

Н.В. САДОВА¹, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, О.Ю. ШИПУЛИНА³, к.м.н., А.В. ШАРГОРОДСКАЯ⁴, к.м.н., В.Н. ПОДКОПАЕВ^{1,2}, к.м.н., Т.С. СКАЧКОВА³, В.С. СМИРНОВА³

¹ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

⁴ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* СРЕДИ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

У 78 новорожденных детей с внутриутробными пневмониями проведено ПЦР-исследование трахеобронхиальных аспиратов для верификации этиологии заболевания. Установлено, что в 11,5% случаев врожденная пневмония была вызвана *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*). При ПЦР-исследовании цервикальных мазков у 401 женщины (возраст – от 17 до 35 лет) геном *S. agalactiae* был выявлен в 19,5% случаев. При этом у 31 из 78 инфицированных женщин (39,7%) имело место бессимптомное носительство *S. agalactiae*, которое характеризовалось отсутствием жалоб, а также не сопровождалось клиническими и лабораторными проявлениями воспалительного процесса. Высокий уровень инфицирования женщин детородного возраста *S. agalactiae* и его роль в этиологии врожденных инфекций определяют необходимость проведения обязательного скрининга беременных на *S. agalactiae* и антибактериальной профилактики перинатальной *S. agalactiae*-инфекции.

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, беременные женщины, врожденные инфекции, врожденная пневмония, новорожденные дети, перинатальные инфекции, полимеразная цепная реакция, скрининг беременных на *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), *Streptococcus agalactiae*.

N.V. SADOVA¹, A.L. ZAPLATNIKOV^{1,2}, MD, Prof., O.Y. SHIPULINA³, PhD in medicine, A.V. SHARGORODSKAYA⁴, PhD in medicine, V.N. PODKOPEV^{1,2}, PhD in medicine, T.S. SKACHKOVA³, V.S. SMIRNOVA³

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Children's Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow Healthcare Department

³ Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

⁴ Endocrinology Research Center, MoH RF, Moscow

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CARRIAGE RATE AMONG WOMEN OF CHILDBEARING AGE AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL INFECTIONS: PRELIMINARY RESULTS OF A PILOT STUDY

Tracheobronchial aspirate samples for PCR were obtained from 78 newborns with intrauterine pneumonia to verify the disease etiology. It was found that in 11.5% of cases congenital pneumonia was caused by *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*). PCR test of pap smears obtained from 401 women (aged from 17 to 35 years) found the genome of *S. agalactiae* in 19.5% of cases. In 31 of the 78 infected women (39.7%), carriage of *S. agalactiae* was asymptomatic, characterized by the absence of complaints or any clinical or laboratory manifestations of the inflammatory process. The high *S. agalactiae* infection level in reproductive-age women and its role in the etiology of congenital infection determines the need for compulsory screening of pregnant women for *S. agalactiae* and antibiotic prophylaxis of perinatal *S. agalactiae* infection.

Keywords: antibiotic prophylaxis, pregnant women, congenital infections, congenital pneumonia, newborn children, perinatal infections, polymerase chain reaction, screening of pregnant women for *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), *Streptococcus agalactiae*.

Одним из наиболее частых перинатальных бактериальных заболеваний является *Streptococcus agalactiae*-инфекция (*S. agalactiae*-инфекция), которая у женщин может проявляться бактериемией, эндометритом, хориоамнионитом, воспалением мочевых и родовых путей, а у новорожденных детей – локализованными поражениями, а также менингитом и сепсисом [1–4, 7–11]. Возбудитель *S. agalactiae*-инфекции относится к стрептококкам группы В и является грамположитель-

ным инкапсулированным факультативным анаэробом, не образующим спор. Главный фактор вирулентности *S. agalactiae* – полисахаридная капсула. В зависимости от особенностей химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы выделены 10 серотипов *S. agalactiae* (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX). При этом на Ia, Ib, II, III и V серотипы *S. agalactiae* приходится до 95% всех случаев неонатальной *S. agalactiae*-инфекции. Из белковых факторов патогенности особо выделяют C5a пепти-

дазу, бета-гемолизин, альфа- и бета-С протеины, гиалуронидазу, Sip-белок, CAMP-фактор, гемолизин, комплекс протеаз, а также адгезины FbsA и FbsB. При этом обнаружена прямая связь между инфицированием женщины *S. agalactiae*, штаммы которого имеют адгезины *sspB2*, и патологическим течением беременности и родов, а также инфицированием плода, задержкой его развития и асфиксией [4–6, 11].

Проведенные в 1990-е гг. популяционные исследования в США и странах Западной Европы показали, что у 15–40% женщин детородного возраста слизистые влагалища и/или прямой кишки контаминированы *S. agalactiae* [1, 3, 4]. Было также установлено, что вертикальная трансмиссия *S. agalactiae* от инфицированных беременных женщин к плоду достигает 50%. При этом на 100 инфицированных беременных женщин рождается 1–2 ребенка с тяжелой *S. agalactiae*-инфекцией, а в целом заболеваемость врожденной *S. agalactiae*-инфекцией составляет 1–4 случая на 1 000 живорожденных детей [4]. В то же время было установлено, что *S. agalactiae*-инфицирование новорожденных не всегда приводит к манифестации инфекционного процесса. При этом было отмечено, что факторами риска реализации инфекции являются: возраст беременной <20 лет, выкидыши или медицинские аборт в анамнезе, амнионит, преждевременные роды (<37 нед.), лихорадка в родах (>37,5 °C), длительный безводный период (>18 ч), задержка внутриутробного развития и наличие *S. agalactiae*-инфекции у ранее рожденных детей [4].

Установление этиологической роли *S. agalactiae* в развитии тяжелых врожденных инфекций и их высокая частота в популяции, выявленные в результате проведенных исследований, определили необходимость разработки мероприятий по снижению риска внутриутробного *S. agalactiae*-инфицирования. В связи с этим в Центре по контролю за заболеваниями США в 2002 г. были разработаны рекомендации, в соответствии с которыми все беременные женщины на сроке гестации 35–37 нед. должны быть обязательно обследованы на *S. agalactiae*-носительство [4]. При этом в случае выявления *S. agalactiae* в ректальных или влагалищных мазках за женщиной устанавливается наблюдение. В дальнейшем принимают решение о необходимости проведения антибиотикопрофилактики (АБ-профилактики) в период родов, если имеются: преждевременные роды (<37 нед.), лихорадка в родах ($t > 38$ °C), длительный безводный период (>18 ч), предыдущий ребенок перенес инвазивную *S. agalactiae*-инфекцию, во время настоящей беременности имела место *S. agalactiae*-бактериурия. В тех случаях, когда у *S. agalactiae*-инфицированной беременной женщины планируется оперативное родоразрешение, рекомендован следующий подход. Если к моменту начала кесарева сечения плодные оболочки не повреждены, то АБ-профилактика в родах не проводится; в противном случае профилактическое введение антибиотиков считается обязательным [4].

Для АБ-профилактики перинатальной *S. agalactiae*-инфекции не рекомендовано использовать пероральный прием препаратов. Стандартная рекомендация заключается в назначении внутривенно (в/в) бензилпенициллина.

Используется следующий режим дозирования: одномоментно 5 млн ЕД с момента начала родовой деятельности, в дальнейшем – доза 2,5 млн ЕД каждые 4 ч до окончания родов. Альтернативным считается ампициллин в/в – вначале в дозе 2 г на введение, а затем – по 1 г каждые 4 ч до окончания родов. В случае аллергии к пенициллинам их заменяют цефазолином в/в – вначале 2 г на введение, а затем по 1 г каждые 8 ч до окончания родов. Реже в этой ситуации используют клиндамицин в связи с высоким риском резистентности *S. agalactiae* к данному антибиотику. Клиндамицин назначают только в тех случаях, когда выделенные штаммы *S. agalactiae* сохраняют к нему чувствительность, при этом режим дозирования клиндамицина должен быть следующим: в/в по 900 мг через каждые 8 ч до окончания родов. При наличии анамнестических данных о развитии анафилактических реакций на бета-лактамы антибиотики рекомендован ванкомицин, который в/в вводят по 1 г каждые 12 ч до окончания родов [11].

Благодаря внедрению в акушерскую практику обязательного скрининга беременных на *S. agalactiae* и проведения АБ-профилактики уровень инфицированности новорожденных и частота инвазивных форм заболевания в неонатальный период были значительно снижены. Так, в странах, где указанная программа реализуется в полном объеме, достигнуты впечатляющие результаты: частота врожденной *S. agalactiae*-инфекции снизилась на 80%, заболеваемость в ранний неонатальный период находится на уровне 0,3 случая на 1 000 живорожденных детей, а фатальные случаи *S. agalactiae*-перинатальной инфекции не превышают 1–3% и в основном отмечаются у недоношенных [7–9, 11, 12].

К сожалению, в России рекомендации по скринингу беременных на *S. agalactiae*-носительство и АБ-профилактике перинатальной *S. agalactiae*-инфекции внедрены лишь в незначительной части акушерских клиник [13]. Более того, до настоящего времени неизвестны истинные значения распространенности носительства *S. agalactiae* среди женщин детородного возраста и частота перинатальной *S. agalactiae*-инфекции. В связи с этим нами было проведено пилотное исследование, целью которого явилось уточнение частоты *S. agalactiae*-носительства среди молодых женщин и его роли в развитии врожденных инфекций. Для этого при плановом гинекологическом обследовании 401 женщины в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст – 22,4 года) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали мазки из цервикального канала на наличие ДНК *S. agalactiae* [14]. Результаты исследования показали, что у 19,5% женщин в цервикальных мазках был обнаружен геном *S. agalactiae*. При этом у 31 из 78 (39,5%) инфицированных *S. agalactiae* женщин имело место бессимптомное носительство. Особо было отмечено, что традиционное цитологическое исследование вагинальных мазков не коррелировало с *S. agalactiae*-инфицированием – в большинстве случаев детекция возбудителя в мазках методом ПЦР не сопровождалась обнаружением воспалительных изменений в цитологических пробах. Таким образом, высокая распространенность *S. agalactiae* среди женщин детородного возраста и

частое бессимптомное *S. agalactiae*-носительство создают потенциальную угрозу контаминации плода и реализации врожденной инфекции.

Одновременно проводили изучение этиологической структуры врожденной пневмонии у 78 новорожденных детей. Для этого в трахеобронхиальных аспиратах методом ПЦР проводили детекцию геномов вирусных и бактериальных возбудителей, в т.ч. и *S. agalactiae*. Полученные данные свидетельствовали о том, что в 11,5% случаев этиологическим агентом врожденной пневмонии являлся *S. agalactiae*. Особо было отмечено, что ни одна из 78

матерей этих новорожденных в период беременности не была обследована на носительство *S. agalactiae*.

Таким образом, предварительные результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о высоком уровне инфицирования женщин детородного возраста *S. agalactiae* и его значимой роли в этиологической структуре врожденных пневмоний. В связи с этим рекомендации по скринингу беременных на носительство *S. agalactiae* и АБ-профилактике перинатальной *S. agalactiae*-инфекции должны быть обязательно внедрены в практику отечественных акушерских клиник.



ЛИТЕРАТУРА

1. Boyer KM. Neonatal group B streptococcal infections. *Current Opinion Pediatrics*, 1995, 7: 13-18.
2. Шабалов Н.П. Внутритрунные инфекции. Неонатология. В 2 тт. СПб.: Специальная литература, 1996, 2: 43-76.
3. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*, 2001, 108: 1094-8.
4. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2002, 51: 10-22.
5. Jacobsson K. A Novel family of fibrinogen-binding proteins in *Streptococcus agalactiae*. *Vet. Microbiol.*, 2003, 96: 103-113.
6. Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 1203-1208.
7. Nandyal RR. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2008, 22(3): 230-37.
8. Barcaite E et al. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2008, 87: 260-271.
9. Bergseng H, Rygg M, Bevanger L et al. Invasive group B streptococcus (GBS) disease in Norway 1996-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27: 1193-1199.
10. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Инфекция *Streptococcus agalactiae*: современные возможности диагностики, профилактики и лечения. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 2: 90-93.
11. Group B streptococcal infections. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases. Ed Kimberlin DW, 30th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 745-750.
12. Ballard MS, Schönheyder HC, Knudsen JD et al. The changing epidemiology of group B streptococcus bloodstream infection: a multi-national population-based assessment. *Infect Dis*, 2016 May, 48(5): 386-91.
13. Оганян К.А. Течение и исход беременности при колонизации мочепоолового тракта женщин стрептококками группы В и D: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
14. Сафонова А.П., Пиксазова О.В., Скачкова Т.С. и др. Разработка методики выявления и количественного определения ДНК *Streptococcus agalactiae* на основе ПЦР в режиме реального времени. II ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням. М., 2010: 282.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru