

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ АКУШЕРСКОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В

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

¹ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Хван В.О., Шипицына Е.В., Зацюрская С.Л., et al. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики акушерской и перинатальной патологии, обусловленной стрептококками группы В // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 73–84. doi: 10.17816/JOWD67173-84

Поступила в редакцию: 28.11.2017

Принята к печати: 20.12.2017

■ **Актуальность.** Бактериурия, обусловленная стрептококками группы В (СГВ), является одним из основных факторов риска неонатальной СГВ-ассоциированной патологии, а также фактором риска осложнений беременности, таких как преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод. **Цель.** Клинико-микробиологическое обоснование профилактики акушерской и перинатальной патологии, ассоциированной с СГВ. **Методы.** В исследовании приняли участие 496 беременных женщин, вставших на учет по беременности в сроке до 12 недель. Клиническими материалами для исследования у женщин служили первая порция свободно выпущенной мочи, отделяемое слизистой влагалища, отделяемое слизистой прямой кишки, у новорожденных — материал с кожи паховой складки, моча, меконий. Обследование на СГВ проводилось с использованием культурального метода и метода ПЦР. **Результаты.** Частота выявления СГВ у беременных женщин составила 16,3 %. Бактериурия, ассоциированная с данным микроорганизмом, была выявлена у 9,8 % женщин. Женщины, у которых в начале беременности СГВ обнаруживались в моче, значительно чаще были колонизированы данным микроорганизмом на поздних сроках беременности, чем женщины, у которых в начале беременности СГВ выявлялись во влагалище и/или прямой кишке. Микробиологическая эффективность антибиотикотерапии бактериурии, ассоциированной со стрептококками группы В, с применением амоксициллина/клавулановой кислоты превышала 70 %. Клиническая эффективность лечения бактериурии заключалась в снижении частоты преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод на 25 и 40 % соответственно. **Выводы.** Антибиотикотерапия бактериурии, ассоциированной со стрептококками группы В, приводит к снижению частоты осложнений беременности, что обосновывает необходимость ее применения. Колонизация влагалища и прямой кишки беременных женщин СГВ носит транзитный характер, в связи с чем антенатальный скрининг на стрептококки группы В с целью профилактики неонатальной инфекции должен осуществляться на поздних сроках беременности или перед родами.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; бактериурия; акушерская и перинатальная патология; профилактика; антибиотикотерапия.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL RATIONALE FOR THE PROPHYLAXIS OF OBSTETRIC AND PERINATAL PATHOLOGY CAUSED BY GROUP B STREPTOCOCCI

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

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

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

For citation: Khvan VO, Shipitsyna EV, Zatsiorskaya SL, et al. Clinical and microbiological rationale for the prophylaxis of obstetric and perinatal pathology caused by group B streptococci. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;67(1):73-84. doi: 10.17816/JOWD67173-84

Received: 28.11.2017

Accepted: 20.12.2017

■ **Background.** Bacteriuria caused by group B streptococci (GBS) is a major risk factor for neonatal GBS associated pathology and a risk factor for pregnancy complications such as preterm birth and preterm rupture of membranes. **Objective.** Clinical and microbiological rationale for the prophylaxis of obstetrical and perinatal pathology associated

with group B streptococci. **Methods.** A total of 496 pregnant women who made their first prenatal visit within first 12 weeks of gestation were invited to participate. As clinical samples, mid-stream urine, vaginal swabs, rectal swabs from women and inguinal swabs, urine, meconium from newborn infants were used. GBS detection was performed using culture and PCR. **Results.** The frequency of GBS detection was 16.3%. GBS associated bacteriuria was detected in 9.8% of the women. The women having GBS in urine at the beginning of pregnancy were significantly more often colonized with the microorganism late in pregnancy in comparison with the women with GBS-colonization of the vagina and/or rectum. Microbiological efficiency of antibiotic therapy of GBS associated bacteriuria using amoxicillin/clavulanic acid exceeded 70%. Clinical efficiency of the therapy consisted in the reduction of preterm birth and preterm rupture of membranes by 25% and 40%, respectively. **Conclusions.** Antibiotic therapy of GBS associated bacteriuria results in a decrease of pregnancy complication, which necessitate its use. GBS-colonization of the vagina and rectum in pregnant women is transitory therefore antenatal screening for GBS aimed to prevent neonatal GBS-infection should be performed late in pregnancy or before delivery.

■ **Keywords:** group B streptococci; bacteriuria; obstetric and perinatal pathology; prophylaxis; antibiotic therapy.

Введение

Streptococcus agalactiae, также называемые стрептококками группы В (СГВ), — это грамположительные инкапсулированные бактерии, способные вызывать инфекции у беременных женщин, родильниц, новорожденных детей, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом [1–4]. Клинические проявления СГВ-ассоциированных инфекций во время беременности или в послеродовом периоде включают инфекции мочевыводящих путей (ИМП), хориоамнионит, эндометрит, раневые инфекции после операций кесарева сечения или эпизиотомии, послеродовый сепсис [5]. Полагают, что СГВ-инфекция служит причиной послеродовой лихорадки в 15–25 % случаев [2, 4]. У беременных женщин, колонизированных СГВ, повышен риск преждевременных родов и мертворождения [5, 6]. СГВ-инфекции у новорожденных детей, развивающиеся в течение первой недели жизни, относят к ранним инфекциям, после первой недели жизни и до трехмесячного возраста — к поздним. Основные проявления ранней СГВ-инфекции — пневмония и сепсис, поздней — менингит [2]. Подавляющее большинство ранних инфекций клинически проявляются в первые 24 часа жизни [2, 4].

Бактериурия, вызываемая СГВ, связана с риском ранней неонатальной СГВ-инфекции, поэтому обнаружение *S. agalactiae* в моче в любой концентрации на любом сроке беременности в ряде международных рекомендаций служит показанием к проведению антибиотикопрофилактики в родах [7, 8]. Кроме того, СГВ может вызывать как клинически выраженные, так и бессимптомные инфекции мочевыводящих органов у беременных женщин, которые должны быть диагностированы в соответствующие сроки и пролечены согласно национальным стандартам ведения беременных женщин [7].

Целью данного исследования было клинико-микробиологическое обоснование профилактики акушерской и перинатальной патологии, ассоциированной с СГВ. Для достижения поставленной цели были проведены мониторинг колонизации мочеполового тракта и прямой кишки женщин СГВ в течение беременности и определение микробиологической (эрадикация микроорганизма) и клинической (профилактика осложнений беременности) эффективности антибиотикотерапии бактериурии, обусловленной данным микроорганизмом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие беременные женщины, вставшие на учет по беременности в сроке до 12 недель в СПбГБУЗ «Родильный дом № 18» за период с февраля по октябрь 2012 г. Все женщины, приглашенные для участия в исследовании, были обследованы на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), — гонококковую, хламидийную, трихомонадную инфекции и инфекцию, ассоциированную с *Mycoplasma genitalium*. Женщины с ИППП были исключены из исследования. Обследование пациенток на СГВ проводилось в первом (до 12 недель), втором (12–18 недель), третьем (35–37 недель) триместрах беременности, а также в раннем послеродовом периоде. При обследовании беременной выясняли жалобы, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, оценивали общее состояние. Инфекции мочевыводящих путей диагностировали на основании следующих клинических симптомов: дизурия, императивные и частые позывы к мочеиспусканию, боль в надлобковой области (цистит), боли в поясничной области, повышение температуры тела (> 38 °C), слабость, озноб, тошнота, рвота (пиелонефрит). Выявление СГВ в моче в отсут-

ствии клинических признаков рассматривали как бессимптомную бактериурию. Беременным женщинам, у которых в первом триместре была обнаружена бактериурия, обусловленная стрептококками группы В, во втором триместре было предложено лечение амоксициллином/клавулановой кислотой (перорально по 2000 мг в сутки в течение 5 дней). Состояние новорожденных детей оценивали по шкале Апгар. Детей на СГВ обследовали сразу после родов. Наблюдение за детьми, колонизированными СГВ, осуществляли в течение 5 дней после родов.

Клиническими материалами для исследования у женщин служили средняя порция свободно выпущенной мочи, отделяемое слизистой влагалища, отделяемое слизистой прямой кишки, у новорожденных — материал с кожи паховой складки, моча, меконий. Взятие проб для микробиологического исследования осуществляли в асептических условиях с применением стерильных одноразовых инструментов. Отделяемое слизистой влагалища, отделяемое слизистой прямой кишки, материал с кожи паховой складки, меконий 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.

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 надиксовой 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 каталаза-отрицательные 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 с добавлением эритроцитов барана характерной клиновидной зоны гемолиза. Групповую принадлежность стрептококков устанавливали в реакции коагутинации, 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 коагутинации, 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 помощью 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. gonorrhoeae*/*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*-скринитр-FL (ЦНИИ Эпидемиологии Рос-

потребнадзора, 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.

Статистический анализ результатов осуществляли при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics (IBM). Возраст пациенток обследуемых групп и сроки беременности представляли как среднее значение и стандартное отклонение. Для анализа различий между частотными показателями в несвязанных группах использовали точный критерий Фишера (если сравнивались две переменные и какое-либо число в таблице сопряжения было меньше 5) или критерий хи-квадрат Пирсона (в остальных случаях); для связанных групп (до и после лечения) применяли критерий Мак-Немара. Анализ различий между количественными показателями производили путем расчета критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок, критерия Уилкоксона — для связанных выборок. Равенство средних значений признаков проверяли с применением однофакторного

дисперсионного анализа. Во всех случаях различия интерпретировали как значимые при значении p ниже 0,05.

Результаты

За период с февраля по октябрь 2012 г. участвовать 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 ($28,8 \pm 4,5$). Все женщины были беременны одним плодом.

При ПЦР-исследовании на ИППП у 5 пациенток выявлена ДНК *S. trachomatis* (1 %) и 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 были включены 490 женщин.

Анализ на СГВ проводили с применением культурального метода и валидированного ПЦР-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.

S. agalactiae были обнаружены у 80 пациенток (16,3 %). У 48 женщин *S. agalactiae* были выявлены в моче, таким образом, распространенность СГВ-ассоциированной бактериурии составила 9,8 %. Все случаи СГВ-ассоциированной бактериурии были бессимптомными. Во втором

Таблица 1 / Table 1

Сравнение групп пациенток Comparison of the patient groups

Характеристика	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 13)	Группа 3 (n = 32)	Группа 4 (n = 410)	p
Возраст (среднее значение \pm стандартное отклонение)	29,8 \pm 4,9	29,8 \pm 4,3	24,7 \pm 4,7	25,9 \pm 4,6	0,240
Количество беременностей (среднее значение \pm стандартное отклонение)	2,3 \pm 1,6	2,2 \pm 1,4	1,8 \pm 0,8	2,1 \pm 1,3	0,599
Количество родов (среднее значение \pm стандартное отклонение)	1,4 \pm 0,6	1,3 \pm 0,6	1,3 \pm 0,5	1,5 \pm 0,7	0,387
Невынашивание в анамнезе; число женщин (%)	5 (14,3)	2 (15,4)	5 (15,6)	52 (12,7)	0,951
Инфекции мочевыводящих путей в анамнезе; число женщин (%)	10 (28,6)	5 (38,5)	9 (28,1)	99 (24,1)	0,612
Угроза прерывания текущей беременности на раннем сроке; число женщин (%)	4 (11,4)	2 (15,4)	2 (6,3)	49 (11,9)	0,772

триместре этим женщинам было предложено лечение амоксициллином/клавулановой кислотой (перорально по 2000 мг в сутки в течение 5 дней). Согласились на антибиотикотерапию 35 женщин, 13 отказались. Сравнительный анализ исходов беременности проводили в четырех группах пациенток. Разделение по группам осуществляли в зависимости от статуса колонизации СГВ в первом триместре беременности и от того, получала ли пациентка антибиотикотерапию. Группу 1 составили женщины с СГВ-бактериурией, получавшие антибиотикотерапию ($n = 35$), группу 2 — женщины с СГВ-бактериурией, не получавшие антибиотикотерапию ($n = 13$). В группу 3 вошли женщины, колонизированные СГВ, но не имевшие

СГВ-бактериурии ($n = 32$). Группу 4 составили женщины, не колонизированные СГВ ($n = 410$). Группы женщин не отличались друг от друга по основным параметрам, способным оказать влияние на результаты сравнительного анализа исходов беременности: возраст женщины, количество беременностей, количество родов, невынашивание в анамнезе, ИМП в анамнезе, угроза прерывания текущей беременности на раннем сроке (табл. 1).

Результаты мониторинга колонизации всех включенных в исследование женщин стрептококками группы В и исходы беременности схематически суммированы на рис. 1. Из 490 женщин, включенных в исследование, во втором триместре беременности для обследования на

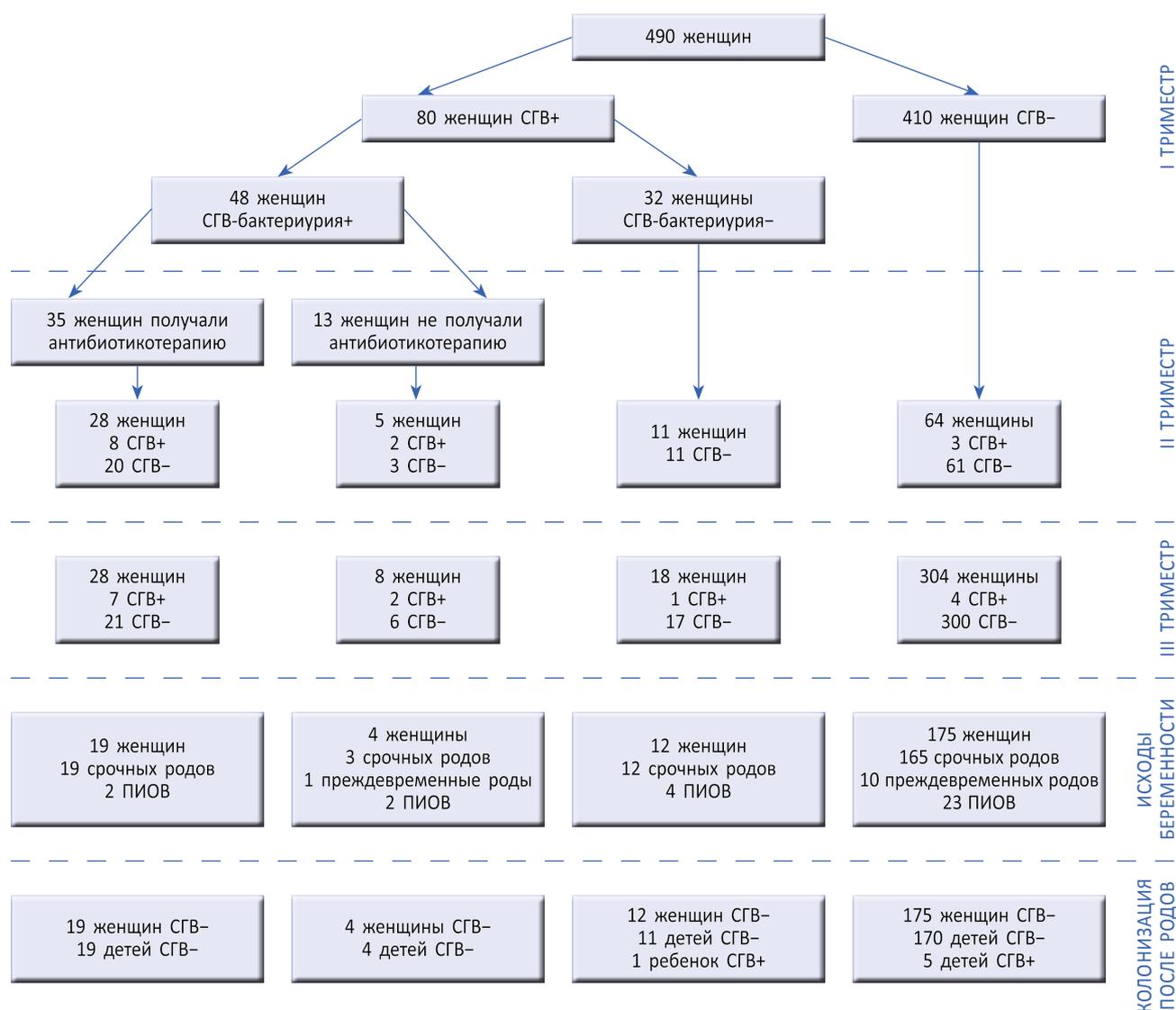


Рис. 1. Колонизация беременных женщин стрептококками группы В и исходы беременности (СГВ — стрептококки группы В; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод)

Fig. 1. Colonization of pregnant women with group B streptococci and pregnancy outcomes (GBS — group B streptococci, PROM — preterm rupture of membranes)

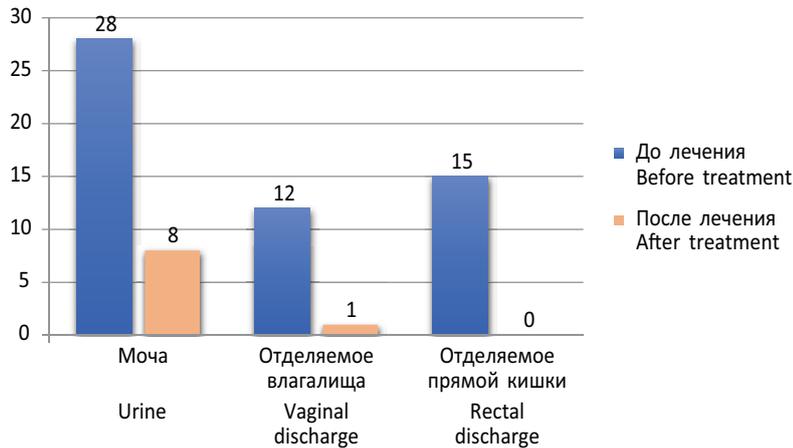


Рис. 2. Микробиологическая эффективность терапии бактериурии, обусловленной стрептококками группы В, амоксициллином/клавулановой кислотой

Fig. 2. Microbiological efficiency of the therapy of GBS associated bacteriuria with amoxicillin/clavulanic acid

СГВ явились 108 женщин, в третьем — 358 женщин. Исходы беременности и статус колонизации СГВ как родильниц, так и их детей были зарегистрированы для 210 участниц исследования.

Микробиологический контроль излеченности СГВ-бактериурии проводили через 2 недели после окончания курса терапии. На контрольное исследование пришли 28 из 35 женщин, получавших терапию. У 20 женщин (71,4 %) лечение привело к полной эрадикации микроорганизма (снижение частоты статистически значимо, $p = 0,000$). У 8 женщин при контрольном исследовании *S. agalactiae* вновь были выявлены в моче, при этом у одной женщины микроорганизм был также выявлен во влагалище (рис. 2). Необходимо отметить, что снижения бактериальной нагрузки в пробах, положительных на СГВ после лечения, не наблюдалось ($p = 0,866$). Это может быть объяснено как несоблюдением пациентками режима терапии, так и резистентностью стрептококков

группы В к препарату. Однако, учитывая, что на сегодняшний день резистентности *S. agalactiae* к бета-лактамам антибиотикам не описано, неэффективность терапии ввиду резистентности кажется маловероятной.

Из 13 женщин, не получавших терапию, были обследованы на СГВ во втором триместре 5. Количественное содержание микроорганизма в пробах мочи от женщин, получавших и не получавших терапию, статистически не различалось ($p = 0,618$). СГВ были выявлены у 2 из этих 5 пациенток (40 %). С целью статистической оценки микробиологической эффективности проведенной антибиотикотерапии было проведено сравнение частоты выявления СГВ во втором и третьем триместрах беременности у женщин, получавших и не получавших антибиотикотерапию (группа 1 и группа 2 соответственно) (табл. 2). Показатели колонизации СГВ в группах 1 и 2 во втором триместре беременности составили 28,6 и 40 % соответственно (статистически незначимо, $p = 0,485$).

Таблица 2 / Table 2

Сравнение частоты выявления стрептококков группы В во втором и третьем триместрах беременности у женщин, получавших и не получавших антибиотикотерапию

Comparison of the frequency of detection of group B streptococci in the second and third trimesters in women having and not having antibiotic therapy

Обследование	Число пациенток, колонизированных СГВ/ Число обследованных пациенток (%)		p
	Группа 1 (получали антибиотикотерапию)	Группа 2 (не получали антибиотикотерапию)	
Во втором триместре	8/28 (28,6)	2/5 (40)	0,485
В третьем триместре	7/28 (25)	2/8 (25)	0,690

Примечание. СГВ — стрептококки группы В.

При обследовании в третьем триместре СГВ были обнаружены у четверти женщин в обеих группах ($p = 0,690$). Таким образом, несмотря на значимое снижение числа колонизированных женщин в результате лечения бактериурии, показатель спонтанной элиминации СГВ приближался к показателю антибиотик-индуцированной эрадикации.

Из 32 женщин, у которых СГВ были выявлены во влагалище и прямой кишке, но не в моче (группа 3), во втором триместре были обследованы 11. СГВ не были обнаружены ни у одной женщины. В третьем триместре на СГВ были обследованы 18 женщин этой группы. СГВ были выявлены у одной женщины (в моче), у остальных 17 женщин СГВ не были обнаружены.

Известно, что колонизация урогенитального тракта *S. agalactiae* часто носит транзитный/перемежающийся характер. Кроме того, считается, что обнаружение СГВ в моче является индикатором массивной колонизации слизистых урогенитального тракта и прямой кишки этим микроорганизмом. В связи с этим нам представилось логичным предположить, что спонтанная элиминация в большей мере должна быть свойственна таким локализациям, как влагалище и прямая кишка. С целью проверки этого предположения мы провели сравнительный анализ показателей спонтанной элиминации микроорганизма для всех трех клинических материалов — мочи, отделяемого влагалища и прямой кишки. В анализ были включены только женщины, колонизированные СГВ, но не получавшие антибиотикотерапию, то есть пациентки групп 2 и 3.

Из 45 пациенток этих групп обследованы на СГВ во втором триместре было 16, в третьем —

26 (15 женщин были обследованы как во втором, так и в третьем триместрах). У этих пациенток в первом триместре положительными на СГВ были 8 проб мочи, 13 проб из влагалища и 21 проба из прямой кишки. Во втором триместре СГВ был выявлен у 2 пациенток в моче и ни у одной — во влагалище или прямой кишке. В третьем триместре СГВ был выявлен у 3 пациенток, также только в моче: у одной из этих пациенток микроорганизм был выявлен во втором триместре, у другой пациентки микроорганизм во втором триместре не выявлялся, а третья пациентка во втором триместре не обследовалась. Таким образом, персистирующая колонизация, определяемая как повторное обнаружение СГВ во втором и/или третьем триместрах беременности, зафиксирована для трех проб мочи и ни для одной из проб отделяемого влагалища или прямой кишки (рис. 3). Иными словами, спонтанная элиминация наблюдалась для 100 % проб из влагалища и прямой кишки и для 63 % проб (5 из 8) мочи (различия статистически значимы, $p = 0,001$).

Необходимо отметить, что в некоторых случаях колонизация женщин СГВ имела место только во втором или в третьем триместре беременности, но не в первом. Так, было зарегистрировано 2 случая колонизации женщины только во втором триместре, 3 случая — только в третьем триместре и 1 случай — во втором и третьем триместрах.

Результаты сравнительного анализа исходов беременности и показателей колонизации СГВ у женщин (в третьем триместре и сразу после родов) и их новорожденных детей во всех группах пациенток представлены в таблице 3. Парные сравнения проводились между

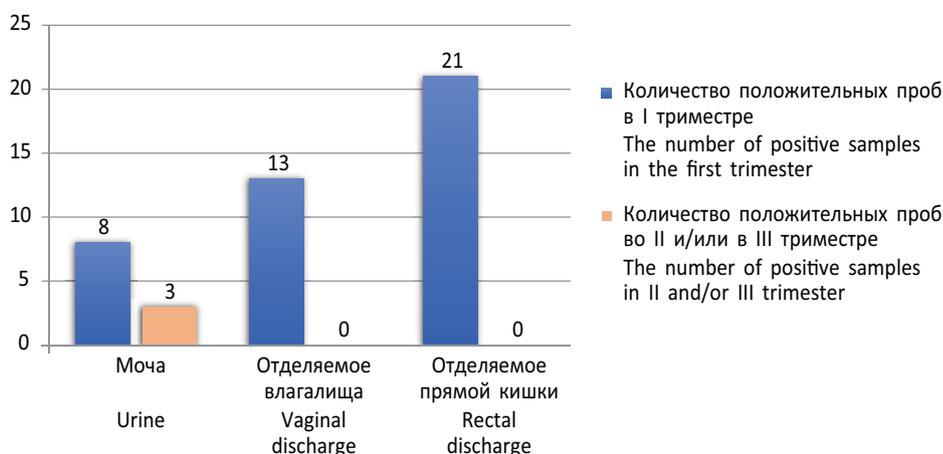


Рис. 3. Показатели персистенции стрептококков группы В в различных клинических материалах

Fig. 3. Frequency of persistence of group B streptococci in different clinical samples

Таблица 3 / Table 3

Исходы беременности и показатели колонизации стрептококками группы В женщин (в третьем триместре и после родов) и новорожденных детей

Pregnancy outcomes and group B streptococci colonization rates in women (in the third trimester and postpartum) and their newborn infants

Показатели	Группа пациенток				P
	СГВ-бактериурия, антибиотикотерапия проводилась	СГВ-бактериурия, антибиотикотерапия не проводилась	Колонизированы СГВ, нет СГВ-бактериурии	Не колонизированы СГВ	
Код группы	1	2	3	4	
Число женщин, колонизированных СГВ в третьем триместре/ Число обследованных женщин (%)	7/28 (25 %)	2/8 (25 %)	1/18 (5,6 %)	4/304 (1,3 %)	1 и 2: 1,000 1 и 4: 0,000 2 и 4: 0,008 3 и 4: 0,251
Число женщин с преждевременными родами/Число обследованных женщин (%)	0/19 (0)	1/4 (25)	0/12 (0)	10/175 (5,7)	1 и 2: 0,174 1 и 4: 0,602 2 и 4: 0,226 3 и 4: 1,000
Число женщин с ПИОВ/ Число обследованных женщин (%)	2/19 (10,5)	2/4 (50)	4/12 (33,3)	23/175 (13,1)	1 и 2: 0,125 1 и 4: 1,000 2 и 4: 0,094 3 и 4: 0,076
Число детей с количеством баллов по шкале Апгар 8–9/ Число обследованных детей (%)	19/19 (100)	3/4 (75)	11/12 (91,7)	167/175 (95,4)	1 и 2: 0,174 1 и 4: 1,000 2 и 4: 0,188 3 и 4: 0,457
Число женщин, колонизированных СГВ после родов/ Число обследованных женщин (%)	0/19 (0)	0/4 (0)	0/12 (0)	0/1175 (0)	1 и 2: НВ 1 и 4: НВ 2 и 4: НВ 3 и 4: НВ
Число женщин с послеродовым эндометритом/Число обследованных женщин (%)	0/19 (0)	0/4 (0)	0/12 (0)	0/175 (0)	1 и 2: НВ 1 и 4: НВ 2 и 4: НВ 3 и 4: НВ
Число новорожденных детей, колонизированных СГВ/ Число обследованных детей (%)	0/19 (0)	0/4 (0)	1/12 (8,3)	5/175 (2,9)	1 и 2: НВ 1 и 4: 1,000 2 и 4: 1,000 3 и 4: 0,332
Число новорожденных детей с симптомами неонатальной СГВ-инфекции/ Число обследованных детей (%)	0/19 (0)	0/4 (0)	0/12 (0)	0/175 (0)	1 и 2: НВ 1 и 4: НВ 2 и 4: НВ 3 и 4: НВ

Примечание. СГВ — стрептококки группы В, ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод, НВ — критерий не вычислялся, так как значения переменной в обеих группах равны нулю.

группами 1 и 2 (то есть женщинами, получавшими и не получавшими антибиотикотерапию по поводу СГВ-бактериурии соответственно), а также между группами 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 (группа 3 — женщины, колонизированные СГВ в первом триместре, но без СГВ-бактериурии; группа 4 — женщины, не колонизированные СГВ в первом триместре).

При обследовании женщин в сроке 35–37 недель беременности СГВ были выявлены

у 14 женщин: у 7 из 28 обследованных женщин (25 %) группы 1, у двух из 8 женщин (25 %) группы 2, у одной из 18 женщин (5,6 %) группы 3 и у 4 из 304 женщин (1,3 %) группы 4. Частота колонизации СГВ в конце беременности была значительно выше у женщин с СГВ-бактериурией в первом триместре беременности по сравнению с контрольной группой вне зависимости от того, получала женщина антибиотикотерапию или нет ($p = 0,000$ и $0,008$

для групп 1 и 2 соответственно в сравнении с группой 4). Статистически значимых различий между группами 3 и 4 по этому показателю не обнаружено ($p = 0,251$).

Преждевременные роды произошли у 11 женщин — у 1 из 4 женщин группы 2 (25 %) на сроке 36 недель и у 10 из 175 женщин группы 4 (5,7 %) на сроках 32–35 недель ($34,1 \pm 1,2$). У всех женщин групп 1 и 3 роды были срочными. Несмотря на существенно более высокий показатель преждевременных родов в группе женщин с СГВ-бактериурией, не получавших антибиотикотерапию, статистической значимости различия между группами не достигли.

У 31 женщины течение беременности осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ), при этом показатели ПИОВ существенно варьировали в зависимости от группы. Половина обследованных женщин с бактериурией, не получавших антибиотикотерапию, и 33,3 % женщин, колонизированных СГВ в первом триместре, но без СГВ-бактериурии, имели ПИОВ, тогда как среди женщин с пролеченной бактериурией и женщин контрольной группы этот показатель равнялся 10,5 и 13,1 % соответственно. Несмотря на существенные различия в частоте этих показателей между группами, статистической значимости они не достигли.

Дети, рожденные от матерей всех групп, были здоровы, включая детей, рожденных в сроках до 37 недель. Состояние большинства новорожденных детей всех групп (100 % детей от женщин группы 1; 75 % — группы 2; 97,5 % — группы 3; 91,4 % — группы 4) оценивалось в 8/9 баллов по шкале Апгар. Состояние остальных детей оценивалось в 7/8 баллов.

После родов СГВ не были выявлены ни у одной женщины. Также не было зарегистрировано ни одного случая послеродового эндометрита. Колонизация детей СГВ была зарегистрирована в 6 случаях — у одного ребенка, рожденного от матери из группы 3 (8,3 %), и у 5 детей, рожденных от матерей из контрольной группы (2,9 %) (различия между группами статистически не значимы). Во всех случаях СГВ были обнаружены в материале из паховой складки. Содержание микроорганизма во всех пробах было невысоким — от 27 до 4×10^3 копий ДНК/мл. Ни у одного из колонизированных детей в течение всего периода наблюдения (до 5 дней) не развились симптомы пневмонии и/или сепсиса, которые могли бы свидетельствовать о ранней неонатальной

СГВ-инфекции. Необходимо отметить, что ни у одной женщины, чьи дети были колонизированы СГВ, при обследовании в третьем триместре СГВ не выявлялись. Более того, только у одной из этих 6 женщин СГВ были обнаружены во время беременности, а именно при обследовании в первом триместре (во втором триместре СГВ у этой женщины не обнаружены).

Обсуждение результатов

При обсуждении клинической значимости СГВ-ассоциированной бактериурии при беременности необходимо подчеркнуть, что она выступает фактором риска не только неонатальной, но и акушерской патологии. Бактериурия при беременности, включая бактериурию, обусловленную *S. agalactiae*, даже в отсутствие клинических проявлений служит фактором риска внутриамниотической инфекции, преждевременных родов, ПИОВ и подлежит лечению [9]. В нашей стране рекомендации по скринингу беременных на бессимптомную бактериурию (однократно после 14 недель) внедрены относительно недавно, Приказом Минздрава России № 572 от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

СГВ-ассоциированная бактериурия была обнаружена у 48 из 490 (9,8 %) обследованных в первом триместре женщин. Клинических проявлений ИМП (цистита и пиелонефрита) у этих женщин на момент обследования не регистрировалось. Всем женщинам с СГВ-бактериурией было предложено лечение амоксициллином/клавулановой кислотой. Согласились на антибиотикотерапию 35 женщин, 13 отказались. Количественное содержание микроорганизма в пробах мочи от женщин, получавших и не получавших терапию, статистически не различалось.

Микробиологический контроль излеченности СГВ-бактериурии проводили через 2 недели после окончания курса терапии. Микробиологическая эффективность терапии (эрадикация СГВ) была зарегистрирована для 20 из 28 женщин (71,4 %) этой группы (снижение частоты статистически значимо). Учитывая, что на сегодняшний день случаев резистентности *S. agalactiae* к бета-лактамам антибиотикам не описано, неэффективность терапии скорее можно объяснить несоблюдением

нием пациенткой режима терапии, чем устойчивостью СГВ к препарату. Косвенным аргументом в пользу этого предположения может служить то, что в пробах, положительных на СГВ после лечения, не наблюдалось снижения бактериальной нагрузки.

Сравнение частоты выявления СГВ во втором и третьем триместрах беременности у женщин, получавших и не получавших антибиотикотерапию, продемонстрировало, что показатель спонтанной элиминации СГВ приближался к показателю антибиотик-индуцированной эрадикации. Так, если СГВ-носительство среди женщин с бактериурией, получавших антибиотикотерапию, составило 28,6 % во втором триместре и 25 % в третьем триместре, то среди женщин с СГВ-бактериурией, не получавших антибиотикотерапию, соответствующие показатели равнялись 40 и 25 %.

Результаты нашего исследования подтвердили, что колонизация уrogenитального тракта *S. agalactiae* часто носит транзитный/переменяющийся характер. Более того, мы установили, что спонтанная элиминация, то есть самопроизвольная эрадикация или снижение количества микроорганизма до недетектируемого уровня, в большей мере свойственна таким локализациям, как влагалище и прямая кишка. Важным наблюдением является также то, что женщины, имевшие СГВ-ассоциированную бактериурию в начале беременности, значительно чаще были колонизированы данным микроорганизмом на поздних сроках беременности, чем женщины только с колонизацией влагалища и/или прямой кишки. Так, СГВ-носительство на поздних сроках беременности было выявлено у 25 % женщин, имевших СГВ-бактериурию в первом триместре (вне зависимости от того, получала женщина антибиотикотерапию или нет), у 5,6 % женщин с колонизацией влагалища и прямой кишки и у 1,3 % женщин, не колонизированных СГВ в начале беременности. Таким образом, наши данные согласуются с результатами недавнего исследования М.О. Pérez-Moreno et al. (2017), в котором было показано, что СГВ-ассоциированная бактериурия выступает предиктором интранатальной колонизации женщины данным микроорганизмом вне зависимости от количества микроорганизма в моче [10].

Новорожденные дети в нашем исследовании были здоровы, включая детей, рожденных в сроках до 37 недель. СГВ были выявлены у 6 детей — у одного ребенка, рожденного от матери с СГВ-носительством во влагалище

и прямой кишке, и у 5 детей, рожденных от матерей из контрольной группы. Различия между группами были статистически не значимы. Во всех случаях СГВ был обнаружен в материале с поверхности паховой складки в невысокой концентрации (от 27 до $4 \cdot 10^3$ копий ДНК/мл). Ни у одного из колонизированных детей не развились симптомы пневмонии и/или сепсиса, которые могли бы свидетельствовать о ранней неонатальной СГВ-инфекции. Вероятно, колонизация этих детей произошла при прохождении через родовые пути, а не путем аспирации околоплодных вод. Известно, что колонизированные таким образом дети обычно не имеют выраженных клинических проявлений [7]. Интересно отметить, что ни у одной женщины, чьи дети были колонизированы СГВ, при обследовании в третьем триместре СГВ не выявлялись. Более того, только у одной из этих 6 женщин СГВ были обнаружены во время беременности (во влагалище и прямой кишке в первом триместре).

В нашем исследовании осложнения беременности (преждевременные роды и ПИОВ) имели самые высокие показатели (25 и 50 % соответственно) в группе женщин с СГВ-бактериурией в первом триместре беременности, не получавших антибиотикотерапию. Соответствующие показатели в группе женщин с пролеченной СГВ-бактериурией составили 0 и 10,5 %, в группе женщин с колонизацией влагалища и прямой кишки без СГВ-бактериурии — 0 и 33,3 %, в контрольной группе — 5,7 и 13,1 % (статистической значимости различия между группами не достигли). Наши данные подтверждают результаты исследования R. Kessous et al. (2012), свидетельствующие о том, что СГВ-бактериурия ассоциирована с акушерской патологией: лихорадкой в родах, хориоамнионитом, преждевременными родами, ПИОВ (ассоциации с перинатальной патологией авторы не обнаружили) [11].

Следует иметь в виду, что фактором риска акушерской инфекционной патологии является не только СГВ-ассоциированная бактериурия, но и СГВ-ассоциированный вагинит. Известно, что *S. agalactiae* часто обнаруживаются, наряду с другими кишечными комменсальными бактериями, при так называемом аэробном (неспецифическом) вагините [12]. Эпидемиология и этиопатогенез аэробного вагинита (АВ), а также его роль в развитии осложнений беременности изучены недостаточно, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания не входят

в стандарты ведения беременных женщин. У женщин с нормально протекающей беременностью АВ выявляют в 3–10 % случаев [13–15]. При аэробном вагините наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8), обнаружение которых ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности, такими как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды [12, 16–18]. По мнению некоторых экспертов, неблагоприятное влияние АВ на течение и исход беременности, возможно, сопоставимо с неблагоприятным влиянием бактериального вагиноза [12]. Следует отметить, что наши данные косвенно подтверждают это предположение: группа женщин с СГВ-носителем во влагалище и/или прямой кишке, но без СГВ-бактериурии по частоте ПИОВ (33,3 %) уступала только группе женщин с нелеченой СГВ-бактериурией (50 %) (тем не менее различия с частотой ПИОВ в контрольной группе были статистически незначимы). Необходимо подчеркнуть, однако, что в задачи нашего исследования не входило изучение неблагоприятного влияния СГВ-ассоциированного вагинита на исходы беременности (не проводилась его дифференциальная диагностика и не осуществлялось его лечение), поэтому данные цифры приводятся только в порядке обсуждения.

Выводы

Бактериурия, обусловленная стрептококками группы В, при беременности ассоциирована с повышенным риском преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек, а также с более высокой частотой колонизации на поздних сроках беременности и, следовательно, с более высоким риском интранатальной передачи микроорганизма ребенку, что обосновывает необходимость ее антибиотикотерапии. Результаты мониторинга колонизации стрептококками группы В на разных сроках беременности свидетельствуют о ее транзитном характере, при этом персистенция стрептококков группы В значительно чаще наблюдается в мочевыделительном тракте, чем в слизистой влагалища и прямой кишки. В связи с этим исследование материала из влагалища и прямой кишки на стрептококки группы В, проводимое с целью последующей антибиотикопрофилактики неонатальной инфекции, должно осуществляться на поздних сроках беременности или перед родами.

Литература

1. Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В. Стрептококки группы В в патологии человека. — СПб.: Человек, 2009. [Totolyan AA, Suvorov AN, Dmitriev AV. Group B streptococci in human pathology. 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. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al.; Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008;299(17):2056-2065. doi: 10.1001/jama.299.17.2056.
4. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet*. 1999;353:51-56. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07128-1.
5. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342(1):15-20. doi: 10.1056/NEJM200001063420103.
6. 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.)]
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. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(10):939-951. doi:10.1016/S1701-2163(15)30818-5.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-654. doi: 10.1086/427507.
10. Pérez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J, et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol*. 2017;66(4):454-460. doi: 10.1099/jmm.0.000465.
11. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, et al. Bacteriuria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(10):1983-6. doi: 10.3109/14767058.2012.671872.
12. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1163-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x.

13. Gondo F, da Silva MG, Poletti J, et al. Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(3):158-162. doi: 10.1159/000316051.
14. Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova I, et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):41-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.
15. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116(10):1315-24. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
16. Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, et al. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2001;97:211-9.
17. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, et al. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;1:812-7. doi: 10.1016/S0002-9378(96)80004-4.

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

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

Светлана Львовна Зацiorsкая — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: zatsiorskaya@yandex.ru.

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

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

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: savitcheva@mail.ru.

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

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