

Т.В. Припутневич¹, В.В. Зубков¹, Д.Ю. Трофимов¹, М.П. Шевырѐва², Г.Г. Марьин³, А.В. Тутельян⁴,
В.Г. Акимкин⁴, Н.И. Брико⁵, Н.А. Костенко⁶, Е.Н. Байбарина^{1, 6}, Г.Т. Сухих¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

² Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Эволюция технологий в микробиологии — ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении

Основным направлением повышения качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным является совершенствование диагностики и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Огромное число видов возбудителей оппортунистических инфекций у женщин и новорожденных существенно осложняет этиологическую диагностику и проведение своевременного, адекватного лечения на всех этапах оказания медицинской помощи. В последнее время мы наблюдаем появление и распространение полирезистентных штаммов: бактерий из группы ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*), а также коагулазонегативных стафилококков и дрожжевых грибов, которые легко реализуют свой патогенный потенциал в отношении иммунокомпрометированных лиц. Изменившаяся эпидемиологическая ситуация требует создания и функционирования локальной системы надзора за возбудителями оппортунистических инфекций в акушерстве и неонатологии, в первую очередь за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, что позволит оперативно отслеживать изменения, происходящие в этиологической, внутривидовой, штаммовой структуре возбудителей, и своевременно реагировать на них. Эволюция технологий в микробиологии позволяет внедрять новые подходы к диагностике, профилактике и лечению инфекций. Активное использование современных методов этиологической диагностики, разработка и применение инновационных антимикробных лекарственных препаратов в сочетании со слаженной работой лечащих врачей, микробиологов, клинических фармакологов, эпидемиологов и специалистов в области молекулярной биологии и биоинформатики является ключом к формированию новых возможностей эпидемиологического надзора и профилактики инфекций в родовспоможении.

Ключевые слова: микробиология, профилактика инфекций, родовспоможение, антибиотикорезистентность, технологии, эпидемиология.

(Для цитирования: Припутневич Т.В., Зубков В.В., Трофимов Д.Ю., Шевырѐва М.П., Марьин Г.Г., Тутельян А.В., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Костенко Н.А., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Эволюция технологий в микробиологии — ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении. *Вестник РАМН*. 2019;74(6):364–370. doi: 10.15690/vramn1198)

Репродуктивное здоровье женщин в России в течение последнего десятилетия является предметом пристального внимания, поскольку играет важную роль в решении демографических задач. Реализация государственной политики в сфере здравоохранения способствовала динамичному развитию неонатальной службы, что позволило перейти на международные стандарты выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся раньше срока [1–4]. Программа развития перинатальных центров в Российской Федерации, утвержденная Правительством РФ от 09 декабря 2013 г. № 2302-р, направлена на оказание высокотехнологичной медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту беременных и новорожденных, на снижение материнской и младенческой смертности. Женщины с экстрагенитальной патологией и осложнениями после родов, недоношенные новорожденные и дети, рожденные с врожденными пороками развития, требуют более длительного пребывания в стационаре, использования ча-

стных инвазивных процедур, множественных курсов антимикробной терапии и профилактики развития инфекции. Инфекционно-воспалительные заболевания среди такого контингента пациентов остаются на высоком уровне, несмотря на постоянный поиск новых быстрых методов диагностики, способов профилактики и лечения. Поэтому одним из основных направлений повышения качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным является совершенствование диагностики и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [4–7].

Особого внимания в настоящее время в акушерстве-гинекологии и неонатологии заслуживают оппортунистические инфекции — инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами [4], отличительной особенностью которых являются первичные дисбиотические изменения микробиоценоза влагалища женщин, приводящие в последующем к восходящему

инфицированию органов малого таза и, как следствие, к внутриутробному инфицированию плода. Эти инфекции характеризуются полиэтиологичностью и нередко вызваны ассоциациями микроорганизмов. Основными возбудителями неспецифических вагинитов являются *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, дрожжевые грибы; у девочек при вульвовагините — *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus spp.* При бактериальном вагинозе преобладают микроаэрофильные (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробные бактерии — представители семейства *Bacteroidaceae*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*.

Огромное число видов возбудителей оппортунистических инфекций у женщин и новорожденных существенно осложняет этиологическую диагностику и проведение своевременного адекватного лечения на всех этапах оказания медицинской помощи [4]. При этом если ранее это были высокочувствительные к используемым антимикробным препаратам микроорганизмы, то в последнее время мы наблюдаем появление и распространение полирезистентных штаммов: бактерий из группы ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*); а также коагулазонегативных стафилококков и дрожжевых грибов, которые легко реализуют свой патогенный потенциал в отношении иммунокомпрометированных лиц. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорга-

низмов, отличаются длительным течением, увеличивают продолжительность пребывания больных в стационаре и ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности эмпирической антимикробной терапии приходится использовать препараты «резерва», которые зачастую дороги, небезопасны и не всегда доступны, а в акушерстве и неонатологии ситуация осложняется тем, что спектр разрешенных к использованию антимикробных лекарственных средств значительно ограничен.

Изменяющаяся эпидемиологическая ситуация требует создания и функционирования локальной системы надзора за возбудителями оппортунистических инфекций в акушерстве и неонатологии, в первую очередь за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, что позволит оперативно отслеживать изменения, происходящие в этиологической, внутривидовой, штаммовой структуре возбудителей, и своевременно реагировать на них. Микробиологический мониторинг возбудителей инфекций является актуальным вопросом на протяжении последних десятилетий [4], а в современных условиях становится обязательным мероприятием профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в перинатальных центрах [6, 8], направленным на предотвращение появления и распространения госпитальных штаммов микроорганизмов, отличающихся множественной резистентностью к антимикробным препаратам и дезинфектантам.

Решение данной проблемы лежит в основе совместной работы междисциплинарной команды — лечащих

T.V. Pripitnevich¹, V.V. Zubkov¹, D.Yu. Trofimov¹, M.P. Shevyreva², G.G. Maryin³, A.V. Tutelyan⁴, V.G. Akimkin⁴, N.I. Briko⁵, N.A. Kostenko⁶, E.N. Baibarina^{1, 6}, G.T. Sukhikh¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

² Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁶ Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Evolution of Technologies in Microbiology is the Key to Creating New Opportunities for Surveillance and Prevention of Infections in Obstetrics

*The main direction of improving the quality of medical care for pregnant women, mothers and newborns is to improve the diagnosis and prevention of inflammatory infections, including healthcare-associated infections (HAI). A huge number of types of causative agents of opportunistic infections in women and newborns significantly complicates the etiological diagnosis and timely, adequate treatment at all stages of medical care. Recently, we have seen the emergence and spread of multi-resistant strains: bacteria from the ESKAPE-pathogens group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*); as well as coagulase-negative staphylococci and yeasts, which easily realize their pathogenic potential for immunocompromised patients. The changed epidemiological situation requires the creation and functioning of a local system of surveillance of opportunistic infections in obstetrics and neonatology, primarily for the HAI, which will quickly monitor changes occurring in the etiological, intraspecific, strain structure of pathogens and respond to them in a timely manner. The evolution of technologies in microbiology allows introducing new approaches to the diagnosis, prevention and treatment of infections. Active use of modern methods of etiological diagnostics, development and application of innovative antimicrobial drugs in combination with coordinated work of physicians, microbiologists, clinical pharmacologists, epidemiologists and specialists in the field of molecular biology and bioinformatics is the key to the formation of new opportunities for epidemiological surveillance and prevention of infections in childbirth.*

Keywords: microbiology, infection prevention, obstetrics, antimicrobial resistance, technology, epidemiology.

(For citation): Pripitnevich TV, Zubkov VV, Trofimov DY, Shevyreva MP, Maryin GG, Tutelyan AV, Akimkin VG, Briko NI, Kostenko NA, Baibarina EN, Sukhikh GT. The evolution of technologies in microbiology is the key to creating new opportunities for surveillance and prevention of infections in obstetrics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):364–370. doi: 10.15690/vramn1198

врачей и отдела эпидемиологического надзора, состоящего из микробиологов, клинических фармакологов и эпидемиологов, которые должны быть ориентированы на выполнение единых задач. Примером организации такой системы стал созданный в 2012 г. в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова отдел микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии. Отдел активно развивается и обеспечивает эффективное взаимодействие между специалистами в диагностике, лечении и профилактике инфекций внутри центра, а также оказывает методическую поддержку по вопросам эпидемиологического надзора на межрегиональном и федеральном уровне. В настоящее время опыт создания таких отделов внедряется в деятельность родовспомогательных учреждений Российской Федерации.

Одновременно с назревшей необходимостью организации подобного функционала в крупных учреждениях родовспоможения, в первую очередь в перинатальных центрах, остро стоит вопрос о пересмотре методологических основ комплексной и дифференцированной диагностики оппортунистических инфекций в клинической практике и разработке современных алгоритмов при обследовании беременных и новорожденных, базирующихся на методах «быстрой микробиологии» [4]. Задачи «быстрой микробиологии»: «быстрая» видовая идентификация микроорганизмов, прямая индикация микроорганизмов непосредственно в образце биологического материала, получение «быстрой» характеристики возбудителя по основным клинически значимым параметрам — вирулентность, антибиотикорезистентность, генотип, серотип, и, как следствие, включение принципов «быстрой эпидемиологии» для локализации очага инфекции.

Современная медицинская микробиология должна представлять собой синтез культуральных, морфологических, протеометрических, молекулярно-генетических методов и биоинформационного анализа. В последние годы можно наблюдать эволюцию технологий в микробиологии. Классические методы микробиологической диагностики успешно дополняются молекулярно-генетическими методами, такими как полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия — протеомный анализ бактерий (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, MALDI-ToF-MS) [9–11], а также методами, основанными на применении таргетного и полногеномного секвенирования [12–17].

Учитывая специфику акушерских и неонатальных стационаров, где от скорости и правильности принятия решения может зависеть жизнь беременных и новорожденных, внедрение метода MALDI-ToF-MS-анализа оказалось высокозначимым и важным процессом [4, 10, 16, 18, 19]. Однако его дискриминационная способность по некоторым видам бактерий и грибов нередко варьирует, а на воспроизводимость масс-спектров и достоверность результатов влияют отсутствие в базах данных сведений о ряде бактериальных таксонов, а также стандартов культивирования и подготовки проб [11, 18, 20, 21]. Приоритетными направлениями в настоящее время являются изучение возможности использования MALDI-ToF-MS при видовой идентификации трудно идентифицируемых микроорганизмов, прямая индикация условно-патоген-

ных микроорганизмов в клиническом материале, быстрое выявление множественной антибиотикорезистентности и признаков для штаммовой дифференциации микроорганизмов [4, 11, 16].

Использование ПЦР, нашедшей достаточно широкое применение в практике, позволяет быстро, за несколько часов, провести индикацию микроорганизмов в клиническом образце до получения результата культурального исследования [15, 16]. Однако в условиях разнообразия видов возбудителей оппортунистических инфекций этого метода оказывается не всегда достаточно для установления истинного патогена, что связано со строгой специфичностью и ограниченным числом праймеров, входящих в коммерческие тест-системы [17]. Более того, в России нет разработанных и сертифицированных комплексных диагностических панелей для определения возбудителей системных микозов у новорожденных, отсутствуют способы штаммовой дифференциации возбудителей, а быстрая генетическая изменчивость микроорганизмов и постоянное появление новых детерминант резистентности к антибактериальным препаратам диктует необходимость постоянного мониторинга и дополнения существующих тест-систем [4].

Особого внимания заслуживают дрожжевые грибы [20]. За последнее десятилетие грибковые инфекции у женщин и новорожденных, вызванные дрожжевыми грибами рода *Candida* и другими видами грибов, стали выявляться значительно чаще и превратились в серьезную проблему для отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Увеличение доли инвазивных микозов в общей структуре инфекционной заболеваемости требует совершенствования методов их ранней диагностики, анализа эффективности проводимой антимикотической профилактики и терапии. В зависимости от видовой принадлежности возбудителя тактика лечения больных с хроническими кандидозами и с инвазивными микозами может существенно отличаться. Несмотря на то, что MALDI-ToF-MS сегодня признана лучшим методом для идентификации грибов [21], разработка оптимальных молекулярно-генетических тест-систем позволила бы упростить задачу выявления основных возбудителей грибковых инфекций и повысить скорость их обнаружения. Такая тест-система должна иметь широкий охват различных видов грибов, этиологически значимых в современных условиях. В настоящее время комплексные тест-системы, основанные на методе ПЦР, имеющиеся в России и в мире, способны определять только *Candida albicans* и ограниченное число дрожжевых грибов *Candida non-albicans* видов. В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России разработана комплексная тест-система, основанная на методе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Тест-система позволяет детектировать грибы, относящиеся к 14 таксонам: *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida tropicalis*, *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*), *Candida glabrata*, *Kluyveromyces marxianus* (*Candida kefyr*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Candida auris*, *Clavispora lusitaniae* (*Candida lusitaniae*), *Candida dubliniensis*, *Candida parapsilosis*, *Malassezia spp.*, *Malassezia furfur*. В настоящее время разработанная ПЦР тест-система находится на этапе государственной регистрации, а первые полученные результаты эффективности ее применения опубликованы и представлены на российских и международных конгрессах и конференциях [22].

Специфика этиологической структуры инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве и неонатологии является важным клиническим и эпидемиологическим фактом и подчеркивает необходимость отраслевого мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам основных возбудителей. Однако до настоящего времени данные по распространенности в Российской Федерации резистентных к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов носят разрозненный характер, а родо-вспоможение долгое время не было выделено как специфическое направление в проблеме изучения антибиотикорезистентности.

В сентябре 2017 г. Правительством Российской Федерации утверждена стратегия по предупреждению распространения микробной резистентности в РФ до 2030 года, которая предусматривает создание единой системы мониторинга и контроля устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. В рамках этой программы для решения задач по внедрению системы мониторинга за инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерстве и неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по поручению Минздрава России выполнен пилотный проект «Изучение распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей (в т.ч. резистентных) инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах Российской Федерации» [22, 23]. Исследование выявило разнообразие вариантов антибиотикорезистентности у этиологически значимых микроорганизмов среди пациентов родовспомогательных учреждений на разных территориях страны, что обосновывает необходимость проведения локальных мониторингов в постоянном режиме. В ходе выполнения проекта создана и внедрена в практику модель взаимодействия Центра мониторинга (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) с территориальными центрами РФ для контроля оппортунистических инфекций в акушерстве и неонатологии; создана и охарактеризована пилотная коллекция резистентных штаммов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от беременных, родильниц и новорожденных; выявлены основные варианты генов антибиотикорезистентности у штаммов условно-патогенных микроорганизмов, циркулирующих в родовспомогательных учреждениях РФ [14, 23, 24]. В настоящее время работа над совершенствованием мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в родовспоможении, и изучение антибиотикорезистентности их возбудителей продолжается совместно с ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках поручения Правительства РФ от 12.12.2016 № ДМ-П12-75пр по выполнению пилотного проекта «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи» (2017–2021 гг.) [6, 8]. В ходе реализации пилотного проекта планируется развитие научных исследований, отработка современных технологий профилактики, лабораторной диагностики и лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе направленных на сдерживание распространения устойчивости к антимикробным препаратам; разработка и внедрение технологий риск-менеджмента в медицинских организациях-участниках проекта (в том числе учреждениях родовспоможения) для последующего внедрения в практику здравоохранения страны.

Для выявления генов антибиотикорезистентности у изучаемых штаммов условно-патогенных микроорга-

низмов используется тест-система на основе ПЦР, разработанная в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Мультиплексная ПЦР тест-система в режиме реального времени способна детектировать наиболее информативные, с точки зрения прогнозирования резистентности условно-патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам, маркерные локусы ДНК, а также способна выявлять следующие гены и группы генов: *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{OXA-23}-подобные гены (*bla*_{OXA-23-like}), *bla*_{OXA-40}-подобные гены, *bla*_{OXA-48}-подобные гены, *bla*_{OXA-51}-подобные гены, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{KPC}, *bla*_{GES}, *bla*_{IMP}, *vanA/B* и *mecA*. В основе работы ПЦР тест-системы лежит запатентованный способ выявления возбудителей нозокомиальных оппортунистических инфекций и маркеров их резистентности к бета-лактамым антибиотикам и гликопептидам у женщин репродуктивного возраста и новорожденных детей для оптимизации антибактериальной терапии [25].

Одним из актуальных направлений научных исследований в современной микробиологии является изучение факторов патогенности основных условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих гнойно-септические осложнения у беременных и рожениц, а также инфекции у новорожденных. На основе этих исследований должны проводиться разработки диагностикумов, позволяющих «предсказать» развитие инфекционных осложнений при колонизации условно-патогенными микроорганизмами. Однако при создании тест-систем, основанных на ПЦР, для выявления и оценки уровня патогенности микроорганизмов возникает ряд сложностей. Во-первых, такие тест-системы должны охватить большое число генов, ассоциированных с патогенностью, и требуется огромное количество реакций при постановке теста. Во-вторых, возникают трудности при интерпретации результатов. Очень сложно корректно оценить «уровень патогенности» штамма, не учитывая иммунитет пациента. Экспрессия генов, определяющих факторы патогенности, зависит от состояния иммунного статуса конкретного организма-хозяина и генетических особенностей микроорганизмов. В-третьих, у метода ПЦР есть ограничения: он позволяет выявлять гены патогенности в большинстве случаев, но выявлять полиморфные гены и комбинации аллелей этим методом неадекватно. В отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии совместно с институтом репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России разработан и запатентован способ выявления и оценки уровня патогенности возбудителей оппортунистических инфекций у женщин репродуктивного возраста и новорожденных для прогнозирования течения и развития осложнений инфекционных заболеваний [26].

В современной медицинской микробиологии важным является не только диагностическая работа, но и разработка новых лекарственных средств, обладающих антимикробной активностью, в том числе на основе пробиотиков и бактериофагов. При этом ощущается острая необходимость поддержки на государственном уровне разработок инновационных антимикробных лекарственных препаратов, проведения доклинических и клинических исследований с дальнейшим внедрением в практику.

В рамках Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» (ФАРМА-2020) в отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова» Минздрава России совместно с ОАО «Институт инженерной иммунологии» и ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» РАН разработано лекарственное средство на основе выделенных из репродуктивного тракта женщин пробиотических штаммов лактобацилл (*Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri* и *L. plantarum*) с установленными последовательностями геномов для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний. В 2016 году проведены доклинические исследования [27].

С 2017 году при поддержке программы «ФАРМА-2020» в отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии центра проводятся доклинические исследования разработанного средства на основе геля, содержащего «коктейль» из 17 чистых линий видоспецифичных бактериофагов против основных возбудителей аэробных вагинитов у женщин. Планируется, что данное средство будет использоваться для лечения оппортунистических инфекций в гинекологии. Необходимо отметить, что использование препаратов на основе бактериофагов является оригинальным направлением отечественной фармацевтической промышленности. Россия имеет самый большой клинический опыт применения этих лекарственных средств, однако изменяющаяся структура возбудителей оппортунистических инфекций в акушерстве и гинекологии требует поиска новых штаммов бактериофагов, активных в отношении современных патогенов. Новые комбинации высоковирулентных чистых линий бактериофагов, стандартизация производства этих препаратов позволит вывести на качественно новый уровень стратегию по профилактике и лечению инфекций, вызванных не только чувствительными возбудителями, но и полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Таким образом, эволюция технологий в микробиологии позволяет внедрять новые подходы к диагностике, профилактике и лечению инфекций. Активное использование современных методов этиологической диагностики, разработка и применение инновационных антимикробных лекарственных препаратов в сочетании со слаженной работой лечащих врачей, микробиологов, клинических фармакологов, эпидемиологов и специалистов в области молекулярной биологии и биоинформатики является основой к формированию новых возможностей эпидемиологического надзора и профилактики инфекций в родовспоможении.

Доложено на заседании Бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН 25 января 2019 года

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Т.В. Припутневич — формирование идеи и написание статьи, обзор литературы, анализ собственных данных и результатов исследований, руководство и выполнение всех проектов; В.В. Зубков — анализ данных по новорожденным, совместная работа при выполнении всех проектов; Д.Ю. Трофимов — совместная работа по разработке тест-систем на основе ПЦР и описание разделов статьи в части молекулярно-генетических исследований; М.П. Шевырёва — совместная работа над разработкой и выполнением пилотных проектов «Изучение распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах РФ» и «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи», а также документа «Стратегия по антимикробной резистентности на период до 2030 года». Описание разделов статьи в части государственных программ и проектов; Г.Г. Марьин — обзор литературы и помощь в подготовке и оформлении публикации; А.В. Тутельян — совместная реализация пилотного проекта «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи»; В.Г. Акимкин — руководство пилотным проектом «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи». Описание разделов статьи в части инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и бактериофагов; Н.И. Брико — совместная работа над совершенствованием мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в родовспоможении, и изучение антибиотикорезистентности их возбудителей. Описание разделов статьи в части инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Н.А. Костенко — руководство пилотным проектом «Изучение распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах РФ», совместная разработка стратегии по антимикробной резистентности на период до 2030 года, пилотного проекта «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи» и описание разделов статьи в части государственных программ и проектов; Е.Н. Байбарина — общее руководство работ и редакция статьи; Г.Т. Сухих — общее руководство работ и редакция статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation № 323-F3 «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii» dated 21 Nov 2011. (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 20.08.2019.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи». [Law of Ministry of Health of the Russian Federation № 1687n «O medicinskih kriteriyah rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ee vydachi» dated 21 Dec 2011. (In Russ).]
3. Национальный проект «Здоровье» [интернет]. М., 2006. [National project “Zdorov’e”. Moscow, 2006. (In Russ).] Доступно по: <https://www.webfoms.ru/page/page/view/6>. Ссылка активна на 20.08.2019.
4. Припутневич Т.В. Оптимизация микробиологической диагностики оппортунистических инфекций у беременных и новорожденных на основе протеометрических и молекулярно-генетических методов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2014. — 51 с. [Priputnevich TV. *Optimizaciya mikrobiologicheskoi diagnostiki opportunisticheskikh infekcii u beremennyh i novorozhdennykh na osnove proteometricheskikh i molekulyarno-geneticheskikh*

Доступно по: <https://base.garant.ru/70113066/>. Ссылка активна на 20.08.2019.

- metodov*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 51 p. (In Russ.)
Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005552671>. Ссылка активна на 20.08.2019.
5. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Игоница Е.П., и др. Надзор за соблюдением санитарно-эпидемиологического законодательства при оказании медицинской помощи в целях обеспечения ее качества и безопасности // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — №1. — С. 74–78. [Popova AY, Ezhlova EB, Igonina EP, et al. Supervision over compliance with sanitary-epidemiological legislation in the provision of healthcare in order to ensure its quality and safety. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(1):74–78. (In Russ).]
 6. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2018. — №1. — С. 6–14. [Naygovzina NB, Popova AY, Biryukova EE, et al. Optimization of the system of measures for control and prevention of healthcare-associated infections, in the Russian Federation. *Épidemiologiá i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018;(1):6–14. (In Russ).]
 7. Припутневич Т.В., Ачкасова Е.Н., Чубаров В.В., Гордеев А.Б. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т.18. — №3. — С. 89–95. [Priputnevich TV, Achkasova EN, Chubarov VV, Gordeev AV. Acute respiratory diseases and influenza in modern obstetrics: epidemiological features and diagnostic problems: literature review. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika*. 2019;18(3):89–95. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97.
 8. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Дубоделов Д.В., и др. Эффективная профилактика и лечение ИСМП в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации: нерешенные вопросы организации и контроля // *Вестник Росздравнадзора*. — 2017. — №4. — С. 34–41. [Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Dubodelov D.V., et al. Effective prevention and therapy of nosocomial infections in maternity units of the Russian Federation: unresolved issues of organization and control. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;(4):34–41. (In Russ).]
 9. Wilkins CL, Lao JO. Identification of microorganisms by mass-spectrometry. Hoboken: John Wiley and Sons Inc.; 2005. 352 p.
 10. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2016. — Т.61. — №12. — С. 842–848. [Priputnevich TV, Melkumyan AR. The mass-spectrometry as a new word in clinical microbiology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(12):842–848. (In Russ).] doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848.
 11. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Любасовская Л.А., и др. Масс-спектрометрия в микробиологической практике научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2016. — №1. — С. 52–58. [Priputnevich TV, Melkumyan AR, Lyubasovskaya LA, et al. Mass-spectrometry in microbiological practice of scientific centre of obstetrics, gynecology and perinatology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016;(1):52–58. (In Russ).]
 12. Motro Y, Moran-Gilad J. Next-generation sequencing applications in clinical bacteriology. *Biomolecular Detection and Quantification*. 2017; 14: 1–6. doi: 10.1016/j.bdq.2017.10.002
 13. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. *NGS: высокопроизводительное секвенирование*. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. — 235 с. [Rebrikov DV, Korostin DO, Shubina ES, Il'inskiy VV. *NGS: vysokoproizvoditel'noe sekvenirovanie*. Moscow: BINOM. Laboratoriia znaniy; 2014. 235 p. (In Russ).]
 14. Дубоделов Д.В., Любасовская Л.А., Шубина Е.С., и др. Генетические детерминанты резистентности к β-лактамам антибиотикам госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у новорожденных // *Генетика*. — 2016. — Т.52. — №9. — С. 1097–1102. [Dubodelov DV, Lubasovskaya LA, Shubina ES, et al. Genetic determinants of resistance of hospital-associated strains of *Klebsiella pneumoniae* to β-lactam antibiotics isolated in neonates. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(9):993–998. (In Russ).]
 15. ПЦР в реальном времени. 6-е изд. / Под ред. Д.В. Ребрикова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015. 223 с. [PCR v real'nom vremeni. 6th ed. Ed by DV Rebrikov. Moscow: BINOM. Laboratoriia znaniy; 2015. 223 p. (In Russ).]
 16. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Бурменская О.В., и др. Использование методов MALDI-ToF масс-спектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2014. — Т.16. — №1. — С. 4–9. [Priputnevich TV, Melkumyan AR, Burmenskaya OV, et al. Use of MALDI-ToF mass-spectrometry and quantitative PCR for rapid diagnosis of sepsis. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2014;16(1):4–9. (In Russ).]
 17. Eldin C, Parola P, Raoult D. Limitations of diagnostic tests for bacterial infections. *Med Mal Infect*. 2019;49(2):98–101. doi: 10.1016/j.medmal.2018.12.004.
 18. Ильина Е.Н. Прямое МАЛДИ масс-спектрометрическое профилирование бактериальных белков для индикации и характеристики патогенов // *Acta Naturae*. — 2009. — Т.1. — №1. — С. 115–120. [Il'ina EN. Ionisation (MALDI) mass-spectrometry bacteria profiling for identifying and characterizing pathogens. *Acta Naturae*. 2009;1(1):115–120. (In Russ).]
 19. El-Bouri K, Johnston S, Rees E, et al. Comparison of bacterial identification by MALDI-TOF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):47–55. doi: 10.1080/09674845.2012.12002436.
 20. Neppelenbroek KH, Seó RS, Urban VM, et al. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. *Oral Dis*. 2014;20(4):329–344. doi: 10.1111/odi.12123.
 21. Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Завьялова М.Г., и др. Сравнительная оценка видовой идентификации вагинальных изолятов дрожжевых грибов методом MALDI-ToF MS и традиционными (биохимическим и фенотипическим) методами // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2014. — Т.16. — №1. — С. 10–17. [Muravyova VV, Priputnevich TV, Zavyalova MG, et al. Comparative assessment of species identification of vaginal yeast isolates using MALDI-TOF MS and conventional (biochemical and phenotypic) methods. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2014;16(1):10–17. (In Russ).]
 22. Muravieva VV, Gordeev AV, Lyubasovskaya LA, et al. Comparative analysis of yeast species identification using phenotypic methods and real-time PCR. *Medical Mycology*. Volume 56, Issue suppl_2, 1 June 2018, Pages S68, <https://doi.org/10.1093/mmy/myy036>
 23. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Дубоделов Д.В., и др. Результаты пилотного проекта по изучению распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей (в т.ч. резистентных) инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах Российской Федерации // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2018. — №S1. — С. 35–36. [Priputnevich TV, Lyubasovskaya LA, Dubodelov DV., et al. Rezul'taty pilotnogo proekta po izucheniyu raspredeleniya i intensivnosti cirkulyacii shtammov vzbuditelei (v t.ch. rezistentnyh) infekcionnyh zabolevanij sredi beremennyh, rodil'nic i novorozhdennyh v

- regionah Rossiiskoi Federacii. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018;20(S1):35–36. (In Russ).]
24. Припутневич Т.В. Результаты пилотного проекта «Изучение распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей (в т.ч. резистентных) инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах Российской Федерации» // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — №S12/1. — С. 5–36. [Priputnevich TV. Rezul'taty pilotnogo proekta "Izuchenie raspredeleniya i intensivnosti cirkulyacii shtammov vozбудitelei (v t.ch. rezistentnyh) infekcionnyh zabolevanii sredi beremennyh, rodil'nic i novorozhdennyh v regionah Rossiiskoi Federacii". *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(S12/1):5–36. (In Russ).]
 25. Патент РФ на изобретение RU № 2629322. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Гордеев А.Б., и др. *Способ выявления возбудителей нозокомальных оппортунистических инфекций и маркеров их резистентности к бета-лактамам антибиотикам и гликопептидам у женщин репродуктивного возраста и новорожденных детей для оптимизации антибактериальной терапии*. [Patent RUS № 2629322. Priputnevich TV, Lyubasovskaya LA, Gordeev AB, et al. *Sposob vyuvleniia vozбудitelei nozokomial'nyh opportunisticheskikh infekcii i markerov ih rezistentnosti k beta-laktamnym antibiotikam i glikopeptidam u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta i novorozhdennyh detei dlia optimizacii antibakterial'noi terapii*. (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2629322C1_20170828. Ссылка активна на 20.08.2019.
 26. Патент РФ на изобретение RU № 2638453. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Гордеев А.Б., и др. *Способ выявления и оценки уровня патогенности возбудителей оппортунистических инфекций у женщин репродуктивного возраста и новорожденных детей для прогнозирования течения и развития осложнений инфекционных заболеваний*. [Patent RUS № 2638453. Priputnevich TV, Lyubasovskaya LA, Gordeev AB, et al. *Sposob vyuvleniia i ocenki urovnia patogennosti vozбудitelei opportunisticheskikh infekcii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta i novorozhdennyh detei dlia prognozirovaniia techeniia i razvitiia oslozhnenii infekcionnyh zabolevanii*. (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2638453C1_20171213. Ссылка активна на 20.08.2019.
 27. Патент РФ на изобретение RU № 2641258. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Любасовская Л.А., и др. *Пробиотический штамм Lactobacillus gasseri и его композиция с лактоферрином для профилактики диареи, некротизирующего энтероколита и сепсиса, вызываемых штаммами E. coli у преждевременно рожденных детей*. [Patent RUS № 2641258. Priputnevich TV, Melkumyan AR, Lyubasovskaya LA, et al. *Probioticheskii shtamm Lactobacillus gasseri i ego kompoziciia s laktoferrinom dlia profilaktiki diarei, nekrotiziruyushchego enterokolita i sepsisa, vyzyvаемых shtammami E. coli u prezhdnevremenno rozhdennyh detei*. (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2641258C1_20180116. Ссылка активна на 20.08.2019.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н. [*Tatiana V. Priputnevich*, MD, PhD];

адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [address: 4, Akademika Oparina street, 117997 Moscow, Russia],

тел.: +7 (495) 438-25-10, e-mail: priput1@gmail.com, SPIN-код: 8383-7023,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н. [*Viktor V. Zubkov*, MD, PhD]; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru, SPIN-код: 5319-9297,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН [*Dmitry Yu. Trofimov*, PhD, Professor];

e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, SPIN-код: 3067-2804, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Шевырёва Марина Павловна, д.м.н., профессор [*Marina P. Shevyreva*, MD, PhD, Professor];

e-mail: shevirevamp@yandex.ru, SPIN-код: 5434-8336, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2567-7336>

Марьин Герман Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры [*German G. Maryin*, MD, PhD, Professor];

e-mail: ger-marin@yandex.ru, SPIN-код: 4205-1746, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>

Тутельян Алексей Викторович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Alexey V. Tutelyan*, MD, PhD, Professor];

e-mail: bio-tav@yandex.ru, SPIN-код: 8150-2230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor];

e-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-0247>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Nikolay I. Briko*, MD, PhD, Professor];

e-mail: nbrico@mail.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Костенко Наталья Алексеевна, к.м.н. [*Natalia A. Kostenko*, MD, PhD]; e-mail: KostenkoNA@rosminzdrav.ru,

SPIN-код: 5921-3830, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6290-6586>

Байбарина Елена Николаевна, д.м.н., профессор [*Elena N. Baibarina*, MD, PhD, Professor]; e-mail: baibarina@mail.ru,

SPIN-код: 1989-0140, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6262-3559>

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Gennadiy T. Sukhikh*, MD, PhD, Professor];

e-mail: g_sukhikh@oparina4.ru, SPIN-код: 9374-5710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>