное влияние на сохранение и восстановление здоровья граждан [1, 2, 3]. Внедрение новых технологий в процесс медицинской реабилитации на сегодняшний день актуален, поскольку перед современным здравоохранением стоят важнейшие задачи по повышению ожидаемой продолжительности жизни граждан, снижению уровня инвалидизации населения, а также большое внимание уделяется реабилитации после перенесенных заболеваний (в т.ч. борьба с последствиями коронавирусной инфекции) с целью обеспечения восстановления здоровья и повышения качества жизни пациентов [4, 5]. На территории Свердловской области, как и в других регионах Российской Федерации, создается обширная реабилитационная инфраструктура. Так, в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация» в 2022-2023 гг. ГАУЗ СО «ОСБМР «Липовка» было оснащено новым оборудованием (219 единиц), что фактически стало началом формирования новой современной системы медицинской реабилитации в учреждении.

Цель исследования. Проанализировать изменения работы учреждения медицинской реабилитации в процессе модернизации оборудования в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация».

Материалы и методы

Материалом послужили данные годового отчета ГАУЗ СО «ОСБМР «Липовка» (ФСН №30, письменный отчет государственных учреждений здравоохранения Свердловской области). Используются статистический и аналитический методы исследования. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Направление и теснота корреляци-

онной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ГАУЗ СО «ОСБМР «Липовка» для оказания помощи по профилю «медицинская реабилитация» за счет средств обязательного медицинского страхования имеет круглосуточный стационар общей мощностью 65 коек (4 отделения медицинской реабилитации), 5 коек дневного стационара и отделение амбулаторной реабилитационной и санаторно-курортной помощи 30 посещений в смену.

Количество пациентов, пролеченных в 2023 году значительно выросло в сравнении с предыдущим периодом (+27% к уровню 2022 года и +20% к уровню 2019 года). Это произошло благодаря возможности интенсифицировать процесс медицинской реабилитации на новом оборудовании, а также создать новые программы реабилитации в амбулаторно-поликлинических условиях и в дневном стационаре (таблица 1).

Увеличение количества пациентов, а также создание более оптимальных программ медицинской реабилитации, оптимизировало работу койки учреждения (и позволило достичь рекомендуемых значений) и уменьшило процент рекламаций от страховых медицинских организаций (СМО) (таблица 2)

Снижение количества отпускаемых процедур в 2020 и 2021 гг. связано с перепрофилированием учреждения для лечения взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В 2023 году значительный рост количества отпущенных процедур (+30% к уровню 2022 года и +42% к уровню 2019 года) в связи с поступлением нового оборудования в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация».

Таблица 1. Количество пациентов, пролеченных в ГАУЗ СО «ОСБМР «Липовка» за счет средств обязательного медицинского страхования**Table 1.** Number of patients treated in the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "OSBMR "Lipovka" using compulsory medical insurance funds

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Пролечено в стационаре	1631	1609	1608	1463	2229	1538	1745
из них детей	141	107	120	50	39	177	235
Пролечено в амбулаторно-поликлинических условиях	0	0	0	0	0	100	200
Пролечено в условиях дневного стационара*	34	121	129	24	0	0	130
ВСЕГО пролечено	1665	1730	1737	1487	2229	1638	2075

*Дневной стационар учреждения не работал в период высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Таблица 2. Анализ работы койки и процента рекламаций от страховых медицинских организаций**Table 2.** Analysis of bed performance and percentage of claims from health insurance organizations

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Работа койки в году, дней	303,7	311,9	344,3	241,9	170,9	309,7	343,9
Процент рекламаций от страховых медицинских организаций	4,4	4,9	4,2	8,2	7,7	4,2	2,7

Таблица 3. Количество отпущенных в учреждении процедур, выполняемых при медицинской реабилитации**Table 3.** Number of procedures performed in the institution during medical rehabilitation

Год	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Процедуры	29915	30562	31590	13653	18385	34378	44763

Обсуждение

В текущих условиях медицинская реабилитация становится все более индивидуальной. Исходя из индивидуальных параметров пациентов персонализированно подбираются виды процедур медицинской реабилитации. В деятельность ГАУЗ СО «ОСБМР «Липовка» внедрены инновационные решения для проведения медицинской реабилитации и контроля безопасности реабилитационных программ. Благодаря оснащению больницы медицинской реабилитации в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация» современным реабилитационным оборудованием стало возможным следовать мировым и всероссийским тенденциям реабилитации, сократить время достижения желаемого эффекта лечения, а также проводить реабилитацию в амбулаторных

условиях и условиях дневного стационара. Это отразилось в увеличении количества случаев пролеченных пациентов ($p=0,030$), позволило увеличить работу койки ($p=0,048$), а также интенсифицировало процесс медицинской реабилитации в учреждении (увеличилось количество отпускаемых процедур). Все вышеперечисленное в ближайшие годы позволит более эффективно восстанавливать здоровье уральцев и улучшать качество их жизни.

Заключение

Внедрение нового оборудования, полученного в рамках Федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация» позволило увеличить количество госпитализаций пациентов, значимо увеличило количество процедур на одного пациента.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki).

ВКЛАД АВТОРОВ:

И.И. Базите, Н.А. Рослая — разработка концепции и дизайна исследования; *И.И. Базите* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; *Н.А. Рослая* — критический пересмотр черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the study have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Irena J. Bazite, Natalia A. Roslaya — concept statement and contribution to the scientific layout; *Irena J. Bazite* — data collection; analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; *Natalia A. Roslaya* — drafting the manuscript and preparing; its final version; introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Байдакова Н.В. Формирование системы реабилитации и восстановительной медицины в России // Известия вузов. Социология. Экономика. Политика. — 2017; 3: 16-20 [Baidakova N.V. Formation of the rehabilitation and restorative medicine system in Russia // News of universities. Sociology. Economics. Politics. — 2017; 3: 16-20. (In Russ.)].
2. Умнова М.С., Пащенко М.А. Значение медицинской реабилитации в системе охраны здоровья населения // ВМИК. — 2016; 5: 45-448 [Umnova M.S., Pashchenko M.A. The importance of medical rehabilitation in the public health system // ВМИК. — 2016. — No. 5. — P. 445-448 (In Russ.)].
3. Распоряжение Правительства РФ от 28 апреля 2022 г. N 1026-р «Об утверждении распределения субсидий, предоставляемых в 2022 г. из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ в целях софинансирования расходных обязательств субъектов РФ, возникающих при реализации мероприятий по оснащению (дооснащению и (или) переоснащению) медицинскими изделиями медицинских организаций, имеющих в своей структуре подразделения, оказывающие медицинскую помощь по медицинской реабилитации в соответствии с порядками организации медицинской реабилитации взрослых и детей, в рамках федерального проекта «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация» государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404472862/> (дата обращения 10.10.2024) [Order of the Government of the Russian Federation of April 28, 2022 N 1026-r «On approval of the distribution of subsidies provided in 2022 from the federal budget to the budgets of the constituent entities of the Russian Federation for the purpose of co-financing the expenditure obligations of the constituent entities of the Russian Federation arising from the implementation of measures to equip (re-equip and (or) re-equip) medical devices of medical organizations that have in their structure divisions providing medical care for medical rehabilitation in accordance with the procedures for organizing medical rehabilitation of adults and children, within the framework of the federal project «Optimal Medical Rehabilitation for Health Restoration» of the state program of the Russian Federation «Healthcare Development» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404472862/> (In Russ.)].
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/71848440/> (дата обращения 10.10.2024) [Resolution of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 N 1640 «On approval of the state program of the Russian Federation «Development of Healthcare» (with amendments and additions) (In Russ.)].
5. Трёмаскина А.А., Чиранова И.П. Качество медицинской услуги: подходы к определению // StudNet. — 2022; 5: 3291-3304. [Tremaskina A.A., Chiranova I.P. Quality of medical service: approaches to definition // StudNet. — 2022; 5: 3291-3304 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Базите Ирена Йонасовна — главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная специализированная больница медицинской реабилитации «Липовка», ординатор.
E-mail: iibazite@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9652-1639>

Рослая Наталья Алексеевна — д.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: naroslaya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-9742>

Bazite Irena Jonasovna — chief medical officer of the State autonomous health care institution of the Sverdlovsk region «Regional Specialized Hospital for Medical Rehabilitation «Lipovka», postgraduate student, Sverdlovsk region, Russia
E-mail: iibazite@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9652-1639>

Roslaya Natalia Alekseevna — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia
E-mail: naroslaya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-9742>

