

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ ПОЛОСТИ И ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК (инструкция по применению)

### УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

### АВТОРЫ:

к.м.н., доцент Захаренкова Т.Н., Приходько А.Н., Гатальская А.В.,  
Осипкина О.В., Лавренова А.С., Липская Е.А.

Гомель, 2024

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод медицинской профилактики инфекции амниотической полости и плодных оболочек (О41.1). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, предназначенных для снижения вероятности инфицирования амниотической полости и плодных оболочек у беременных с урогенитальными инфекциями, перенесенными в первом триместре беременности, с целью снижения инфекционно-обусловленных осложнений беременности, инфекций, специфичных для перинатального периода (Р35-39), перинатальной заболеваемости и смертности.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-акушеров-гинекологов организаций здравоохранения I-IV технологического уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Беременные с перенесенными в первом триместре урогенитальными инфекциями (О23.5).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

1. Одноразовые вакуумные системы для взятия венозной крови.
2. Анализатор иммуноферментный автоматический.
3. Мультифункциональный микропланшетный спектрофотометр.
4. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации лактоферрина в сыворотке крови.

5. Набор реагентов для иммуноферментного определения  $\beta$ -дефензина 1 в сыворотке крови.

6. Зеркала гинекологические по Куско №2/М Premium (с рН-индикацией).

7. Лекарственное средство интерферон альфа-2b для ректального и вагинального применения.

8. Пробиотики: лекарственные средства, содержащие культуры *Lactobacillus acidophilus* не менее  $10^7$  КОЕ для вагинального применения.

9. Антисептические и противомикробные лекарственные средства, применяемые в гинекологии.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ**

**I этап – Определение концентраций противомикробного пептида  $\beta$ -дефензина 1 и лактоферрина в сыворотке крови беременных женщин, перенесших урогенитальные инфекции в первом триместре**

**II этап – Отнесение беременных к группе риска инфекции амниотической полости и плодных оболочек (таблица 1)**

Таблица 1 – Прогностическая значимость биохимических предикторов инфекции амниотической полости и плодных оболочек у беременных с урогенитальными инфекциями в первом триместре

Предиктор	Значение	Риск
Уровень $\beta$ -дефензина 1 в сыворотке крови	$\leq 22,12$ пг/мл	Есть
	$> 22,12$ пг/мл	Нет
Уровень лактоферрина в сыворотке крови	$\leq 2,11$ нг/мл	Есть
	$> 2,11$ нг/мл	Нет
<b>При наличии хотя бы одного предиктора пациента относят к группе риска инфекции амниотической полости и плодных оболочек (чувствительность 94,7%, специфичность 43,5%)</b>		

### **III этап – Комплекс мероприятий по снижению вероятности инфекции амниотической полости и плодных оболочек в группе риска**

1. Соблюдение личной гигиены: ношение белья из хлопка, его ежедневная смена, отказ от трусов-стринг. Вводить лекарственные средства во влагалище чистыми, вымытыми с мылом руками или с помощью аппликаторов для суппозитория, отказ от орошений влагалища. Гигиена наружных половых органов не реже 2 раз в день с применением специальных средств для интимной гигиены, содержащих молочную кислоту.

2. Половая жизнь с применением механических средств защиты (презерватив).

3. Питание, включающее ежедневное употребление кисломолочных продуктов (живые йогурты), продуктов, богатых фолиевой кислотой (крупы, овощи и зелень, отрубной хлеб, яйца, сыр, орехи). Отказ от «фаст-фуда».

4. Назначение интерферона альфа-2b с 13 недель беременности: суппозитории по 250000 МЕ 2 раза в сутки ректально или вагинально в течение 10 дней. Повторный курс проводится в третьем триместре беременности при рецидивирующем течении урогенитальных инфекций.

5. рН-метрия влагалищной жидкости 1 раз в 4 недели. При уровне рН менее 4,5 и отсутствии у пациента жалоб дополнительных мероприятий не требуется.

6. При уровне рН более 4,5 проводят микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала с оценкой индекса воспаления (отношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам в поле зрения) 1 раз в 4 недели, определение состояния биоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии

с методическими рекомендациями к тесту «Фемофлор» ([www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru)), однократно.

6.1. При уровне pH более 4,5, индексе воспаления менее 1 и абсолютном нормоценозе влагалища назначается молочная кислота 100 мг вагинально по 1 суппозиторию в день в течение 10 дней.

6.2. При уровне pH более 4,5, индексе воспаления более 1 и условном нормоценозе, ассоциированном с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* или *Candida spp.* в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл, назначается специфическое лечение и вторым этапом восстановление микробиоценоза влагалища с применением лекарственных средств, содержащих *Lactobacillus acidophilus* не менее  $10^7$  КОЕ, вагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней. Курс пробиотиков повторить в третьем триместре.

6.3. При уровне pH более 4,5 и умеренном или выраженном дисбиозе влагалища (аэробном, анаэробном или смешанном) независимо от индекса воспаления нормализация микробиоценоза влагалища проводится в два этапа.

6.3.1. На первом этапе назначаются комбинированные лекарственные средства, содержащие: тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 65000 МЕ, нистатин 100000 МЕ и преднизолон 0,003 г вагинально с 13 недели беременности 1 раз в сутки в течение 10 дней или неомицина сульфат 35000 МЕ, полимиксина сульфат 35000 МЕ, нистатин 100000 МЕ вагинально с 13 недели беременности 1 раз в сутки в течение 12 дней.

6.3.2. На втором этапе проводится восстановление лактобациллярной микрофлоры с помощью пробиотиков, которые назначаются после курса антимикробных лекарственных средств: лекарственные средства, содержащие *Lactobacillus acidophilus* не менее  $10^7$  КОЕ, вагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней. Курс пробиотиков повторить в третьем триместре.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Осложнений при применении данного метода не ожидается. Ошибки могут отмечаться при нарушении технологии получения биологического материала уrogenитального тракта, несоблюдении правил и сроков хранения биоматериалов, нарушении технологии метода иммуноферментного анализа.

Возможны побочные реакции, описанные в инструкции по медицинскому применению лекарственных средств.

## ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ ПОЛОСТИ И ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Инфекции амниотической полости и плодных оболочек представляют собой один из этапов реализации внутриутробной инфекции (ВУИ), когда инфицирование происходит от матери восходящим путем [1, 2]. Актуальность ВУИ на современном этапе обусловлена ее распространенностью от 10 до 22% от всех родов и значимым вкладом в перинатальную смертность, составляя 19,9% от общего числа причин у доношенных плодов и до 44% у недоношенных [3]. В Республике Беларусь в структуре младенческой смертности за 2021-2022гг от 8 до 12% приходится на врожденные пневмонии, еще 28-35% на другие инфекционные заболевания, что делает крайне актуальным совершенствование мер по предупреждению инфекции амниотической полости и плодных оболочек.

Риск развития ВУИ значительно повышается при наличии в анамнезе у беременных вагинита, особенно рецидивирующего во время беременности. Наличие УГИ у беременных в 2,85 раз повышает шанс интраамниальной инфекции [4]. При беременности в условиях модификации иммунных реакций возрастает роль условно-патогенных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекционных заболеваний, а дисбиоз влагалищной микрофлоры рассматривается как потенциальный фактор риска восходящего инфицирования полости матки и неблагоприятных исходов беременности [5,6,7].

Доказана роль УГИ в развитии таких осложнений беременности, как истмико-цервикальная недостаточность, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит [8,9,10,11]. Преждевременные роды в 30-40% случаев

обусловлены инфекционными факторами и по сути представляют собой процесс, ограничивающий распространение инфекции из полости матки в материнский организм, при котором шейка матки перестает выполнять роль механического и иммунного барьера в условиях УГИ [12]. При проникновении в полость матки микроорганизмов происходит инфицирование околоплодных вод, внутриматочных структур, и уже как следствие – развитие плаценто-ассоциированных осложнений беременности, обусловленных первичной или вторичной плацентарной недостаточностью, в зависимости от сроков инфицирования полости матки [13]. Дополнительная внутриутробная гипоксия и задержка роста плода являются неблагоприятными факторами, усугубляющими тяжесть состояния инфицированного новорожденного, внося вклад в неблагоприятные перинатальные исходы, затрудняя дифференциальную диагностику и нередко задерживая старт антибактериального лечения до результатов дообследования [14].

Поиск патогенетических механизмов и их биохимических и иммунных маркеров, посредством которых происходит реализация внутриутробной инфекции является приоритетным научным направлением, определяющим разработку прогноза и профилактики передачи инфекции от матери плоду. Проблемы прогнозирования ВУИ в антенатальном периоде заключаются в недостаточной диагностике УГИ, отсутствии прямой корреляции между степенью воспалительных изменений у матери и тяжестью поражения плода/новорожденного, а исход беременности в условиях инфицирования определяется индивидуальным иммунным ответом материнского организма на инфектант [15]. Применяемый во многих странах амниоцентез с целью диагностики внутриматочной инфекции, когда определяется микробная инвазия и наличие маркеров воспаления (интерлейкин 6, матриксная



металлопротеиназа 8), является инвазивной процедурой, повышающей риск досрочного прерывания беременности и наука идет по пути поиска чувствительных в отношении внутриматочной инфекции/воспаления маркеров в сыворотке крови или в цервикальной слизи беременных [16,17]. При преждевременных родах на сроках до 34 недель в качестве маркеров интраамниальной инфекции/воспаления определены фетальный фибронектин в цервикальном канале, сывороточный уровень СРБ, срок гестации и раскрытие шейки матки [16]. В качестве биомаркеров для диагностики интраамниальной инфекции/воспаления в цервикальной слизи исследовали интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18), МСР-1, противомикробные пептиды (дефензины, элафин), лактоферрин [17]. Нарушение активации противомикробных пептидов и цитокинов на эпителии репродуктивных органов приводит к внедрению возбудителя даже при малом его количестве [18,19]. При этом низкие уровни  $\beta$ -дефензина 1 наблюдается при бактериальном вагинозе, с которым связывают риски преждевременных родов и восходящего инфицирования [7,20].

Перспективным является поиск дополнительных прогностических маркеров риска инфекции амниотической полости и плодных оболочек и разработка комплекса медицинских мероприятий по предупреждению реализации ВУИ, что приведет к улучшению исходов беременности, состояния здоровья детей и демографической ситуации в целом [21,22].

Список использованных источников:

1. Внутриутробная инфекция: учебное пособие / Е. И. Барановская, С.В. Жаворонок, Т.Н. Захаренкова, И.Ф. Крот. – Минск: Тесей, 2005. – 112с.

2. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве // В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. - №3. – С. 32-36.

3. Куклина, Л.В. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2019 – Т. 63, №5. – С. 245 – 250.

4. Захаренкова, Т. Н. Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией / Т.Н. Захаренкова, Е.Л. Лашкевич, Е.Л. Лакудас // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т.18, №3. - С. 72-79.

5. Vaginal mucosal homeostatic response may determine pregnancy outcome in women with bacterial vaginosis: A pilot study / E. Faure [et al.] // Medicine. - 2016. – Vol.95, №5. - e2668.

6. Gardnerella vaginalis infection in pregnancy: Effects on placental development and neonatal outcomes / Y. P. Wong [et al.] // Placenta. – 2022. – Т. 120. – С. 79-87.

7. Microbial diversity in the vaginal microbiota and its link to pregnancy outcomes / A. Baud, K. H. Hillion, C. Plainvert [et al.] //Scientific Reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 9061.

8. Захаренкова Т. Н. Влияние микробиоты урогенитального тракта на исход беременности / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // Акушерство. Гінекологія. Генетика. - 2019. - Т.5, №1. - С. 5-9.

9. Chromosomally normal miscarriage is associated with vaginal dysbiosis and local inflammation / K. Grewal [et al.] //BMC medicine. – 2022. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-15.

10. Манухин, И. Б. Последний форпост шейки матки как " врата" репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов / И.

Б. Манухин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – №. 1. – С. 89-96.

11. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes / R. G. Brown [et al.] // Translational Research. – 2019. – Т. 207. – С. 30-43.

12. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome / X. Han [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2021. – Vol.34, №5. – P. 794 – 802.

13. Пестрикова, Т. Ю. Современные представления о плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных осложнениях беременности (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, Т. Д. Ковалева // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. – 2022. – С. 59-70.

14. Островская, О. В. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности / О. В. Островская, Е. Б. Наговицына, М. А. Власова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №. 81. – С. 85-91.

15. Multiomic immune clockworks of pregnancy / L. S. Peterson [et al.] // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol. 42. – P. 397–412.

16. Preterm labor with intact membranes: a simple noninvasive method to identify patients at risk for intra-amniotic infection and/or inflammation / K. J. Oh [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Т. 35. – №. 26. – С. 10514-10529.

17. Cobo, T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Noninvasive sampling of the intrauterine environment in women with preterm labor and intact membranes / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // Fetal diagnosis and therapy. – 2018. – Т. 43, №. 4. – С. 241-249.

18. Подгорная, А. В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А. В. Подгорная, А. Ш. Махмутходжаев // Акушерство и гинекология. – 2016. – №. 12. – С. 66-69.

19. Роль человеческих бета-дефензинов и секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз в формировании микробиоценоза женского репродуктивного тракта на поздних сроках беременности / О. П. Лебедева [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – Т. 29. – №. 4 (201). – С. 44-48.

20. Захаренкова, Т. Н. Продукция  $\beta$ -дефензина 1 у беременных в норме и при урогенитальных инфекциях / Т. Н. Захаренкова, А. Н. Приходько, А. С. Шафарост, Н. М. Голубых, А. С. Лавренова // Актуальные проблемы медицины: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 10 ноября 2022 / ГомГМУ; редкол.: И.О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2022. – С. 206-208.Б.

21. First trimester serum biomarkers in pregnancies complicated with placental chronic inflammation / de Moreuil C. [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Т.241. – С. 119-125.

22. Шадеева, Ю.А. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек / Ю.А. Шадеева, В.А. Гурьева, М.Г. Николаева, Н.В. Евтушенко // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т.14, №4. – С.490–501.