

© В. О. Хван

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом 18»

СТРЕПТОКОККИ ГРУППЫ В У БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

УДК: 618.2-06:616.94-022.7Streptococcus

■ В данной статье приведены современные данные мировой и отечественной литературы в отношении одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных — стрептококка группы В. Обобщены данные Кохрановских систематических обзоров последних лет, рекомендации американского общества акушеров и гинекологов (ACOG, 2002), американской академии педиатров (AAP, 2001), центров по контролю над заболеваниями (CDC, 2010) по терминологии, эпидемиологии, основным концепциям патогенеза и методам профилактики проявлений инфекции у новорожденных детей.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; ранние проявления заболеваний; факторы риска; антибиотикопрофилактика.

Стрептококк группы В (СГВ), или *Streptococcus agalactiae*, является грамположительной бактерией, которая вызывает заболевания у новорожденных, беременных и родильниц [12–19]. В 1970-х годах он стал ведущей причиной заболеваемости и смертности новорожденных [1–4]. Заболеваемость колонизированных новорожденных составляла 40–75%, а летальность достигала 50% [5].

Колонизация СГВ мочеполовой системы или кишечника матери — основной фактор риска развития заболевания у новорожденного. Инфекции, вызванные СГВ, развившиеся в течение первой недели жизни ребенка, относят к ранним проявлениям заболевания. Поздними проявлениями являются симптомы, появившиеся в сроки от 1 недели жизни до 3 месяцев.

Начиная с середины 1980-х годов проведенные клинические исследования показали, что внутривенное введение антибактериальных препаратов во время родов снижает передачу СГВ новорожденным [6–10]. В результате совместных усилий клиницистов и исследователей, в 1990-е годы в США впервые были выпущены рекомендации по профилактике перинатальной заболеваемости, вызванной СГВ. Принципы профилактики ранних осложнений у новорожденных, которые могут быть вызваны СГВ, были пересмотрены в 2002, а затем в 2010 году. В данном руководстве представлены универсальные критерии обследования беременных женщин, начиная с 35–37 недель, на наличие СГВ во влагалище или прямой кишке, а также выделены группы беременных, которые должны получать антибиотикопрофилактику [22].

За последние 15 лет в результате внедрения методов профилактики передачи СГВ от матери к ребенку колонизация новорожденных резко снизилась с 1,7 случаев на 1000 детей, родившихся живыми, в начале 1990-х годов, до 0,34–0,37 случаев на 1000 в 2000-е годы. Среди доношенных новорожденных летальность уменьшилась с 50% в 1970-х годах [5] до 4–6% в последние годы [11, 12]. Среди недоношенных детей при сроке гестации менее 33 недель летальность составляла 20–30% [11, 12].

Ранние проявления СГВ-инфекции у новорожденных

Ранними проявлениями СГВ-инфекции у детей являются респираторный дистресс-синдром, пневмония, менингит, а также симптомы сепсиса, развившиеся в течение первых 24–48 часов после рождения ребенка [3, 15]. Плод инфицируется СГВ интранатально во время прохождения через родовые пути матери, колонизированные этим микроорганизмом, однако возможно также инфицирование плода через неповрежденные оболочки — интраканикулярно [26, 28]. При аспирации инфицированных околоплодных вод СГВ попадает в легкие новорожденного, что может приве-

сти к развитию пневмонии. В большинстве же случаев колонизированные новорожденные дети остаются здоровыми. Большое значение имеет массивность инфицирования ребенка. Так, в исследовании С. Л. Зацюрской с соавт. (1987) было показано, что лишь при обильной колонизации кожи и слизистых (5 и более локусов) можно ожидать развития раннего сепсиса у новорожденных детей [8].

Факторы риска

Наличие СГВ у матери является основным фактором риска развития заболеваний у новорожденных. Исследования, проводимые в течение 1980-х годов, показали, что у беременных женщин, колонизированных СГВ, новорожденные дети в 25 раз чаще имели ранние проявления инфекции, чем дети, родившиеся у женщин, не имевших СГВ [24]. При этом приблизительно у 1–2% младенцев, родившихся от колонизированных матерей, развивались ранние проявления инфекции, вызванные СГВ [9, 21]. У 10–30% беременных женщин СГВ обитает во влагалище и/или прямой кишке [23]. У беременных женщин носительство СГВ может быть кратковременным, интермиттирующим или постоянным [14, 29]. Кишечник является основным резервуаром СГВ и вероятным источником колонизации влагалища. Наличие бессимптомной бактериурии, ассоциированной с наличием СГВ, считается наиболее вероятным фактором риска инфицирования плода и новорожденного [20, 25].

В дополнение к колонизации беременной женщины, существуют другие факторы, которые увеличивают риск инфицирования и заболевания новорожденных:

- срок гестации менее 37 недель;
- длительный безводный промежуток (более 12 часов);
- молодой возраст роженицы (менее 18 лет);
- низкий титр специфических противострептококковых антител у матери;
- клинические проявления СГВ-инфекции в предыдущих родах.

В исследовании Н. Т. Jordan с соавт. (1985) показано, что заболеваемость инфекциями, вызванными СГВ, среди новорожденных, родившихся на сроке беременности менее 37 недель, при безводном периоде более 12 часов или температурой тела в родах более 37,5°C была в 6,5 раз выше, чем от женщин, у которых не было ни одного из этих факторов риска [26]. Авторами этого исследования было отмечено, что среди женщин, у которых был хотя бы один из этих факторов риска, но *S. agalactiae* не были обнаружены, уровень заболеваемости инфекциями, вызванными

СГВ оставался ниже 0,9 случая на 1000 новорожденных, родившихся живыми, по сравнению с женщинами, которые были колонизированы *S. agalactiae* перед родами, но не имели ни одного из вышеперечисленных факторов риска (5,1 случаев на 1000 новорожденных) [21]. Кроме того, ряд исследователей выявили связь между заболеваниями новорожденных, вызванными СГВ и определенными акушерскими процедурами, такими как влагалищные исследования [34].

Профилактика раннего развития заболеваний у новорожденных

Внутривенное введение антибиотиков в родах предупреждает раннее развитие заболеваний у новорожденных. В США этот метод изучается с 1980-х годов. При этом клинические исследования показали значительное снижение вертикальной передачи СГВ от матери к ребенку [6–10]. Первоначально эффективность антибиотикопрофилактики среди новорожденных, родившихся от женщин с колонизацией мочеполовых путей СГВ, составляла 100% [7–10]. Последующие исследования показали, что эффективность ее снизилась до 86–89% [24, 25].

Другие методы по снижению вертикальной передачи СГВ, включая внутримышечную антибиотикопрофилактику в родах [14, 20], прием антибиотиков во время беременности до разрешения [20] и местное применение антисептиков (например, хлоргексидина гидрохлорида) [34] не показали достаточную эффективность.

Препараты, применяемые в родах у рожениц для профилактики СГВ-инфекций у новорожденных

Эффективность пенициллина [9] и ампициллина [7] при внутривенном применении в родах для профилактики заболеваний, вызванных СГВ, у новорожденных доказана в многочисленных клинических испытаниях. Дозировки пенициллина 2,5–3 млн ЕД каждые 4 часа или ампициллина 1 г каждые 4 часа, используемые в родах, нацелены на быстрое достижение соответствующей концентрации в амниотической жидкости, избегая потенциально нейротоксического уровня в крови матери и плода [25].

К сожалению, в проведенных контролируемых исследованиях не была оценена эффективность других препаратов, которые использовались для профилактики СГВ-инфекции у новорожденных, родившихся от матерей с аллергической реакцией на пенициллины (включая цефазолин, клиндамицин, эритромицин и ванкомицин). Цефазолин имеет относительно узкий спектр действия, близок по фармакокинетике и фармакодинамике к пенициллину и ам-

пициллин и достигает высоких концентраций в околоплодных водах [27]. Однако приблизительно у 10% людей с аллергией на пенициллин также имеется аллергия на цефалоспорины [27]. Данные о способности клиндамицина, эритромицина и ванкомицина достигать бактерицидных концентраций у плода и в амниотической жидкости отсутствуют [30].

Безопасность проведения антибиотикопрофилактики в родах

Анафилактические реакции у матери, связанные с химиопрофилактикой СГВ-инфекции, появляются достаточно редко. Связанная с анафилаксией смертность встречается редко, поскольку большинство женщин, получающих антибиотики, находятся в стационаре, где доступна быстрая помощь. Аллергические реакции в виде макулопапулезной сыпи происходят приблизительно в 0,7–4,0% всех курсов лечения пенициллином [32]. Оценка уровня анафилаксии, вызванной пенициллином, колеблется от 4 на 10000 до 4 на 100000 случаев применения [32].

Развитие антибиотикорезистентности

Широкое использование антибиотиков для профилактики передачи СГВ от матери к ребенку поставило вопрос о развитии антибиотикорезистентности СГВ. СГВ остается чувствительным к пенициллину, ампициллину и цефалоспорином первого поколения [12, 27], однако минимальные ингибирующие концентрации пенициллина и ампициллина, а также цефазолина увеличиваются [27]. При этом устойчивость *S. agalactiae* к эритромицину увеличилась за последние 20 лет с 25% до 32%, а для клиндамицина — с 13% до 20% [35].

Критерии для антибиотикопрофилактики в родах

Для использования антибиотикопрофилактики в настоящее время используются два подхода: на основании потенциального риска развития инфекции и на основании результата бактериологического исследования [22].

Критерии подхода, основанного на потенциальном риске:

- роды при сроке менее 37 недель беременности;
- повышение температуры тела в родах выше 38,0 °С;
- безводный период более 18 часов.

Подход, основанный на выделении *S. agalactiae*, предполагает обследование всех беременных женщин в сроке 35–37 недель беременности. Женщинам, у которых обнаружены *S. agalactiae* в отделяемом влагалища и прямой

кишки, проводится антибиотикопрофилактика с началом родовой деятельности или при преждевременном излитии околоплодных вод.

В соответствии с обеими стратегиями, антибиотикопрофилактика рекомендуется всем женщинам с СГВ-бактериурией на любом сроке беременности или наличием инфекции у новорожденных, вызванной СГВ в предыдущих родах.

Исследования 1998–1999 годов продемонстрировали превосходство бактериологического метода обнаружения *S. agalactiae* в клинических материалах [22]. В 2002 году метод был рекомендован центрами по контролю над заболеваниями (CDC) в качестве оптимального [22].

Принципы назначения антибиотиков для профилактики СГВ-инфекции:

- Пенициллин остается основным препаратом для антибиотикопрофилактики (2,5–3 млн ЕД каждые 4 часа), ампициллин приемлем в качестве альтернативы (1 г каждые 4 часа).
- Женщины с аллергией на пенициллин, но не имеющие в анамнезе анафилактических реакций после введения пенициллинов или цефалоспоринов, должны получать цефазолин.
- Исследование антибиотикочувствительности *S. agalactiae* необходимо проводить во всех случаях, если у женщины были аллергические реакции.

Женщины с высоким риском развития анафилаксии должны получать клиндамицин, эритромицин или ванкомицин, если выделенный штамм *S. agalactiae* устойчив к пенициллину и ампициллину.

У 2–7% беременных женщин в моче обнаруживается *S. agalactiae* [26, 27, 31]. Бактериурия, вызванная *S. agalactiae*, у беременной является маркером массивной колонизации половых путей и повышенного риска развития СГВ-инфекции у новорожденного [21, 36]. Поэтому выявление *S. agalactiae* в моче в любой концентрации является показанием для назначения антибактериальных препаратов [23].

Операция кесарева сечения, выполненная до начала родов при целом плодном пузыре, не предотвращает полностью риск передачи *S. agalactiae* от матери ребенку [28, 29]. Однако ретроспективное исследование, проведенное в Швеции [33], и обзор наблюдений CDC [23] показали, что при выполнении операции кесарева сечения до родов при неповрежденных амниотических оболочках риск развития СГВ-инфекции среди младенцев доношенного срока чрезвычайно низкий.

Хориоамнионит у матери является важным фактором риска раннего начала СГВ-инфекции

у новорожденных и может отражать риск внутриутробного инфицирования [30, 36]. Отказ от назначения антибиотиков в родах может привести к развитию лихорадки [39, 36] и дальнейшему развитию неонатального сепсиса [33, 35].

При этом большинство исследований указывает на то, что профилактика СГВ-инфекции не снижает уровень заболеваемости, вызванный другими микроорганизмами [35, 36].

Перспективы профилактики

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики ранних проявлений СГВ-инфекции, серьезные проблемы остаются. Быстрое развитие лабораторных тестов приближает нас к возможности обнаружения СГВ путем скрининга, что повысило бы удобство дородового обследования. В идеале, экспресс-тесты могут быть использованы для обнаружения мутаций, определения пенициллин-устойчивых штаммов *S. agalactiae* и чувствительности к антибиотикам резерва. Скрининг и антибиотико-профилактика не оказали ощутимого влияния на поздние проявления заболевания, а также на мертворождения и выкидыши [26].

В настоящее время разрабатываются вакцины против СГВ, как метод снижения степени колонизации *S. agalactiae* мочеполовых органов женщин и как способ профилактики развития СГВ-инфекции у новорожденных [24,30]. Недавнее двойное слепое рандомизированное исследование применения комбинированной вакцины против СГВ III серотипа среди небеременных женщин репродуктивного возраста показало существенное снижение степени колонизации *S. agalactiae* мочеполовых органов [24]. Несмотря на то, что эффективная вакцина против СГВ была бы мощным инструментом профилактики СГВ-инфекции, лицензированных вакцин в настоящее время нет.

Литература

1. Азарова О. Ю. Терапия бактериального вагиноза вне и во время беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2002.
2. Аккер Л. В., Гольцова Н. П. Коррекция нарушений микробиоценоза влагалища и кишечника беременных женщин как способ профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у родильниц и новорожденных. Рос. вестн. акуш-гин. 2001; 1: 86–9.
3. Баишмакова М. А., Кошелева Н. Г., Калашикова Е. П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного. Акушерство и гинекология. 1995; 1: 18.
4. Бочков И. А. Особенности формирования аутомикрофлоры у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 1998.
5. Бочков И. А., Овчарова Н. М. Бактериальная колонизация и сукцессия у новорожденных детей в аспекте проблемы госпитальных инфекций. ЖМЭИ. 1991; 8: 71–5.
6. Грабовская К. Б., Толоян А. А. Стрептококки группы В в неонатальной патологии: механизм патогенного действия, диагностика, профилактика. Вестник АМН СССР. 1990; 7: 36–40.
7. Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С., Ванько Л. В., Бубнова Н. И. Внутриутробная бактериальная и вирусная инфекция плода и новорожденного. Акушерство и гинекология. 1994; 4: 20–26.
8. Зацюрская С. А., Баишмакова М. В., Калашикова Е. Н. Генерализованная инфекция плода и новорожденного, вызванная СГВ. Вопр. охраны материнства и детства. 1987; 11: 60–62.
9. Зубжницкая Л. Б., Кошелева Н. Г., Семенов В. В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии. СПб.; 2005.
10. Кулаков В. И., Вихляева Е. М. Инфекционная патология репродуктивной системы женщин. Акушерство и гинекология. 1995; 4: 3–6.
11. Оганян К. А. Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2008.
12. Шабалов Н. П. Внутриутробные инфекции. В кн.: Неонатология. Т. 2. СПб.: Специальная литература; 1996: 43–76.
13. Шехтман М. Н. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.; 1999.
14. Adair C. E., Kowalsky L., Quon H. et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. CMAJ. 2003; 169: 198–203.
15. Aharoni A., Potasman I., Levitan Z. et al. Postpartum maternal group B streptococcal meningitis. Rev. Infect. Dis. 1990; 12: 273–6.
16. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics. 1997; 99: 489–96.
17. Baecher L., Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B Streptococcus colonization at delivery. Int. J. Gynaecol. Obstet 2008; 101: 125–8.
18. Baker C. J., Barrett F. F. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. JAMA. 1974; 230: 1158–60.
19. Baker C. J. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. Obstet. Gynecol. 1996; 88: 51–5.
20. Boulvain M., Stan C., Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2005; 1: CD000451.
21. CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2008.

- Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs08.html>.
22. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR*. 2002; 51: RR-11.
 23. Heath P. T., Balfour G. F., Tighe H. et al. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child*. 2009; 94: 674–80.
 24. Heath P. T., Feldman R. G. Vaccination against group B Streptococcus. *Expert Review of Vaccines*. 2005; 4: 207–18.
 25. Heinemann J., Gillen G., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008; 199: 177–87.
 26. Jordan H. T., Farley M. M., Craig A. et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediat. Infect. Dis. J*. 2008; 27: 1057–64.
 27. Laiprasert J., Klein K., Mueller B. A., Pearlman M. D. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet. Gynecol*. 2007; 109: 1105–10.
 28. Locksmith G. J., Clark P., Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180: 416–22.
 29. Oddie S., Embleton N. D. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*. 2002; 325 (7359): 308.
 30. Pacifici G. M. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int. J. Clin. Pharm. Ther*. 2006; 44: 57–63.
 31. Popovic J., Grujic Z., Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2007; 32: 595–602.
 32. Sheikh J. Intrapartum anaphylaxis to penicillin in a woman with rheumatoid arthritis who had no prior penicillin allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99: 287–9.
 33. Siegel J. D., Cushion N. B. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet. Gynecol*. 1996; 87: 692–8.
 34. Taha T. E., Biggar R. J., Broadhead R. L. et al. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ*. 1997; 315 (7102): 216–9.
 35. Tang P., Ng P., Lum M. et al. Use of the Vitek-1 and Vitek-2 systems for detection of constitutive and inducible macrolide resistance in group B streptococci. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42 (5): 2282–4.
 36. Tuppurainen N., Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet. Gynecol*. 1989; 73: 583–7.

Статья представлена А. М. Савичевой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

GROUP B STREPTOCOCCI IN PREGNANT WOMEN: CURRENT SITUATION

Khvan V. O.

■ **Summary:** This article presents current data of international and Russian literature in respect of Group B streptococcus as one of the leading causes of morbidity and mortality of newborns. The review summarizes Cochrane's database, recommendations of the American society of obstetricians and gynecologists (ACOG, 2002), the American Academy of Pediatrics (AAP, 2001), the centers for disease control (CDC, 2010) on terminology, epidemiology, basic concepts of pathogenesis and methods of prevention of the infection in newborn infants.

■ **Key words:** group B streptococci; early-onset infection; risk factors; antibiotic prophylaxis.

■ Адреса авторов для переписки

Хван Владислав Олегович — врач акушер-гинеколог. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом 18». 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 6. E-mail: vladvit2001@inbox.ru.

Hvan Vladislav Olegovich — doctor obstetrician-gynecologist, St. Petersburg state budgetary healthcare institution “Maternity hospital 18”, obstetrician. 193312, St. Petersburg, Solidarnosti prospekt, 6. E-mail: vladvit2001@inbox.ru.