

УДК 618.2-022.7Streptococcus
DOI: 10.17816/JOWD66644-58

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА КОЛОНИЗАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В

© В.О. Хван¹, Е.В. Шипицына², С.Л. Зацюрская², Г.В. Гриненко¹, К.В. Шалепо², А.М. Савичева²

¹СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18»;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Для цитирования: Хван В.О., Шипицына Е.В., Зацюрская С.Л., и др. Частота и факторы риска колонизации беременных женщин стрептококками группы В // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 6. – С. 44–58. doi: 10.17816/JOWD66644-58

Поступила в редакцию: 27.09.2017

Принята к печати: 01.11.2017

■ **Актуальность.** Стрептококки группы В (СГВ) являются условно-патогенными бактериями, способными вызывать тяжелые инфекции у беременных женщин и новорожденных детей. Для эффективной профилактики акушерской и перинатальной патологии, обусловленной СГВ, необходимы изучение эпидемиологии СГВ-носительства и СГВ-ассоциированных заболеваний и разработка точных и быстрых методов выявления СГВ. **Цель** — валидация ПЦР-теста для выявления стрептококков группы В и определения частоты и факторов риска колонизации беременных женщин данным микроорганизмом. **Методы.** С целью валидации ПЦР-теста для выявления ДНК СГВ (АмплиСенс *Streptococcus agalactiae*-скрин-титр-FL, ЦНИИ эпидемиологии, Москва) использовали 1496 клинических материалов от 650 женщин и 112 новорожденных детей, направленных на рутинное культуральное тестирование на СГВ. Для исследования частоты и факторов риска колонизации СГВ при беременности использовали материалы (моча, отделяемое слизистой влагалища и прямой кишки) от 496 женщин, вставших на учет по беременности в сроке до 12 недель. Обследование на СГВ проводилось с применением культурального метода и валидированного ПЦР-теста. Анализ факторов риска выполнялся методом биномиальной логистической регрессии. **Результаты.** ПЦР-тест для выявления ДНК СГВ показал высокую аналитическую чувствительность ($3 \cdot 10^2$ копий ДНК/мл) и специфичность (отсутствие перекрестных реакций с другими микроорганизмами). Диагностическая чувствительность и специфичность теста (81 и 97,6 %) были сопоставимы с диагностической чувствительностью и специфичностью культурального метода (77,6 и 100 %). Частота выявления СГВ у беременных женщин составила 16,3 %. Тестирование ректальных проб в дополнение к вагинальным позволило выявить на 66,7 % случаев СГВ-носительства больше. Женщины в возрасте от 18 до 22 лет имели более высокий риск колонизации стрептококками группы В при беременности, чем женщины более старшего возраста (от 23 до 32 лет). В то же время женщины, начавшие половую жизнь в более позднем возрасте (после 18 лет), были значительно чаще колонизированы при беременности, чем женщины, вступившие в первую половую связь в более раннем возрасте (до 18 лет). **Заключение.** Метод ПЦР для выявления СГВ обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться как альтернатива культуральному методу. Одновременное тестирование отделяемого влагалища и прямой кишки повышает чувствительность выявления колонизированных женщин на две трети по сравнению с тестированием только вагинальных проб. Более молодой возраст женщины и более поздний возраст начала половой жизни являются независимыми факторами риска колонизации СГВ при беременности.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; беременность; ПЦР; колонизация мочеполового тракта и прямой кишки; факторы риска.

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF COLONIZATION OF PREGNANT WOMEN WITH GROUP B STREPTOCOCCI

© V.O. Khvan¹, E.V. Shipitsyna², S.L. Zatsiorskaya², G.V. Grinenko¹, K.V. Shalepo², A.M. Savicheva²

¹Obstetrician-Gynecologist of St. Petersburg State Maternity hospital No 18, St. Petersburg, Russia;

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

For citation: Khvan VO, Shipitsyna EV, Zatsiorskaya SL, et al. Frequency and risk factors of colonization of pregnant women with group B streptococci. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):44-58. doi: 10.17816/JOWD66644-58

Received: 27.09.2017

Accepted: 01.11.2017

▪ **Background.** Group B streptococci (GBS) are opportunistic bacteria capable of causing severe infections in pregnant women and newborn infants. For effective prevention of obstetrical and perinatal GBS-associated pathology, investigation into epidemiology of GBS carriage and GBS-associated diseases, as well as elaboration of accurate and rapid methods for GBS detection are necessary. **Objectives.** Validation of a molecular test for the detection of GBS and evaluation of frequency and risk factors of colonization of pregnant women with this microorganism. **Methods.** For validation of PCR test for the detection of GBS DNA (AmpliSens *Streptococcus agalactiae*-screen-titer-FL, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow), 1496 clinical samples from 650 women and 112 newborn infants submitted for routine GBS culture were used. For evaluation of frequency and risk factors of GBS-colonization during pregnancy, clinical samples (urine, vaginal and rectal swab samples) from 496 women at their first prenatal visit before 12 weeks of gestation were used. GBS testing was performed using culture and the validated PCR test. For evaluation of risk factors, binomial logistic regression was used. **Results.** PCR method for GBS DNA detection showed high analytical sensitivity ($3 \cdot 10^2$ copies/ml) and specificity (no cross-reactions with other microorganisms). Diagnostic sensitivity and specificity of the test (81 and 97.6%, respectively) were comparable with those of culture (77.6 and 100%, respectively). GBS was detected in 16.3% of pregnant women. Testing of rectal samples in addition to vaginal samples enabled to detect 66.7% more cases of GBS carriage. Women aged 18 to 22 years had a higher risk of GBS colonization during pregnancy than older women (23 to 32 years). At the same time, women who had their sexual debut at an older age (after 18) were significantly more often colonized during pregnancy than women started their sex life at a younger age (before 18). **Conclusion.** PCR method for GBS detection has high sensitivity and specificity and can be used as an alternative to culture. Simultaneous testing of vaginal and rectal samples increases the sensitivity of revealing colonized women by two thirds in comparison with testing vaginal samples only. Younger age and later sexual debut are independent risk factors for GBS colonization during pregnancy.

▪ **Keywords:** group B streptococci; pregnancy; PCR; colonization of the urogenital tract and rectum; risk factors.

Введение

Инфекции, вызываемые стрептококками группы В (СГВ), или *Streptococcus agalactiae*, относятся к числу наиболее значимых в акушерстве, так как они могут приводить к тяжелой патологии у беременных женщин, родильниц и новорожденных детей. Естественной средой обитания СГВ является желудочно-кишечный тракт, который, как полагают, служит источником колонизации гениталий. До 30 % взрослых людей являются носителями СГВ, в подавляющем большинстве случаев — бессимптомными [1, 2]. Среди беременных женщин показатель носительства СГВ (в составе вагинальной и ректальной микрофлоры) варьирует от 10 до 37 % [3–5]. Во время беременности и в послеродовом периоде колонизация мочевого тракта СГВ может приводить к инфекциям мочевыводящих путей, хориоамниониту, эндометриту, послеродовому сепсису. У беременных женщин, колонизированных СГВ, повышен риск преждевременных родов. Инфекции, вызываемые стрептококками группы В, являются самой распространенной причиной сепсиса, пневмонии и менингита у детей в первые три месяца жизни [1, 2]. Инфекции у детей, развивающиеся в течение первой недели жизни, относят к ранним инфекциям, после первой недели жизни и до трехмесячного возраста — к поздним. Показатели заболеваемости (0,43 случая

на 1000 живорожденных детей) и смертности (12,1 %) для ранних инфекций в два раза превышают соответствующие показатели для поздних инфекций [6].

Основу профилактики ранних СГВ-инфекций на протяжении последних двух десятилетий составляет внутривенное введение антибиотиков во время родов женщинам с высоким риском передачи микроорганизма ребенку. Если эффективность этого метода не вызывает сомнений, то определение женщин, которым показана антибиотикопрофилактика, является предметом дискуссий. Чаще всего для определения таких женщин используется два подхода. Первый подход — универсальный культуральный скрининг на *S. agalactiae* на поздних сроках беременности (35–37 недель). Второй подход основан на наличии акушерских факторов риска (роды при сроке беременности < 37 недель, безводный период ≥ 18 часов, температура тела ≥ 38 °C). Универсальный антенатальный скрининг на СГВ применяется в США [7] и Канаде [8]. В некоторых европейских странах также рекомендуется универсальный скрининг (в Испании, Франции, Бельгии, Германии, Швейцарии), в некоторых — применяется подход, основанный на акушерских факторах риска (в Великобритании, Нидерландах) [9]. В ряде стран (включая Российскую Федерацию)

национальных руководств по профилактике неонатальных СГВ-инфекций нет, что связано главным образом с отсутствием данных по заболеваемости и, следовательно, с трудностью оценки эффективности профилактики. В нашей стране официальная регистрация неонатальных СГВ-инфекций не проводится, а обследование беременных женщин на СГВ не регламентировано. Практически полное отсутствие национальных данных по эпидемиологии СГВ-носительства и ассоциированных с СГВ инфекций у беременных женщин и новорожденных детей диктует необходимость работы в этом направлении.

Для выявления *S. agalactiae* широко используется культуральный метод. Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет в случае аллергии на пенициллин (антибиотик выбора для интранатальной антибиотикопрофилактики) определить чувствительность выделенного штамма к альтернативным препаратам. К недостаткам метода можно отнести его длительность (анализ длится до 2 суток) и отсутствие условий для бактериологических исследований во многих родовспомогательных учреждениях.

Целями данного исследования были валидация молекулярно-биологического теста для выявления стрептококков группы В и определение частоты и факторов риска колонизации беременных женщин данным микроорганизмом.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. Целью первого этапа была клиническая валидация теста на основе ПЦР в реальном времени для выявления ДНК *S. Agalactiae* (тест АмплиСенс *Streptococcus agalactiae*-скрин-титр-FL, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Второй, основной этап исследования был проведен с целью оценки частоты и факторов риска колонизации беременных женщин стрептококками группы В.

Для клинической валидации молекулярно-биологического теста для выявления ДНК *S. agalactiae* использовали образцы клинического материала, поступившие в лабораторию микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (НИИ АГиР им. Д.О. Отта) от пациентов родовых и детских отделений данного учреждения для рутинного культурального тестирования на *S. agalactiae*.

В основной части исследования приняли участие беременные женщины, вставшие на учет по беременности в сроке до 12 недель в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18» за период с февраля по октябрь 2012 г. Обследование на СГВ проводилось в I триместре беременности. Все женщины, приглашенные для участия в исследовании, были обследованы на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), — гонококковую, хламидийную, трихомонадную и ассоциированную с *Mycoplasma genitalium*. Женщины с ИППП были исключены из исследования. Пациентки, включенные в исследование, заполнили анкеты, содержащие вопросы относительно их социально-демографических, поведенческих и клинико-anamnestических данных.

Клиническими материалами для исследования служили первая порция свободно выпущенной мочи, отделяемое слизистой влагалища, отделяемое слизистой прямой кишки. Взятие проб для микробиологического исследования осуществляли с применением стерильных одноразовых инструментов. Отделяемое слизистой влагалища и прямой кишки собирали в стерильные пластиковые пробирки объемом 5 мл, содержащие 0,5 мл физиологического раствора (для исследования культуральным методом), и в стерильные пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, содержащие 0,5 мл транспортной среды с муколитиком ТСМ (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Мочу собирали в стерильные пластиковые контейнеры. Транспортировку клинических материалов из СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18» в лабораторию микробиологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта для тестирования осуществляли при температуре окружающей среды. До транспортировки клинические пробы хранились при комнатной температуре в течение нескольких часов (до 8 часов).

Для выделения *S. agalactiae* в культуре использовали плотную питательную среду (Columbia blood agar, HiMedia, Индия) и жидкую селективную питательную среду (Columbia broth, HiMedia, Индия) с добавлением налидиксовой кислоты, неомицина сульфата и полимиксина В сульфата для подавления роста сопутствующей микрофлоры. Клинические материалы помещали на чашки Петри с плотной питательной средой и в пробирки с жидкой селективной питательной средой и инкубировали при 37 °С в течение 18–24 часов. При наличии роста в жидких питательных средах

проводили субкультивирование материала на плотной питательной среде при 37 °С еще в течение 18–24 часов. Исследовали колонии бактерий, выросшие на плотной питательной среде (как при прямом посеве, так и из жидкой питательной среды), отмечали размер и вид колоний и наличие зоны бета-гемолиза на кровяном агаре. Затем готовили препараты из выросших колоний для микроскопического исследования с окраской по Граму, отмечали наличие грамположительных кокков, расположенных цепочками, а также исследовали биохимические свойства выделенных микроорганизмов (СГВ — это каталазоотрицательные грамположительные кокки). Так как иногда гемолиз очень трудно различить, типичные колонии (мелкие прозрачные колонии до 1 мм в диаметре) без гемолиза были также протестированы. Если через 18–24 часа СГВ не выделялись, чашки Петри с клиническим материалом инкубировали еще в течение 18–24 часов.

Для предположительной идентификации *S. agalactiae* использовали САМР-тест — тест на специфический САМР-фактор, способный синергично взаимодействовать с бета-токсином *Staphylococcus aureus* с образованием на агаре при добавлении эритроцитов барана характерной клиновидной зоны гемолиза. Групповую принадлежность стрептококков определяли в реакции коагуляции, используя набор для экспресс-диагностики стрептококков групп А, В, С, D, G (Аквапаст, Санкт-Петербург). Штаммы стрептококков, у которых не удалось определить групповую принадлежность в реакции коагуляции, исследовали и методом белкового профилирования MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass-Spectrometry — времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией) с использованием аналитической системы MALDI Biotyper (Bruker, Германия).

ДНК для молекулярно-биологических исследований (на ИППП и СГВ) выделяли из 100 мкл клинического материала в транспортной среде ТСМ (перед отбором порции материала для тестирования пробу тщательно встряхивали на вортексе) или из 100 мкл мочи. ДНК выделяли с помощью набора реагентов ДНК-сорб-АМ (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Отделяемое влагалища тестировали на ДНК возбудителей ИППП с применением ПЦР в реальном времени (АмплиСенс *N. go-*

norrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium/T. vaginalis-МУЛЬТИПРАЙМ-FL, ЦНИИ эпидемиологии, Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Анализ клинических материалов на наличие ДНК СГВ осуществляли с использованием теста АмплиСенс *Streptococcus agalactiae*-скрин-титр-FL, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ДНК возбудителя выражали в копиях ДНК в мл. В случае получения сомнительных результатов ПЦР, а именно когда результат ПЦР-теста был положительным при отрицательном результате культурального исследования, образец тестировали повторно. Если результат был положительным, пробу считали положительной. Если результат был отрицательным, пробу тестировали еще раз и для определения окончательного статуса образца использовали правило простого большинства.

Аналитическую чувствительность теста (предел детекции) определяли путем тестирования серийных 10-кратных разведений количественного стандарта ДНК *S. agalactiae*, приготовленного из чистой культуры возбудителя. Концентрацию ДНК *S. agalactiae* вычисляли спектрофотометрически. Для определения предела детекции в предварительном эксперименте рассчитывали концентрации возбудителя, близкие к пределу детекции (две минимальные концентрации, дающие положительные результаты, и одну максимальную концентрацию, дающую отрицательный результат), затем по 10 образцов каждого из этих трех разведений тестировали при помощи анализируемой ПЦР. Эксперимент повторяли еще два раза, каждый раз применяя свежие разведения стандартов. Пределом детекции считали минимальную концентрацию возбудителя, давшую не менее 95 % положительных результатов (как минимум 29 из 30 образцов данного разведения) [10]. Для оценки аналитической специфичности теста использовали чистые культуры клинических изолятов различных микроорганизмов, рутинно выделенных и идентифицированных в лаборатории микробиологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Для расчета диагностической чувствительности и специфичности все протестированные образцы были классифицированы как истинно положительные и истинно отрицательные. Истинно положительными считали пробы, положительные при культуральном исследо-

вании, а также пробы, положительные при ПЦР-исследовании и отрицательные при культуральном исследовании, если у данного пациента *S. agalactiae* выявлялись в двух и более биотопах. В остальных случаях пробы считали отрицательными.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics (IBM). Возраст пациенток обследуемых групп представляли как среднее значение и стандартное отклонение. Анализ ассоциации изучаемых предикторных факторов с СГВ-носительством производили методом биномиальной логистической регрессии. На первом этапе анализа определяли значения отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ) в сравнении с референтной категорией для каждого фактора, после чего строили логистическую регрессионную модель методом пошагового исключения малозначимых факторов.

Результаты

Валидация теста для выявления *S. agalactiae* на основе метода ПЦР в реальном времени

Для оценки аналитической специфичности теста АмплиСенс *Streptococcus agalactiae*-скрин-титр-FL (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнад-

зора, Москва) использовали чистые культуры клинических изолятов различных микроорганизмов, включая изоляты различных видов/подвидов рода *Streptococcus* (табл. 1). Ни для одного из перечисленных штаммов микроорганизмов, не относящихся к виду *S. agalactiae*, не было зарегистрировано перекрестных реакций в исследовании методом ПЦР. В то же время все 177 штаммов *S. Agalactiae* показали положительный результат ПЦР.

Аналитическую чувствительность теста (предел детекции) определяли методом серийных 10-кратных разведений количественного стандарта ДНК *S. agalactiae*, приготовленного из чистой культуры возбудителя. Аналитическая чувствительность ПЦР-теста составила 3 копии ДНК на реакцию (или $3 \cdot 10^2$ копий ДНК/мл).

Оценку диагностической чувствительности и специфичности метода ПЦР проводили в сравнении с культуральным методом. Всего было проанализировано 1496 клинических материалов, в том числе 988 материалов (моча, отделяемое влагалища и цервикального канала) от 650 женщин и 508 материалов (отделяемое задней стенки глотки, полости носа, поверхность кожи наружного слухового прохода, подмышечных впадин, меконий) от 112 новорожденных детей.

Таблица 1

Виды микроорганизмов, использованные для определения аналитических характеристик ПЦР-теста для выявления ДНК *Streptococcus agalactiae*

Table 1

Species of microorganisms used for the evaluation of analytical characteristics of PCR-test for the detection of *Streptococcus agalactiae* DNA

Виды <i>Streptococcus</i> spp. (количество штаммов)	Другие виды микроорганизмов (количество штаммов)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. agalactiae</i> (n = 177) • <i>S. ovis</i> (n = 3) • <i>S. pyogenes</i> (n = 1) • <i>S. pluranimalium</i> (n = 2) • <i>S. parasanguinis</i> (n = 4) • <i>S. sanguinis</i> (n = 4) • <i>S. gallolyticus</i> ssp. <i>gallolyticus</i> (n = 1) • <i>S. constellatus</i> ssp. <i>constellatus</i> (n = 1) • <i>S. constellatus</i> ssp. <i>pharyngis</i> (n = 1) • <i>S. mitis/oralis</i> (n = 2) • <i>S. pyogenes</i> (n = 1) • <i>S. salivarius</i> (n = 1) • <i>S. suis</i> (n = 1) • <i>S. mutans</i> (n = 1) • <i>S. pneumoniae</i> (n = 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alloiococcus otitis</i> (n = 3) • <i>Candida albicans</i> (n = 1) • <i>Citrobacter freundii</i> (n = 2) • <i>Corynebacterium urealyticum</i> (n = 1) • <i>Dermacoccus nishinomiyaensis/Kytococcus sedentarius</i> (n = 1) • <i>Escherichia coli</i> (n = 2) • <i>Enterococcus faecalis</i> (n = 5) • <i>Enterococcus faecalis</i> var <i>zymogenes</i> (n = 2) • <i>Enterococcus avium</i> (n = 1) • <i>Gemella morbillorum</i> (n = 1) • <i>Klebsiella oxitoca</i> (n = 1) • <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 3) • <i>Kosuria kristinae</i> (n = 1) • <i>Kosuria rosea</i> (n = 2) • <i>Kosuria varians</i> (n = 1) • <i>Lactococcus garvieae</i> (n = 1) • <i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i> (n = 1) • <i>Leuconostoc mesenteroides</i> ssp. <i>cremoris</i> (n = 1) • <i>Listeria monocytogenes</i> (n = 1) • <i>Pediococcus pentosaceus</i> (n = 1) • <i>Proteus vulgaris</i> (n = 1) • <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 2) • <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (n = 1)

Таблица 2

Результаты анализа клинических материалов на *Streptococcus agalactiae* с применением культурального метода и оцениваемого ПЦР-теста

Table 2

Results of testing clinical samples for *Streptococcus agalactiae* using culture and the evaluated PCR-test

Результат культурального метода	Результат метода ПЦР в реальном времени	Интерпретация	Количество проб
+	+	+	34
+	-	+	11
-	+	+	13
-	+	-	35
-	-	-	1403

Таблица 3

Диагностическая чувствительность и специфичность культурального метода и оцениваемого ПЦР-теста для выявления *Streptococcus agalactiae*

Table 3

Diagnostic sensitivity and specificity of culture and the evaluated PCR-test for the detection of *Streptococcus agalactiae*

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
Культуральный	77,6	100
ПЦР в реальном времени	81	97,6

Диагностическую чувствительность и специфичность теста рассчитывали по отношению к истинно положительным и истинно отрицательным результатам. Пробу считали истинно положительной, если она была положительной в культуре (таким образом, специфичность культурального метода принимали за 100 %) или если проба была положительной в ПЦР и отрицательной в культуре, но при этом у данного пациента *S. agalactiae* обнаруживали в другом клиническом материале. Остальные пробы считали истинно отрицательными.

S. agalactiae был выявлен в 58 пробах, полученных от 32 женщин (4,9 %) и 3 детей (2,7 %). В 34 пробах *S. agalactiae* был обнаружен обоими методами; 1403 пробы были отрицательными как в культуре, так и в ПЦР (табл. 2).

С использованием культурального метода было выявлено 45 из 58 истинно положительных проб, и, таким образом, его диагностическая чувствительность составила 77,6 % (табл. 3). С применением ПЦР-теста было получено 82 положительных результата, из них только 47 проб были интерпретированы согласно используемым критериям как истинно положительные. Показатели диагностической чувствительности и специфичности метода ПЦР в реальном времени, таким образом, равнялись 81 и 97,6 % соответственно.

Колонизация мочеполового тракта и прямой кишки беременных женщин СГВ в I триместре беременности

За период с февраля по октябрь 2012 г. принять участие в исследовании были приглашены 496 беременных женщин, вставших на учет по беременности в сроке до 12 недель. Возраст беременных был от 18 до 43 лет ($28,8 \pm 4,5$ года). Все женщины были беременны одним плодом.

При ПЦР-исследовании на ИППП у 5 пациенток выявлена ДНК *S. trachomatis* (1 %), у одной пациентки (0,2 %) — *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* и *M. genitalium* не были обнаружены ни у одной из женщин. Женщины с ИППП были исключены из исследования. Таким образом, в исследование было включено 490 женщин.

Анализ на СГВ проводили с применением культурального метода и валидированного ПЦР-теста. Так как на первом этапе исследования было показано, что ПЦР-тест имеет диагностические характеристики, сопоставимые с диагностическими характеристиками культурального теста, клинический материал считали содержащим возбудителя в случае его выявления любым из двух методов. Пациентку рассматривали как колонизированную СГВ при обнаружении возбудителя в любом из трех клинических материалов.

Таблица 4

Результаты анализа клинических материалов на *Streptococcus agalactiae* культуральным методом и методом ПЦР в реальном времени

Table 4

The results of testing clinical samples for *Streptococcus agalactiae* using culture and real-time PCR

Результаты метода ПЦР	Результаты культурального метода		Всего
	+	-	
+	28	50	78
-	2	410	412
Всего	30	460	490

S. agalactiae были выявлены у 80 пациенток (16,3 %) (табл. 4). С помощью культурального метода микроорганизм обнаружили у 30 женщин (6,1 %), с помощью метода ПЦР — у 78 женщин (15,9 %).

Наибольшее число положительных результатов ($n = 52$) было получено при исследовании проб из прямой кишки, тогда как при исследовании отделяемого влагалища число положительных проб было наименьшим ($n = 39$) (рис. 1).

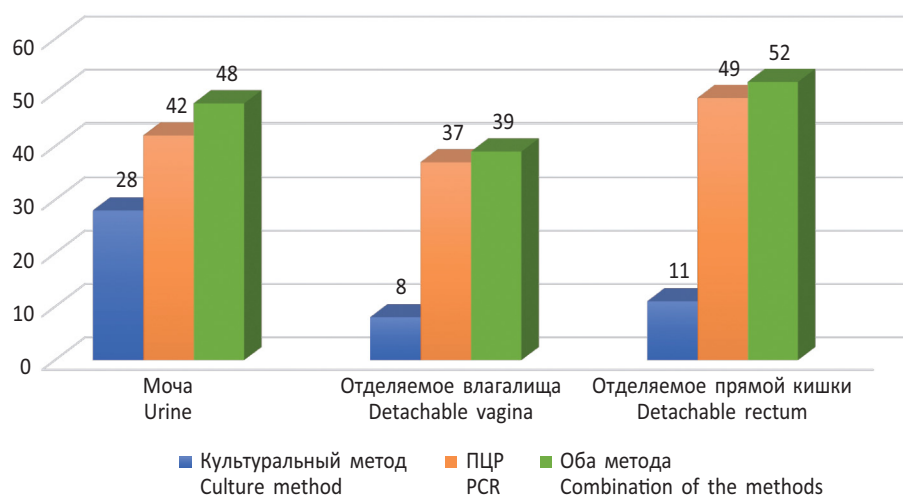


Рис. 1. Частота выявления *Streptococcus agalactiae* в различных клинических материалах с применением культурального метода, метода ПЦР и при сочетании обоих методов

Fig. 1. Frequency of detection of *Streptococcus agalactiae* in different clinical samples using culture, PCR and combination of the methods

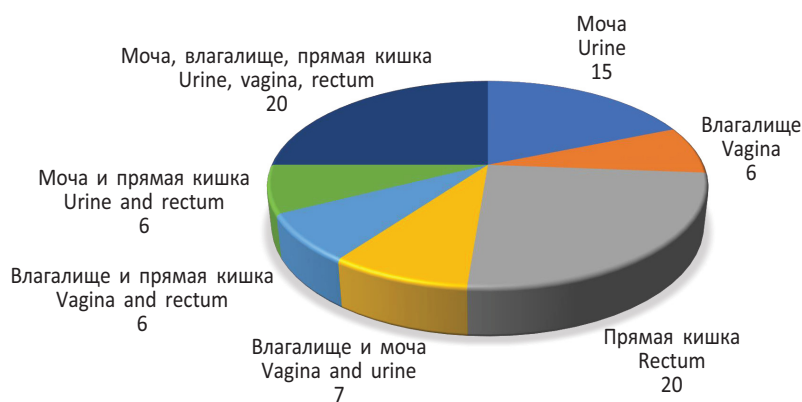


Рис. 2. Число женщин, колонизированных *Streptococcus agalactiae*, в различных биотопах

Fig. 2. Number of women colonized with *Streptococcus agalactiae* in different sites

S. agalactiae был выявлен в 48 пробах мочи, таким образом, распространенность СГВ-ассоциированной бактериурии составила 9,8 %. Необходимо отметить, что методом ПЦР было выявлено примерно в 5 раз больше положительных вагинальных и ректальных проб, чем культуральным методом; для проб мочи различия между двумя методами не были так существенны.

Число женщин, колонизированных *S. agalactiae* в различных клинических биотопах, представлено на рис. 2. Практически в половине всех случаев микроорганизм присутствовал сразу в нескольких локусах.

Известно, что основной путь передачи СГВ от женщины ребенку — аспирация контаминированных бактериями околоплодных вод ребенком при прохождении им родовых путей. Основным источником контаминации околоплодных вод служит влагилице, куда СГВ могут проникать из прямой кишки. На рис. 2 видно, что при тестировании только вагинальных проб было обнаружено 39 случаев СГВ-носительства, тогда как тестирование ректальных проб в дополнение к вагинальным позволило выявить на 26 случаев (66,7 %) больше.

Социально-демографические, поведенческие и клиничко-anamnestические предикторы колонизации беременных женщин стрептококками группы В

В качестве предикторов колонизации беременных женщин стрептококками группы В изучались следующие факторы: социально-демографические (возраст, семейное положение, образование, социальное положение), поведенческие (курение, возраст при первом половом контакте, число половых партнеров), клиничко-anamnestические (возраст наступления менархе, количество беременностей, количество родов, количество аборт, невынашивание в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в анамнезе, урогенитальные инфекции в анамнезе, угроза прерывания текущей беременности). Анализ проводили методом логистической регрессии. В табл. 5 представлены данные о числе пациенток в каждой категории изучаемого фактора, частота выявления *S. agalactiae* в каждой категории и показатели ОШ в сравнении с заданной референтной категорией.

Показатели колонизации СГВ значительно различались в зависимости от возраста. Наиболее высокий показатель был зарегистрирован для самых молодых женщин, от 18 до

22 лет (28,6 %), за ним следовал показатель для группы женщин в возрасте старше 33 лет (20,4 %). Частота выявления *S. agalactiae* в группе от 23 до 32 лет составила 14,3 %. Шансы выявить стрептококки группы В в этой группе женщин были значительно ниже (на 60 %, $p = 0,049$), чем у женщин в возрасте 18–20 лет. Частота выявления микроорганизма не зависела от семейного положения. Показатели колонизации варьировали в зависимости от образования (от 10 % при среднем образовании до 17,9 % при высшем), а также социального статуса (от 4,5 % среди безработных женщин до 22,5 % среди домохозяек), однако различия не были статистически значимыми.

Среди поведенческих факторов статистически значимым фактором риска был возраст при первом половом контакте. Женщины, имевшие первый половой контакт в возрасте старше 18 лет, были значительно чаще колонизированы стрептококками группы В при беременности, чем женщины, впервые вступившие в половую связь в возрасте 18 лет и моложе (ОШ 1,85 [1,13–3,03], $p = 0,014$). Курение и число половых партнеров значимого влияния на показатели колонизации микроорганизмом не оказывали.

Из клиничко-anamnestических факторов выделялся фактор наличия в анамнезе ИМП. Частота выявления *S. agalactiae* среди женщин, не имевших ИМП, составляла 15,3 %, имевших пиелонефрит — 13,2 %, имевших цистит — 24,3 %. Шансы выявить микроорганизм у женщин с циститом в анамнезе были почти на 80 % выше, чем у женщин без ИМП в анамнезе, хотя статистической значимости эти различия не достигли (ОШ 1,78 [0,96–3,3], $p = 0,066$). Остальные клиничко-anamnestические факторы — возраст наступления менархе, количество беременностей, количество родов, количество аборт, невынашивание в анамнезе, урогенитальные инфекции в анамнезе, угроза прерывания текущей беременности — не влияли существенно образом на показатели выявления стрептококков группы В.

Заключительным этапом анализа стало построение логистической регрессионной модели методом пошагового исключения малозначимых факторов. Возраст 23–32 года остался независимым протективным фактором, тогда как позднее (после 18 лет) начало половой жизни — независимым фактором риска колонизации стрептококками группы В во время беременности (табл. 6).

Таблица 5

Анализ ассоциации между социально-демографическими, поведенческими и клинико-anamnестическими факторами и колонизацией беременных женщин стрептококками группы В

Table 5

Analysis of association between social-demographic, behavioral and clinical-anamnestic factors and colonization of pregnant women with group B streptococci

Фактор	Число человек, %	Число женщин, колонизированных СГВ, %	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значение <i>p</i>
Возраст				
18–22	28 (5,7)	8 (28,6)	1	
23–32	364 (74,3)	52 (14,3)	0,42 [0,17–0,99]	0,049
> 33	98 (20)	20 (20,4)	0,64 [0,25–1,67]	0,362
Семейное положение				
Замужем	436 (89)	70 (16,1)	1	
Не замужем	54 (11)	10 (18,5)	1,19 [0,57–2,47]	0,644
Образование				
Среднее	40 (0,1)	4 (10)	1	
Среднее специальное	103 (21)	14 (13,5)	1,42 [0,44–4,59]	0,563
Высшее	347 (70,8)	62 (17,9)	1,96 [0,67–5,7]	0,218
Социальное положение				
Студентка	13 (2,7)	2 (15,4)	1	
Служащая	404 (82,4)	67 (16,6)	1,09 [0,24–5,05]	0,909
Рабочая	11 (2,2)	1 (9,1)	0,55 [0,04–7,03]	0,646
Безработная	22 (4,5)	1 (4,5)	0,26 [0,02–3,22]	0,295
Домохозяйка	40 (8,2)	9 (22,5)	1,6 [0,30–8,56]	0,585
Курение				
Нет	449 (91,6)	76 (16,9)	1	
Да	41 (8,4)	4 (9,8)	0,53 [0,18–1,53]	0,242
Возраст при первом половом контакте				
≤ 18	339 (44,1)	46 (13,6)	1	
> 18	151 (55,9)	34 (22,5)	1,85 [1,13–3,03]	0,014
Число половых партнеров				
1	162 (33,1)	29 (17,9)	1	
2–5	278 (56,7)	42 (15,1)	0,82 [0,49–1,37]	0,443
> 5	50 (10)	9 (18)	1,01 [0,44–2,3]	0,987
Возраст наступления менархе				
< 12	40 (8,2)	7 (17,5)	1	
12–15	411 (83,9)	68 (16,5)	0,94 [0,4–2,2]	0,877
> 15	39 (7,9)	5 (12,8)	0,69 [0,2–2,4]	0,564

Окончание таблицы 5
End of table 5

Фактор	Число человек, %	Число женщин, колонизированных СГВ, %	Отношение шансов [95 % ДИ]	Значение <i>p</i>
Количество беременностей				
1	229 (46,7)	36 (15,7)	1	
2–3	197 (40,2)	33 (16,8)	1,08 [0,64–1,81]	0,773
> 3	64 (13,1)	11 (17,2)	1,11 [0,53–2,33]	0,777
Количество родов				
0–1	305 (62,2)	55 (18)	1	
> 1	185 (37,8)	25 (13,5)	0,71 [0,43–1,19]	0,191
Количество аборт				
0	350 (71,4)	53 (15,1)	1	
1	89 (18,2)	18 (20,2)	1,42 [0,78–2,57]	0,247
> 1	51 (10,4)	9 (17,6)	1,20 [0,55–2,61]	0,644
Невынашивание в анамнезе				
Нет	426 (86,9)	68 (16)	1	
Да	64 (13,1)	12 (18,8)	1,22 [0,62–2,4]	0,574
Инфекции мочевыводящих путей в анамнезе				
Нет	367 (74,9)	56 (15,3)	1	
Пиелонефрит	53 (10,8)	7 (13,2)	0,85 [0,36–1,97]	0,696
Цистит	70 (14,3)	17 (24,3)	1,78 [0,96–3,3]	0,066
Урогенитальные инфекции в анамнезе				
Нет	244 (49,8)	41 (16,8)	1	0,776
Да	246 (50,2)	39 (15,9)	0,93 [0,58–1,51]	
Угроза прерывания текущей беременности на раннем сроке				
Нет	433 (88,4)	72 (16,6)	1	
Есть	57 (11,6)	8 (14)	0,82 [0,37–1,8]	0,619

Таблица 6

Результаты логистического регрессионного анализа методом пошагового исключения малозначимых факторов

Table 6

Results of logistic regression analysis by stepwise exclusion of insignificant factors

Фактор	Число женщин, %	Число женщин, колонизированных СГВ, %	Скорректированное отношение шансов [95 % ДИ]	Значение <i>p</i>
Возраст				
18–22	28 (5,7)	8 (28,6)	1	
23–32	364 (74,3)	52 (14,3)	0,34 [0,14–0,83]	0,018
> 33	98 (20)	20 (20,4)	0,51 [0,19–1,36]	0,181
Возраст при первом половом контакте				
≤ 18	339 (44,1)	46 (13,6)	1	
> 18	151 (55,9)	34 (22,5)	1,99 [1,20–3,31]	0,007

Обсуждение результатов

Существует убедительная доказательная база, что внутривенное введение антибиотиков во время родов женщинам с высоким риском передачи микроорганизма ребенку — высокоэффективный метод профилактики ранних неонатальных СГВ-инфекций. Несмотря на доказанную эффективность интранатальной антибиотикопрофилактики, предотвратить все случаи ранних СГВ-инфекций не удастся. По оценкам ряда авторов, 60–80 % случаев неонатальных СГВ-инфекций приходится на детей, рожденных от матерей с отрицательными результатами культурального исследования на СГВ [11, 12]. В качестве одной из основных причин этого рассматривается варьирование СГВ-носительства — оно может быть постоянным, транзиторным и перемежающимся (в связи с чем тест выполняют на поздних сроках беременности). Решением проблемы варьирующего СГВ-носительства представляется тестирование на СГВ непосредственно перед родами. Необходимо отметить, что тестирование на СГВ перед родами также способствует разрешению обратной ситуации — когда женщина имеет положительный тест при беременности, но не колонизирована во время родов. При этом отрицательный тест во время родов позволит избежать ненужного применения антибиотиков. Кроме того, необходимо иметь в виду возможность ложноотрицательных результатов культурального скрининга, причиной которых могут быть неоптимальная техника культивирования, несоблюдение строгих условий транспортировки и хранения клинических материалов [9]. Решение проблемы ложноотрицательных результатов скрининга видится как в улучшении техники культивирования СГВ, так и в использовании высокочувствительных и высокоспецифичных быстрых тестов.

Существующие быстрые тесты для выявления СГВ на основе иммунологических и ДНК-гибридизационных методов достаточно специфичны, однако их чувствительность невысока [13, 14]. В последние годы было предложено несколько коммерческих тест-систем на основе ПЦР в реальном времени, таких как IDI-StrepB (Infectio Diagnostic), GeneXpert (Cepheid), BD GeneOhm (Becton Dickinson). Эти тесты продемонстрировали чувствительность, сопоставимую с чувствительностью культурального метода, и могут использоваться непосредственно перед родами [15–17]. Тем

не менее на сегодняшний день быстрое тестирование в родах с применением МАНК рекомендуют только для женщин, не проходивших антенатального культурального скрининга [7]. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы доказать эффективность быстрого молекулярного тестирования, выполняемого непосредственно перед родами, в качестве универсального скрининга на СГВ. В перспективе ожидается объединение молекулярно-биологического анализа на ДНК СГВ с определением генетических детерминант резистентности к клиндамицину для ведения женщин с аллергией на пенициллин [9].

Одной из задач нашей работы была валидация нового отечественного теста для выявления ДНК СГВ на основе ПЦР в реальном времени. Тест показал высокую аналитическую чувствительность ($3 \cdot 10^2$ копий ДНК/мл) и специфичность (отсутствие перекрестных реакций с другими микроорганизмами урогенитального тракта, включая близкородственные виды стрептококков). Диагностическая чувствительность и специфичность теста (81 и 97,6 % соответственно) были сопоставимы с диагностической чувствительностью и специфичностью культурального метода (77,6 и 100 % соответственно). Безусловным преимуществом ПЦР-теста выступает быстрота выполнения анализа, позволяющая использовать тест непосредственно перед родами. Учитывая, что рутинный антенатальный скрининг на СГВ на поздних сроках беременности не является обычной практикой в нашей стране, тестирование женщины при поступлении в учреждение родовспоможения могло бы стать альтернативным подходом к профилактике неонатальных СГВ-инфекций.

Кроме высокой чувствительности, высокой специфичности и быстроты ПЦР-анализа на СГВ, необходимо отметить еще одно важное преимущество молекулярно-биологического тестирования: оно не требует сохранения жизнеспособности возбудителя и, следовательно, строгих условий хранения и транспортировки. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что хранение и транспортировка могут приводить к существенной потере чувствительности культурального исследования. Так, при анализе проб, подвергнутых хранению и транспортировке, с помощью культурального метода микроорганизм обнаружили у 30 женщин (6,1 %), тогда как с помощью метода ПЦР — у 78 женщин (15,9 %). Учитывая, что

далеко не все учреждения, осуществляющие ведение беременности и родов, располагают условиями для бактериологических исследований, данное свойство молекулярно-биологического тестирования имеет большое практическое значение.

В нашем исследовании 80 из 490 беременных женщин (16,3 %), включенных в исследование, были колонизированы СГВ в I триместре беременности. По данным недавнего метаанализа, включившего 78 исследований с общим числом женщин около 74 000 в 37 странах, показатель носительства СГВ в составе вагинальной и ректальной микрофлоры среди беременных женщин составляет в среднем 17,9 %: 22,4 % — в африканских странах, 19,7 % — в странах Северной и Южной Америки, 19 % — в странах Европы, 11,1 % — в странах Юго-Восточной Азии [18]. Наибольшее число положительных результатов ($n = 52$) было получено при исследовании проб из прямой кишки. При исследовании проб мочи было получено 48 положительных результатов, вагинальных проб — 39. Практически в половине всех случаев микроорганизм присутствовал сразу в нескольких локусах.

Известно, что в большинстве случаев инфицирование ребенка происходит интранатально, когда СГВ попадает из влагиалища в амниотическую жидкость после начала родовой деятельности или разрыва плодных оболочек. Таким образом, основным источником контаминации амниотической жидкости служит влагиалище, куда СГВ могут проникать из прямой кишки. Установлено, что колонизация прямой кишки является предиктором колонизации влагиалища [19]. В нашей стране даже в тех учреждениях родовспоможения, в которых осуществляется тестирование на СГВ на поздних сроках беременности, клиническими материалами служат пробы из влагиалища и/или цервикального канала. Полученные нами результаты свидетельствуют, что одновременное исследование отделяемого влагиалища и прямой кишки (именно эти клинические материалы рекомендуются международными профессиональными сообществами для проведения универсального антенатального скрининга на СГВ) позволяют повысить чувствительность выявления колонизированных женщин на две трети, что необходимо учитывать при планировании антенатальных скрининговых программ профилактики неонатальных СГВ-инфекций.

Установление факторов риска имеет большое значение для разработки мер профилактики заболеваний. В нашей работе мы исследовали целый ряд социально-демографических, поведенческих и клинико-анамнестических предикторов колонизации беременных женщин стрептококками группы В.

Результаты нашей работы свидетельствуют о значительной зависимости частоты выявления СГВ от возраста женщин. Самый высокий уровень носительства СГВ был зарегистрирован для категории женщин от 18 до 22 лет (28,6 %), затем следовала возрастная категория старше 33 лет с показателем колонизации 20,4 %. Частота выявления *S. agalactiae* в самой многочисленной группе женщин, от 23 до 32 лет, составила 14,3 %. Шансы выявить стрептококки группы В в этой группе женщин были значительно ниже (на 60 %, $p = 0,049$), чем у женщин в возрасте 18–20 лет. Похожие наблюдения относительно связи возраста с колонизацией СГВ были сделаны в исследовании E.J. Kim et al. (2011) в популяции корейских женщин: женщины моложе 25 лет имели наиболее высокий показатель колонизации, за ними следовала возрастная категория старше 30 лет, тогда как среди женщин от 25 до 30 лет частота выявления СГВ была самой низкой [20]. Известно, что молодой возраст женщины является фактором риска неонатального сепсиса, ассоциированного с СГВ [21], и что распространенность заболевания максимальна среди детей, рожденных матерями подросткового возраста [22]. Несмотря на то что мы изучали факторы риска колонизации СГВ при беременности, а не неонатального СГВ-сепсиса, наши результаты в определенной мере согласуются с этими данными.

В нашем исследовании показатели колонизации СГВ были тем выше, чем выше был уровень образования женщин: 10 % при среднем образовании, 13,5 % при среднем специальном образовании и 17,9 % при высшем (различия статистически не значимы). Показатели СГВ-носительства в нашем исследовании также существенно варьировали в зависимости от социального статуса (от 4,5 % среди безработных женщин до 22,5 % среди домохозяек), однако различия не были статистически значимыми. Интересно отметить, что в работе E.J. Kim et al. (2011) также наблюдали линейный тренд повышения колонизации СГВ в соответствии с ростом уровня образования, тем не менее ассоциации со среднемесячным доходом семьи

авторы не выявили [20]. Эти данные находятся в некотором противоречии с данными других авторов, свидетельствующими о более высоком уровне СГВ-носительства среди женщин с более низким социально-экономическим статусом [23, 24].

Среди поведенческих факторов (возраст при первом половом контакте, курение и число половых партнеров в течение жизни) статистически значимым фактором риска был только возраст при первом половом контакте. Женщины, начавшие половую жизнь в более позднем возрасте (после 18 лет), были значительно чаще колонизированы при беременности, чем женщины, начавшую половую жизнь в более раннем возрасте (до 18 лет) (ОШ 1,85 [1,13–3,03], $p = 0,014$). Данный фактор не зависел от остальных факторов, включенных в анализ. В ряде работ была показана ассоциация СГВ-носительства с сексуальной активностью женщины (частый секс и большое число половых партнеров) [23, 25], однако мы не нашли данных о связи возраста начала половой жизни с СГВ-носительством. Можно предположить, что относительно раннее начало половой жизни является своего рода суррогатным маркером какого-то неидентифицированного протективного фактора.

Из клинико-anamнестических факторов (возраст наступления менархе, количество беременностей, количество родов, количество аборт, невынашивание в анамнезе, урогенитальные инфекции в анамнезе, ИМП в анамнезе, угроза прерывания текущей беременности) выделялся только фактор наличия в анамнезе ИМП. Частота выявления СГВ среди женщин, имевших цистит в анамнезе (24,3 %), была намного выше, чем среди женщин, не имевших ИМП (15,3 %). Данный факт объясняется тем, что СГВ относятся к числу уропатогенных бактерий, то есть бактерий, вызывающих ИМП, хотя вклад СГВ в развитие ИМП существенно ниже, чем вклад представителей *Enterobacteriaceae*. Интересно отметить, что для пиелонефрита такой закономерности не выявлено: показатель колонизации СГВ среди женщин с пиелонефритом в анамнезе составил всего 13,2 %. E.J. Kim et al. (2011) также изучали связь СГВ-носительства при беременности с ИМП и показали, что женщины с ИМП были чаще колонизированы СГВ, чем женщины без ИМП [20]. Что касается других клинико-anamнестических факторов, в работе E.J. Kim et al. (2011) первая беременность была независи-

мым фактором риска колонизации СГВ [20]. В противоположность этому в исследовании V. Sharmila et al. (2011) более высокий риск колонизации СГВ имели повторно беременные женщины и, кроме того, женщины с самопроизвольным выкидышем в анамнезе [26]. В вопросе о влиянии количества родов на СГВ-носительство также существуют разногласия. В ряде работ, включая наше исследование, ассоциации между количеством родов и колонизацией СГВ не установлено [20, 27], тогда как в других работах риск СГВ-носительства был ниже среди повторнородящих женщин, чем среди первородящих [23, 28, 29].

Заключение

Молекулярно-биологический метод исследования на стрептококки группы В обладает высокой чувствительностью и высокой специфичностью и может использоваться как альтернатива культуральному методу. Основным преимуществом метода является быстрота, позволяющая проводить анализ клинических материалов непосредственно перед родами.

Одновременное тестирование отделяемого влагалища и прямой кишки повышает чувствительность определения колонизированных женщин на две трети по сравнению с тестированием только вагинальных проб.

Более молодой возраст женщины и более поздний возраст начала половой жизни служат независимыми факторами риска колонизации стрептококками группы В.

Литература

1. Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В. Стрептококки группы В в патологии человека. – СПб.: Человек, 2009. [Totoljan AA, Suvorov AN, Dmitriev AV. Streptokokki gruppy V v patologii cheloveka. Saint Petersburg: Chelovek; 2009. (In Russ.)]
2. Baker CJ. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 4):D3-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.030.
3. Оганян К.А., Суворов А.Н., Зацюрская С.Л., и др. Течение и исход беременности при колонизации урогенитального тракта женщин стрептококками группы В, содержащими гены SspB семейства // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 2. – С. 47–52. [Oganyan KA, Suvorov AN, Zatsiorskaya SL, et al. The course and outcomes of pregnancy in women with urogenital tract colonization with group B Streptococcus containing genes of SspB family. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2006;(2):47-52. (In Russ.)]

4. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med*. 2000;343:175-9. doi: 10.1056/NEJM200007203430303.
5. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:499-503. doi: 10.1097/00006454-199806000-00013.
6. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9815):547-56. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
7. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
8. Money D, Allen VM. Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(10):939-948. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30818-5.
9. Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1294-303. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03576.x.
10. Hughes JP, Totten P. Estimating the accuracy of polymerase chain reaction-based tests using endpoint dilution. *Biometrics*. 2003;59:505-511. doi: 10.1111/1541-0420.00060.
11. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005;115:1240-6. doi: 10.1542/peds.2004-2275.
12. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 2009;360:2626-36. doi: 10.1056/NEJMoa0806820.
13. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid tests for group B *Streptococcus* colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics*. 2006;117(4):1055-1066. doi: 10.1542/peds.2005-1114.
14. Melin P. Group B Streptococcal disease in the newborn – maternal screening methods and antimicrobial prophylaxis. *Eur Obst Gyn*. 2008;3:58-62.
15. Davies HD, Miller MA, Faro S, et al. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B streptococcus colonization in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1129-35. doi: 10.1086/424518.
16. Gavino M, Wang E. A comparison of a new rapid real-time polymerase chain reaction system to traditional culture in determining group B *Streptococcus* colonization. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:388e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.016.
17. Money D, Dobson S, Cole L, et al. An evaluation of a rapid real time polymerase chain reaction assay for detection of group B *Streptococcus* as part of a neonatal group B *Streptococcus* prevention strategy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:770-5. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32940-1.
18. Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1076-84. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X.
19. Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Rectal colonization by group B *Streptococcus* as a predictor of vaginal colonization. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):76.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.011.
20. Kim EJ, Oh KY, Kim MY, et al. Risk factors for group B streptococcus colonization among pregnant women in Korea. *Epidemiol Health*. 2011;33:e2011010. doi: 10.4178/epih/e2011010.
21. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(7):623-9.
22. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis*. 1990;162(3):672-7. doi: 10.1093/infdis/162.3.672.
23. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):604-10.
24. Grimwood K, Stone PR, Gosling IA, et al. Late antenatal carriage of group B *Streptococcus* by New Zealand women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2002;42(2):182-6. doi: 10.1111/j.0004-8666.2002.00182.x.
25. Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, Krohn MA. Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B *Streptococcus* in nonpregnant women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(10):949-57. doi: 10.1093/aje/155.10.949.
26. Sharmila V, Joseph NM, Arun Babu T, et al. Genital tract group B streptococcal colonization in pregnant women: a South Indian perspective. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(8):592-5.
27. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Oostvogel PM, et al. Prevalence of colonization with group B Streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *Eur J Obstet Gyne-*

- col Reprod Biol.* 2006;124(2):178-83. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.06.007.
28. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B *Streptococcus*: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis.* 1978;137(5):524-30.
29. Rick AM, Aguilar A, Cortes R, Gordillo R, et al. Group B *Streptococci* Colonization in Pregnant Guatemalan Women: Prevalence, Risk Factors, and Vaginal Microbiome. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofx020. doi: 10.1093/ofid/ofx020.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Владислав Олегович Хван — врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18», Санкт-Петербург.
E-mail: vladvit2001@inbox.ru.

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Светлана Львовна Зациорская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.
E-mail: zatziorskaya@yandex.ru.

Галина Викторовна Гриненко — канд. мед. наук, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18», Санкт-Петербург.
E-mail: ggrinenko@mail.ru.

Кира Валентиновна Шалепо — старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

Vladislav O. Khvan — Obstetrician-Gynecologist of St. Petersburg State Maternity Hospital No 18, St. Petersburg, Russia.
E-mail: vladvit2001@inbox.ru.

Elena V. Shipitsyna — PhD, Leading Researcher of Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Svetlana L. Zatsiorskaya — PhD, Senior Researcher of Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia.
E-mail: zatziorskaya@yandex.ru.

Galina V. Grinenko — PhD, Head Physician of St. Petersburg State Maternity Hospital No 18, St. Petersburg, Russia.
E-mail: ggrinenko@mail.ru.

Kira V. Shalepo — PhD, Senior Researcher of Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Alevtina M. Savitcheva — MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia.
E-mail: savitcheva@mail.ru.