

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

И.М. Крастелёва

Стрептококк группы В у новорожденных

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2019

УДК 616.9-022.7:579.862.1-053.3(075.9)

ББК 55.14я73

К 78

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 26.12. 2018

Автор:

И.М. Крастелёва, к.м.н., доцент каф. неонатологии и медицинской генетики

Рецензенты:

И.В. Курлович, к.м.н., зам. директора по науке «РНПЦ «Мать и дитя»

О.Н. Романова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней БГМУ

Крастелёва И.М.

К 78

Стрептококк группы В у новорожденных: учеб.-метод. пособие
/И.М. Крастелёва – Минск: БелМАПО, 2019. – 27 с.

ISBN 978-985-584-319-2

Приводятся современные сведения, касающиеся диагностики и особенностей клинической манифестации стрептококка группы В у новорожденных. Рассматриваются стратегия профилактики инфекции в родах, тактика ведения новорожденных, а также вопросы этиотропной терапии.

Пособие предназначено для врачей педиатров-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, а также для врачей-стажеров и врачей практического здравоохранения.

УДК-616.9-022.7:579.862.1-053.3(075.9)

ББК 55.14я73

ISBN 978-985-584-319-2

© Крастелёва И.М., 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	7
ПАТОГЕНЕЗ.....	9
ФАКТОРЫ РИСКА СГВ-ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	10
КЛИНИКА.....	11
ДИАГНОСТИКА.....	14
ИНТРАНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СГВ... ..	16
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	18
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	24

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СГВ – стрептококк группы В

Ig A – иммуноглобулин А

САМР-фактор – продуцируемая стрептококками фосфолипаза

ВМС – контрацепция – внутриматочная спираль

ЕМА – European Medicines Agency (Европейское медицинское агенство)

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЧСС– частота сердечных сокращений

АД – артериальное давление

IS-типирование – сравнительный анализ числа копий IS-элементов и рестрикционного разнообразия нуклеотидных последовательностей различных штаммов микробов.

ВВЕДЕНИЕ

Стрептококк группы В (*S. agalactiae*) является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности новорожденных детей от менингита, сепсиса и пневмонии в развитых странах [1]. В Канаде до внедрения руководства по профилактике в 1994 году частота заражения СГВ колебалась от 0,44 до 2,1 на 1000 новорожденных, но к 1999 году она снизилась до 0,25 на 1000 детей. В Великобритании частота ранних неонатальных инфекций, вызванных стрептококком группы В (СГВ), составляет 3,6 случая на 1000 новорожденных [2]. Регистрация и профилактика СГВ-инфекции у беременных и новорожденных проводится во многих странах (США, Канада, Австралия, Бельгия, Франция и др.), что позволило радикально снизить частоту заболеваемости и летальность от данной инфекции у новорожденных.

С введением в развитых странах антибиотикопрофилактики СГВ-инфекции в родах, частота развития менингита у детей в период с 1993 по 2008 год сократилась на 80 процентов [1].

СГВ вызывает ранние неонатальные и поздние инфекции, такие как сепсис, менингит, пневмония, остеомиелит, артрит и пиелонефрит, частота которых в разных странах колеблется от 0,2 до 5 и более на 1000 живорожденных детей [3, 4].

В акушерской практике со стрептококком группы В связывают бактериемию, инфекции мочевых путей, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, послеродовой эндометрит и др.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Ранние СГВ-септицемии и пневмонии новорожденных отличаются тяжелым течением и высокой летальностью, что обратило на себя внимание еще в 70-е годы прошлого века, когда в развитых странах СГВ вытеснил грамотрицательные бактерии с первых позиций в этиологической структуре неонатальных инфекций.

С тех пор прошли десятилетия, но ведущая роль СГВ в структуре бактериальных перинатальных инфекций остается незыблемой, несмотря на предпринимаемые лечебные и профилактические мероприятия. СГВ-инфекции новорожденных относятся к плохо управляемым инфекциям [5].

В 1979 году Yow с соавторами [6] вводили 34 женщинам, колонизированным стрептококком группы В и поступившим в клинику для родов, однократно внутривенно 500 мг ампициллина. Такая обработка неизменно прерывала вертикальную передачу СГВ новорожденным по сравнению с ожида-

емой частотой передачи, равной 50%. Вслед за этим Boyer и Gotoff [7] представили убедительные данные о том, что внутривенное введение ампициллина женщинам при высоком риске раннего развития у их новорожденных инфекции, вызванной стрептококками группы В (беременность меньше 37 недель, разрыв плодных оболочек за 12 часов до родов или ранее, а также лихорадка во время родов) снижает частоту последующей инфекции. Сепсис, вызванный стрептококками группы В, развился у 5 из 79 (6,3%) новорожденных, родившихся у матерей, не получавших антибиотик по сравнению с 0 из 85 детей матерей, которым антибиотик вводили. Эти данные затем были подтверждены многочисленными исследованиями.

В результате совместных усилий клиницистов и исследователей, в 1990-е годы в США впервые были выпущены рекомендации по профилактике перинатальной заболеваемости, вызванной СГВ. Принципы профилактики ранних осложнений у новорожденных, которые могут быть вызваны СГВ, были пересмотрены в 2002, а затем в 2010 году [8-11].

В настоящий момент в США, Канаде и странах Европы приняты регламентированные Национальные программы профилактики и лечения СГВ-инфекций, обязательные для выполнения всеми медицинскими учреждениями.

ЭТИОЛОГИЯ

Streptococcus agalactiae (СГВ) входит в состав бактерий рода *Streptococcus* и является единственным представителем стрептококков группы В по классификации Р. Лендсфилд.

СГВ - грамположительные кокки, образующие цепочки переменной длины. По типу дыхания СГВ являются факультативными анаэробами. Типичные штаммы слабо лизируют *in vitro* эритроциты жвачных животных (гемолиз типа β), что стало основой для отнесения бактерии к бета-гемолитической группе стрептококков.

СГВ образует два типа полисахаридных антигенов: группоспецифический, который является общим для всех штаммов, интегрированный в стенку бактерии, и капсульные. Выявление первого позволяет дифференцировать бактерию от стрептококков других групп. Капсула состоит из типоспецифических углеводов, которые ковалентно связаны с пептидогликаном клеточной стенки и определяют принадлежность к определенным серотипам. По капсульным антигенам штаммы бактерии делят на 10 известных в настоящее время серотипов (Ia, Ib, II-IX). Наиболее часто встречаемыми серотипами

являются Ia, Ib, II, III, IV, V, VI и VIII. Вместе с тем, имеется целый ряд не типированных штаммов. В исследовании ESPED-RKI (Выявление редких педиатрических заболеваний в Германии) [12] почти $\frac{2}{3}$ изолятов относятся к III серотипу. На втором месте по частоте встречаемости находятся Ia и V серотипы, причем последний в США уже превзошел по частоте III серотип. В Германии серотип V до недавнего времени вообще не играл никакой роли, но приобретает все возрастающее значение.

Дополнительными идентификационными маркерами разных вариантов СГВ служат поверхностные антигены α , β и Rib. С их помощью дифференцируют серотипы, имеющие одинаковый капсульный антиген (например, Ia и Ib).

В то время, как полисахаридные антигены однозначно идентифицируются как факторы вирулентности, патогенетическое значение протеиновых антигенов СГВ остается менее изученным. К протеинам, которым приписывается патогенетическое значение, относятся белки протеинового комплекса так называемого С-протеина, которые участвуют в резистентности против опсонизации и интрацеллюлярной гибели. В частности, b-антиген С-протеина, обладающий способностью связываться с Fc-частью человеческого IgA (как IgA1, так и IgA2), позволяет предполагать особую ассоциацию с патогенностью.

Благодаря связыванию человеческого IgA с поверхностью бактериальной клетки, СГВ оказывается способным связывать опсонизирующие антитела или скрывать другие антигены на клеточной поверхности и ингибировать фагоцитоз. Наряду с капсульными полисахаридами и С-протеином с патогенезом СГВ-инфекций ассоциируют и другие факторы вирулентности. К ним относятся САМР-фактор, гемолизин и, недавно идентифицированный протеин (laminin binding protein, Imb), опосредующий связывание СГВ с ламинином, главной составляющей частью базальной мембраны. Предполагается, что повреждение, наносимое b-гемолизином эпителию легких, приводит к обнажению базальной мембраны и через опосредуемое Impr прикрепление делает возможным инвазию бактерий в кровообращение. Патогенетическое значение САМР-фактора не доказано, но он является дифференцирующим маркером культур *S. agalactiae* и *S. pyogenes*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

S. agalactiae (СГВ) распространен повсеместно. Природный резервуар бактерии обширен и включает различные виды млекопитающих. Инфекция

может передаваться от животных человеку, но большинство выделяемых от людей штаммов бактерий циркулируют среди населения, минуя зоонозный резервуар. Различия между штаммами бактерий, выделяемыми от людей и сельскохозяйственных животных, достаточно велики, что указывает на наличие нескольких самостоятельных эковаров агента, патогенных для основных хозяев.

СГВ является представителем нормальной микрофлоры кишечного тракта, иногда верхних дыхательных путей человека. Колонизируя дистальную часть прямой кишки, СГВ периодически распространяется и на другие локусы (влагалище, урогенитальный тракт, кожу). СГВ обнаруживается в составе микрофлоры влагалища у 15–45% женщин [13], как правило протекая в виде бессимптомного носительства, но также может стать причиной развития у женщины инфекции мочевых путей, сепсиса, хориоамнионита, эндометрита, тромбоза и эндокардита [14–17]. Наиболее высок уровень колонизации у женщин моложе 20 лет, ведущих активную половую жизнь, использующих ВМС-контрацепцию. Беременность не влияет на частоту носительства СГВ [18,19].

Обследование во время беременности не дает адекватного прогноза о возможности колонизации родовых путей во время родов. Установлено также, что СГВ можно часто обнаружить в уретре половых партнеров беременных.

И хотя контаминация плода в родах происходит у каждой второй роженицы – носительницы СГВ, только у 2–5% инфицированных новорожденных развиваются тяжелые формы СГВ-инфекций с летальностью 20–70%, причем с более высокими показателями при преждевременных родах. Тяжелое течение инфекции ассоциировано с длительными родами и ранним разрывом плодных оболочек [20, 21].

Показана достоверная связь носительства СГВ во влагалище не только с ранними септицемиями новорожденных, но и с самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод, мочевой инфекцией у беременных, рождением детей с низкой массой тела, развитием хориоамнионита в родах, эндометритом и сепсисом у родильниц [21].

Однако связь акушерской патологии и СГВ-носительства оказалась далеко не прямолинейной. Носительство СГВ во влагалище не является постоянным и чаще всего носит интермиттирующий характер. Наиболее высок уровень колонизации у женщин репродуктивного возраста и беременных женщин.

Эпидемиология поздней формы болезни детей мало изучена. Предполагают, что она возникает в результате передачи возбудителя, как во время

родов, так и в последующий период и в половине случаев связана с отсроченным началом развития заболевания при заражении от матери в родах, либо с горизонтальным путем передачи от инфицированных медицинских работников в стационаре или взрослого во внебольничной среде.

ПАТОГЕНЕЗ

В подавляющем большинстве случаев новорожденные инфицируются СГВ во время родов от матери, причем чаще это происходит при вагинальном родоразрешении. Риск заболевания доношенного ребенка составляет 1-2%, недоношенного – 15-20%, а при сроке гестации менее 28 недель – практически 100% [14, 18, 22-23].

Чаще всего СГВ-сепсис регистрируют у новорожденных, рожденных матерями с высокой степенью колонизации влагалища, тем не менее, около 30% неонатального СГВ-сепсиса регистрируют при низких титрах СГВ в родовых путях [24].

Механизм заражения плода всегда связан с восходящим из влагалища инфицированием околоплодных вод, размножением и накоплением в них СГВ. Заражение плода происходит при заглатывании и аспирации инфицированных околоплодных вод. Однако, возможно инфицирование плода через неповрежденные оболочки – интраканаликулярно [25, 26].

К важнейшим признакам патогенности возбудителя относится полисахаридная капсула, которая определяет серотип и защищает от фагоцитоза и нападения комплемента. Специфические антитела матери, направленные против полисахаридного антигена капсулы, действуют опсонизирующе. Поэтому пик уровня материнских антител прочно коррелирует с защитой новорожденного от инвазивной инфекции. Это означает, что отсутствие трансплацентарной передачи серотип-специфических антител матери, является решающим предусловием возникновения инфекции у новорожденного.

Значительный трансфер иммуноглобулинов через плаценту отмечается только в 3 триместре беременности, так что чрезвычайно недоношенные а priori трансплацентарно получают весьма незначительное количество специфических антител. Кроме того, определено, что не все беременные вырабатывают достаточное количество специфических антител против капсульных антигенов возбудителя, несмотря на имеющееся массивное ректовагинальное заселение. Возможно, что в основе этого лежит частичный материнский дефицит образовывать Т-клеточнонезависимые полисахарид-

специфические антитела. При отсутствии соответствующих высоких титров антител непосредственная опсонизация возбудителя после инвазии невозможна. Пул нейтрофильных гранулоцитов в этом случае не в состоянии быстро и полностью элиминировать возбудителей.

Рекрутирование и быстрое потребление гранулоцитов без элиминации возбудителя в конце концов приводит к истощению запасов гранулоцитов и, вместе с тем, как следствие, к часто наблюдаемой в рамках СГВ-инфекции нейтропении. Моноцитарно-макрофагальная система, чья иммунологическая компетенция сохраняется в достаточном объеме, может приводить к максимальной активации воспалительной реакции, что клинически проявляется синдромом сепсиса, однако достаточной элиминации возбудителя достичь не удается без быстрого проведения адекватной терапии.

ФАКТОРЫ РИСКА СГВ-ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Основным фактором риска развития стрептококковой инфекции группы В у новорожденного является наличие СГВ-инфекции у матери. К другим факторам риска относятся недоношенность, низкая масса тела при рождении, длительный безводный период, лихорадка в родах, хориоамнионит, эндометрит, этническая принадлежность матери (у белых матерей риск инфицирования ребенка ниже), тяжелая колонизация матери, частые вагинальные осложнения во время беременности и родов. Предполагается, что молодой возраст матери (менее 20 лет) и курение связаны с повышенным риском раннего начала СГВ-инфекции, однако убедительных доказательств этого не получено (табл. 1).

К неблагоприятным факторам, повышающим риск GBS-инфекции у новорожденного, относят низкий социально-экономический статус матери и возникновение у нее инфекции мочевых путей в III триместре беременности. Роль колонизации стрептококком группы В отца, братьев и сестер, других родственников в развитии у новорожденного СГВ-инфекции с поздним началом неясна.

Факторы риска GBS-инфекции с ранним началом [27]

Фактор риска	Риск развития GBS-инфекции
Инфекция у матери (положительная вагинальная GBS-культура при родах)	Отношение шансов ¹ 204; 95% ДИ 100-419
Вес при рождении 2500 г и менее	Отношение шансов 7,4; 95% ДИ 4,5-12,1
Гестационный возраст 37 недель и менее	Отношение шансов 5,8; 95% ДИ 2,0-15,7
Безводный период более 18 часов	Отношение шансов 7,3; 95% ДИ 4,4-12,0
Лихорадка в родах выше 37,5°C	Отношение шансов 4,1; 95% ДИ 2,2-7,6
Этническая принадлежность матери: <ul style="list-style-type: none"> • черные • латиноамериканцы 	Отношение шансов 2,1; 95% ДИ 1,3-3,4 Отношение шансов 2,0; 95% ДИ 1,1-3,6
Курение	Отношение шансов 1,46; 95% ДИ 0,52-4,11
Возраст матери менее 20 лет	Отношение шансов 2,57; 95% ДИ 0,96-8,61
Частые (более 6) вагинальные исследования во время беременности и родов	Отношение шансов 2,9; 95% ДИ 1,1-8,0

КЛИНИКА

Инфекции, вызванные СГВ, развившиеся в течение первой недели жизни ребенка, относят к ранним проявлениям заболевания.

Поздними проявлениями являются симптомы, появившиеся в сроки от 1 недели жизни до 3 месяцев.

Ранние проявления СГВ-инфекции у новорожденных

Ранними проявлениями СГВ-инфекции у детей являются респираторный дистресс-синдром, пневмония, менингит, а также симптомы сепсиса, развившиеся в течение первых 24–48 часов после рождения ребенка. Плод

¹ Если отношение шансов превышает 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода, т.е. фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. Отношение шансов, имеющее значение меньше 1, свидетельствует о том, что фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода.

инфицируется СГВ интранатально во время прохождения через родовые пути матери, колонизированные этим микроорганизмом, однако возможно также инфицирование плода через неповрежденные оболочки - интраканикулярно. При аспирации инфицированных околоплодных вод СГВ попадает в легкие новорожденного, что может привести к развитию пневмонии.

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

Выраженность клинических проявлений ранней формы СГВ-инфекции переменчива. У недоношенных детей возможно молниеносное течение заболевания, сопровождающееся септическим шоком, респираторным дистресс-синдромом и летальным исходом, наступающим в течение нескольких часов.

Пневмония сопровождается дыхательной недостаточностью вплоть до персистирующей легочной гипертензии. Нарушения дыхания проявляются уже в первые часы после рождения ребенка.

Начальная стадия менингита нередко остается незамеченной из-за слабой выраженности и переменчивости клинических нарушений, ассоциированных с поражением центральной нервной системы.

Как и при других возбудителях к ранним признакам сепсиса относятся нарушения дыхания (апноэ, постанывания, тахи- и диспноэ) и нарушенная перфузия кожи (сероватая бледность, мраморность), а также тахикардия и артериальная гипотония. Эти клинические признаки сепсиса, однако, неспецифичны, классические реакции острой фазы в крови запаздывают, так что диагноз часто устанавливается довольно поздно. Респираторная недостаточность (синдром одышки и септический шок) часто заставляют проводить интубацию, искусственную вентиляцию легких и гемодинамическую поддержку. Иногда течение молниеносно вплоть до полиорганной недостаточности (отказа многих органов).

Более 80% всех случаев раннего сепсиса, вызванного СГВ, проявляется в первые 24 часа жизни. В 2012 году на совещании экспертов по неонатальному и педиатрическому сепсису (ЕМА) было предложено определять неонатальный сепсис по наличию по меньшей мере двух клинических признаков и не менее двух лабораторных критериев при наличии предполагаемой или доказанной (положительные результаты культурального исследования, микроскопия или ПЦР) инфекции (таблица 2).

Клинические и лабораторные признаки неонатального сепсиса [28]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
<ul style="list-style-type: none"> • Температура ядра более 38,5°C или менее 36,0°C и/или нестабильная температура • <u>Брадикардия</u> (средняя ЧСС менее 10-го возрастного перцентиля² при отсутствии внешних вагусных стимулов, влияния β-адреноблокаторов или врожденных пороков сердца, либо необъяснимая иным образом персистирующая депрессия ЧСС на протяжении 30 минут), или <u>тахикардия</u> (средняя ЧСС на 2 стандартных отклонения выше возрастной нормы при отсутствии внешних стимулов, хронических лекарственных или болевых воздействий, либо необъяснимая иным образом персистирующая тахикардия на протяжении 0,5-4 часов, или нестабильный сердечный ритм) • Снижение диуреза (менее 1 мл/кг/час) • Артериальная гипотензия (среднее АД менее 5-го возрастного перцентиля) • Мраморность кожи • Нарушение периферической перфузии • Кожные и подкожные изменения (петехиальная сыпь, склерема) • Эпизоды апноэ или тахипноэ (средняя ЧД более 2 стандартных отклонений от возрастной нормы, или увеличение потребности в кислороде, или необходимость в респираторной поддержке) • Нарушение питания: непереносимость пищи, плохое сосание, вздутие живота • Неспецифические признаки: раздражительность, летаргия, мышечная гипотония
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ
<ul style="list-style-type: none"> • Число лейкоцитов в периферической крови: < 4000 или > 20 000 • Отношение незрелых нейтрофилов к их общему числу > 0,2 • Число тромбоцитов < 100 000 • С-реактивный белок >15 мг/л или прокальцитонин ≥2 нг/мл • Снижение толерантности к глюкозе, подтвержденное, как минимум, дважды (гипергликемия – уровень глюкозы крови > 10 ммоль/л, или гипогликемия – глюкоза крови < 2,5 ммоль/л) • Метаболический ацидоз: дефицит оснований (BE) <10 ммоль/л или лактат > 2 ммоль/л

Риск неонатального сепсиса возрастает со снижением массы тела при рождении и гестационного возраста. Чем больше незрелость новорожденного, тем чаще СГВ инфекция протекает как тяжелый сепсис. У доношенных

² См. приложения 2 и 3

новорожденных чаще отмечается пневмония с иногда тяжелой дыхательной недостаточностью вплоть до персистирующей легочной гипертензии новорожденного.

Поздняя форма СГВ инфекций чаще протекает в виде менингита, реже протекает с развитием сепсиса, остеомиелита, септического артриты, лимфаденита, эндокардита, а так же может сопровождаться септическим шоком. В клинической картине менингита отмечаются явления эндотоксикоза, лихорадки, летаргии вплоть до комы с тонико-клоническими судорогами. Отмечается напряжение родничков. Течение чаще всего менее фудроянтно, чем при раннем сепсисе, однако неврологические остаточные повреждения чрезвычайно часты.

ДИАГНОСТИКА

Имеются проблемы клинической и лабораторной диагностики СГВ-инфекции, в связи с чем этиологическую расшифровку данного заболевания необходимо проводить комплексно с использованием всех существующих на сегодняшний день методов исследования (бактериология, ПЦР, латекс-тест). «Золотым» стандартом диагностики СГВ-инфекции является культуральный метод с использованием селективных сред (Тодда–Хевитта: бульон с кровью овец с добавлением налидиксовой кислоты и гентамицина).

Диагностика инвазивных форм СГВ (сепсиса, менингита, пневмонии) основывается на выделении возбудителя из крови или ликвора или из других первично стерильных жидкостей организма. Однако диагностика заболевания, основанная только на культурах крови, не отражает истинную частоту встречаемости СГВ-сепсиса. Низкая (70%) чувствительность бактериологического метода исследования в диагностике инвазивных форм СГВ-инфекции у новорожденных детей связана с забором материала на фоне антибактериальной терапии, непостоянством бактериемии, низкой концентрацией возбудителя, небольшим объемом крови для исследования [12]. Так, чувствительность культурального метода при заборе крови на фоне антибактериальной терапии составляет всего 20-30%. Чувствительность бактериологического метода в диагностике СГВ-инфекции можно повысить на 20-30% при использовании селективных хромогенных сред.

Бактериологическое исследование крови при наличии клинических признаков инфекции проводят обязательно. Взятие крови для микробиологического посева производят из вены после двукратной обработки кожи сте-

рильной салфеткой, смоченной кожным антисептиком. Через 1-2 минуты с соблюдением правил асептики забирают кровь в коммерческие педиатрические флаконы для гемокультивирования. Для ряда коммерческих флаконов, благодаря вакуумной аспирации крови, необходимый объем крови поступает во флакон автоматически через иглу-бабочку и переходник. Объем крови для исследования должен составлять 0,1-1 мл.

Серотипирование СГВ проводят иммунологическими методами (иммуноэлектрофорез, иммунопреципитация, иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ, коаггутинация, капиллярная преципитация, агглютинация, латекс-агглютинация).

Из иммунологических методов в рутинной практике чаще используют метод латекс-агглютинации. Часть штаммов СГВ не удается серотипировать, что обусловлено наличием пока неизвестных капсульных антигенов и механизмов, регулирующих их экспрессию.

Метод латекс-агглютинации имеет невысокую чувствительность (70%), поскольку минимально определяемая данным методом концентрация бактерий в спинномозговой жидкости составляет от 10^5 до 5×10^6 бактерий/мл [29].

ПЦР является незаменимым методом верификации инфекционных заболеваний в неонатологической практике [30]. В эпидемиологических целях для типирования штаммов *S.agalactiae* применяют молекулярно-генетические методы (ПЦР, ПЦР с рассеянными затравками, риботипирование, IS-типирование, пульс-электрофорез и др.). Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность (положительная и отрицательная) ПЦР по отношению к культуральному методу в диагностике СГВ-инфекции составляют соответственно 71%, 90%, 61%, 94% [12].

Женщинам, не обследованным в сроке беременности 35–37 недель и поступающим в клинику непосредственно перед родами, рекомендуется экспресс-диагностика (ПЦР или Strep-B-test). Иммунохроматографические полоски Strep B позволяют выявить возбудитель за 5–10 минут.

Внедрение современных методов лабораторной диагностики и программы профилактики СГВ-инфекций позволит добиться стойкого снижения заболеваемости среди новорожденных детей, беременных и родильниц [31].

ИНТРАНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СГВ

Согласно утвержденным 19.02.18 года № 17 Клиническим протоколам по «Медицинскому наблюдению и оказанию медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» все беременные женщины подлежат обследованию, начиная с 35 по 37 неделю гестации, на наличие СГВ во влагалище или прямой кишке, с выделением группы беременных, которые должны получать антибиотикопрофилактику в родах при положительной культуре.

Эффективность антибиотикопрофилактики уже доказана на примере ряда стран. Так, в США частота раннего неонатального сепсиса и менингита, вызываемых СГВ со времен введения национальных правил по интранатальной антибиотикопрофилактике СГВ в 1996 году, снизилась на 67% - с 1,7 до 0,6/1000 живых родов.

В мировой практике применяются 2 альтернативных стратегии **интранатальной профилактики**, одна из которых "основанная на рисках", другая – "основанная на скрининге" [32].

1. Стратегия, основанная на рисках. При стратегии "основанной на рисках" матери в родах получают антибиотики, когда присутствует один или несколько из нижеследующих факторов :

- Предыдущий ребенок с инвазивной СГВ инфекцией,
- Бактериурия при беременности, вызванная СГВ
- Угроза преждевременных родов до завершения 37 недель,
- Высокая плотность бактерий СГВ в урогенитальном тракте матери ко времени родоразрешения,
- Промежуток времени от разрыва плодных оболочек и родоразрешением превышает или равен 18 часам,
- Лихорадка в родах $>38^{\circ}\text{C}$.

2. Стратегия, основанная на проведении скрининга. В основе стратегии, основанной на проведении скрининга, лежит бактериальная культура ректо-вагинального мазка беременной, взятого в промежутке между 35 и 37 неделями беременности. При выделении СГВ рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики в родах. Независимо от результата скрининга **антибиотики назначаются, если имеется один из 3 основных факторов риска :**

- Предыдущий ребенок с инвазивной СГВ инфекцией,
- Бактериурия, вызванная СГВ,
- Угроза преждевременных родов до 37 недели беременности.

В последнем случае в профилактике нет необходимости, если негативная на СГВ культура получена в промежутке с 35 по 37 неделю беременности.

Согласно рекомендациям Американской Ассоциации реаниматологов от 2012 года **антибиотикопрофилактика (пенициллин, ампициллин или цефазолин) материнской СГВ, основанная на культуре, является соответствующей, если лечение проведено в течение 4 часов до родов.**

Дозировки пенициллина **2,5–3 млн ЕД каждые 4 часа** или ампициллина **1 г каждые 4 часа**, используемые в родах, нацелены на быстрое достижение соответствующей концентрации их в амниотической жидкости, избегая потенциально нейротоксического уровня в крови матери и плода [33]. Антибиотикотерапия, проведенная во время беременности или интранатально, не всегда ликвидирует СГВ из этих мест.

У СГВ-колонизированных женщин, которые родоразрешаются путем кесарева сечения без признаков повреждения амниотических оболочек, антибиотикопрофилактика может не проводиться.

Антибиотикопрофилактика проводится пенициллином каждые 4 часа вплоть до родов или ампициллином. При непереносимости пенициллина можно рассматривать клиндамицин (проходящий через плаценту) или эритромицин (плохо проходящий через плаценту).

Профилактическое назначение антибиотиков еще до начала потужной деятельности и/или вскрытия плодных оболочек у беременных с колонизацией СГВ не показало себя эффективным, так как у 70% пролеченных женщин ко времени родов вновь происходит колонизация СГВ.

Хориоамнионит у матери является важным фактором риска раннего начала СГВ-инфекции у новорожденных и может отражать риск внутриутробного инфицирования [34, 35]. В этом случае отказ от назначения антибиотиков в родах может привести к возникновению лихорадки и последующему развитию неонатального сепсиса [36].

Несмотря на успехи материнской антибиотикопрофилактики, продолжается бурная дискуссия о лучшем профилактическом методе и средних и отдаленных рисках относительно широко распространенного применения антибиотиков.

В актуальном ретроспективном исследовании, проведенном в США, удалось показать, что "базирующийся на скрининге" метод профилактики, как

представляется, имеет явные преимущества по сравнению со стратегией "базирующей на рисках" (относительный риск 0,46, 95% конфиденциальный интервал 0,36-0,6) [12].

При обсуждении интранатальной профилактики **актуальными представляются следующие вопросы:**

До сих пор однозначно не доказано, приводит ли профилактика действительно к снижению частоты неонатального СГВ-сепсиса, что а priori вполне вероятно, или же в большей степени снижает число случаев, подтверждаемых положительными культурами крови. Это известная проблема, так как имеется большое количество клинических случаев сепсиса, при которых культура крови остается стерильной.

Другой открытый вопрос касается предупреждения СГВ-индуцируемых преждевременных родов. В анализе крупной когорты из 13.646 беременных женщин удалось показать, что высокая плотность заселения СГВ на 23-26 неделях беременности ассоциирует с высоким риском преждевременных родов [12]. Проблема преждевременных родов, также как и частоты late-onset сепсиса, существующими рекомендациями по профилактике СГВ-инфекции не затрагивается.

Кроме того, были высказаны опасения, что широко распространенное применение антибиотиков повышает вероятность развития аллергических реакций, антибиотико-индуцированного псевдомембранозного колита, резистентности. Во многих исследованиях дородовая антибиотикопрофилактика вызывает увеличение частоты развития случаев неонатального сепсиса, особенно у недоношенных, вызываемого резистентной *Escherichia coli*.

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Детям, рожденным инфицированными матерями, проводят бактериологическое исследование смывов из наружного слухового канала, слизистой зева, пупочной культы, паховых складок, а также мекония.

Встает вопрос: следует ли детям с положительными результатами бактериологического обследования на СГВ проводить антибиотикопрофилактику?

По мнению немецких ученых (Bernert R. И соавт.) [12], у колонизированных новорожденных **без клинических симптомов** антибиотикопрофилактика с целью предупреждения развития инвазивной инфекции **нецелесо-**

образна. Профилактическое назначение антибиотиков асимптоматичным детям (в том числе недоношенным), относящимся к группе риска по развитию СГВ-инфекции, также не показано, поскольку это не снижает риск заболевания и смерти по сравнению с детьми, получающими селективную антибиотикотерапию при выделении возбудителя [37]. Следует отметить, что превентивное назначение антибиотиков матери не влияет на риск развития СГВ-менингита с поздним дебютом.

Важным аспектом ранней исходной профилактики СГВ-инфекции является **решение вопроса о назначении антибиотиков недоношенным и симптоматическим новорожденным после родов.**

Бессимптомные новорожденные со сроком гестации 35 недель и более, чьи матери получили антибиотикопрофилактику за 4 часа до рождения, могут наблюдаться в течение 48 часов, и антибиотики не получают.

Если антибиотики были даны матери менее, чем за 4 часа до родов, их новорожденные должны быть подвергнуты ограниченной оценке с анализом крови и гемокультурой и последующим наблюдением их в течение 48 часов.

Новорожденным с признаками сепсиса необходимо провести полное диагностическое обследование и назначить антибактериальную терапию до получения результатов обследования.

Обследование должно включать бактериологический посев крови, общий клинический анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов, рентгенографию органов грудной клетки при наличии любых признаков респираторных нарушений, спинномозговую пункцию, если состояние новорожденного достаточно стабильное для того, чтобы перенести эту процедуру.

Терапия младенца должна включать антибактериальные средства, активные против СГВ (в том числе ампициллин внутривенно) и других бактерий, которые могли быть причинами сепсиса.

Здоровые новорожденные от матерей с подозрением на хориоамнионит, должны подвергнуться ограниченному обследованию и им назначается антибактериальная терапия до получения результатов посева: бактериологический посев крови и общий клинический анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов. Необходимости в рентгенографии органов грудной клетки или проведении спинномозговой пункции нет. Информация акушеров о подозрении на хориоамнионит является важной для определения тактики неонатального лечения.

Здоровые младенцы, рожденные матерями с наличием показаний на проведение профилактики СГВ-инфекции, и получавшие ее не в соответствии с предусмотренными рекомендациями, или вообще не получавшие ее, а также, если здоровый младенец родился у женщины со сроком бере-

менности ≤ 37 недель и 0 дней, и безводным периодом < 18 часов, должны быть обследованы в течение ≥ 48 часов. **Обследование** должно включать бактериологический посев крови и общий клинический анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов.

СГВ сохраняет высокую чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам.

Лечение СГВ-инфекции у новорожденных проводится пенициллином или ампициллином, в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, нетилимидин, амикацин). Зарегистрированное в РФ лекарственное средство «амписульбин» представляет собой комбинацию бета-лактаминового ингибитора — сульбактама и бактерицидного бета-лактаминового антибиотика — ампициллина. Новорожденным в 1-ю неделю жизни (особенно недоношенным) амписульбин, как правило, назначают в дозе 75 мг/кг/сут (что соответствует 25 мг/кг/сут сульбактама и 50 мг/кг/сут ампициллина) в разделенных дозах каждые 12 ч.

У новорожденных в возрасте старше 1 недели и детей младше 1 года суточная доза лекарственного средства составляет 150 мг/кг/сут (что соответствует 50 мг/кг/сут сульбактама и 100 мг/кг/сут ампициллина) и должна быть применена в разделенных дозах с интервалом 12 ч. Курс лечения - 5-14 дней (при необходимости может быть продлен). Амписульбин фармацевтически несовместим с антибиотиками группы аминогликозидов, с продуктами крови или белковыми гидролизатами. В тех случаях, когда он и аминогликозиды назначаются совместно, вводить их следует в разные участки тела и с разницей во времени между инъекциями не менее 1 ч.

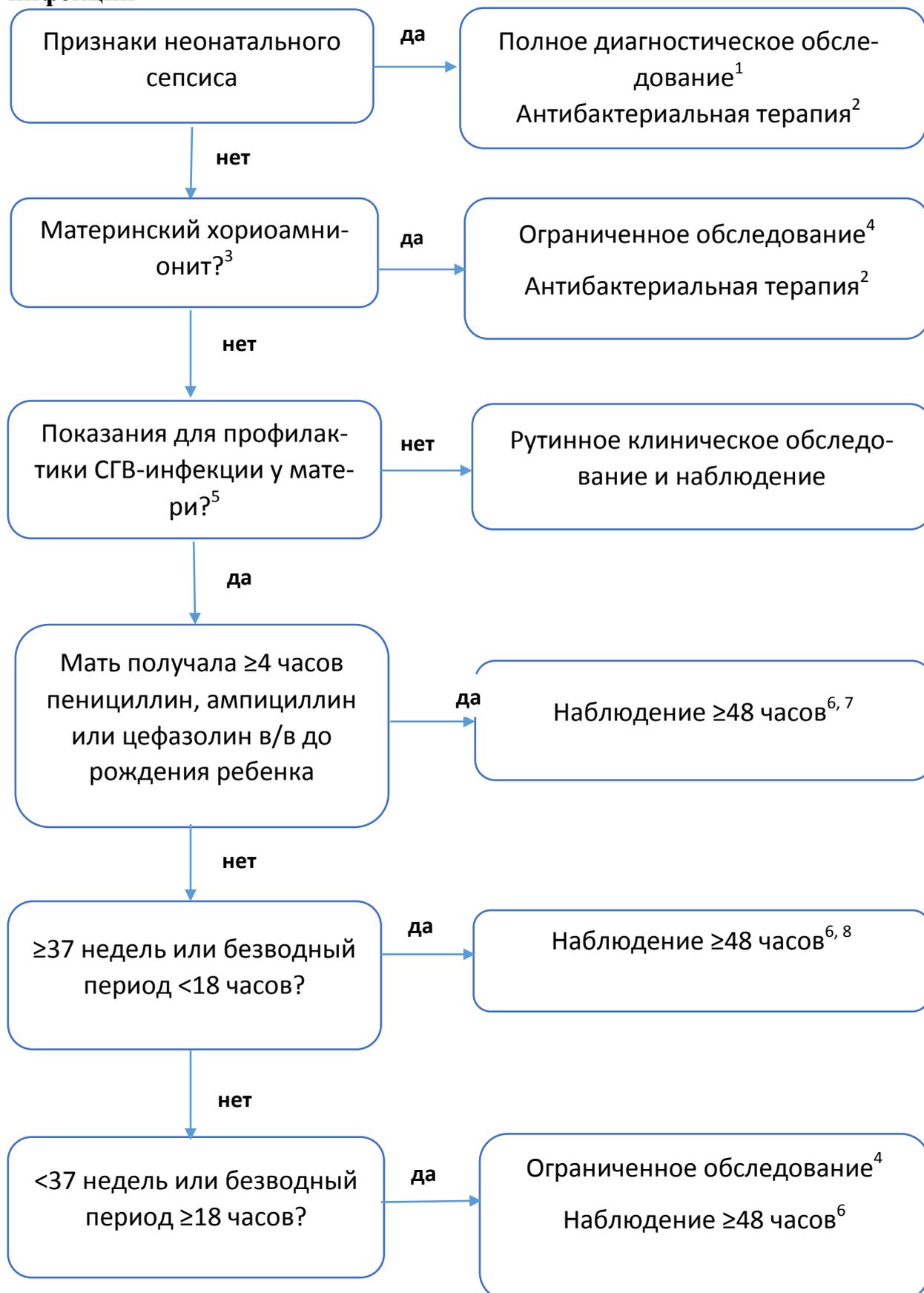
Цефалоспорины могут применяться, но они не обладают никакими преимуществами в сравнении с пенициллином или ампициллином.

При инвазивных СГВ-инфекциях продолжительность монотерапии составляет не менее 10 суток, при СГВ-неосложненных менингитах - не менее 14 суток, при СГВ-артритах и остеомиелитах - 3–4 недели, при СГВ-эндокартите и СГВ-вентрикулите - не менее 4 недель. Лечение менингита должно продолжаться еще в течение 14 дней после санации ликвора в связи с возможностью рецидивов.

Тактика действий врача-неонатолога при выявлении признаков СГВ инфекции представлена в приложении 1.

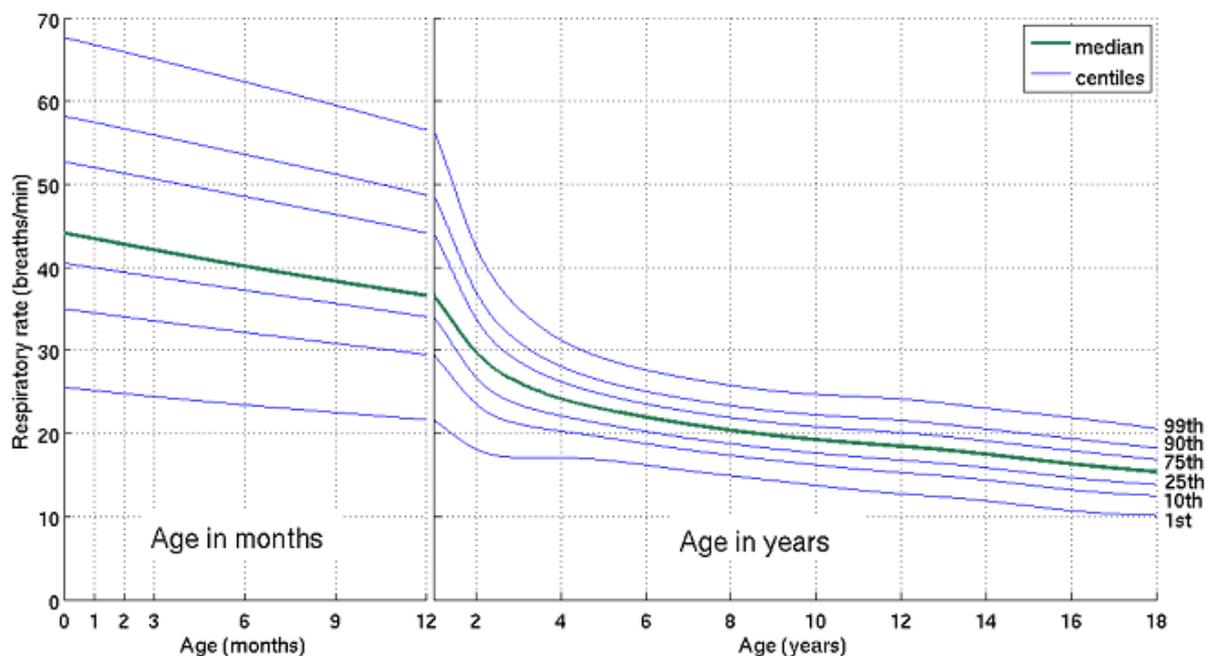
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Алгоритм действий при выявлении признаков СГВ-инфекции

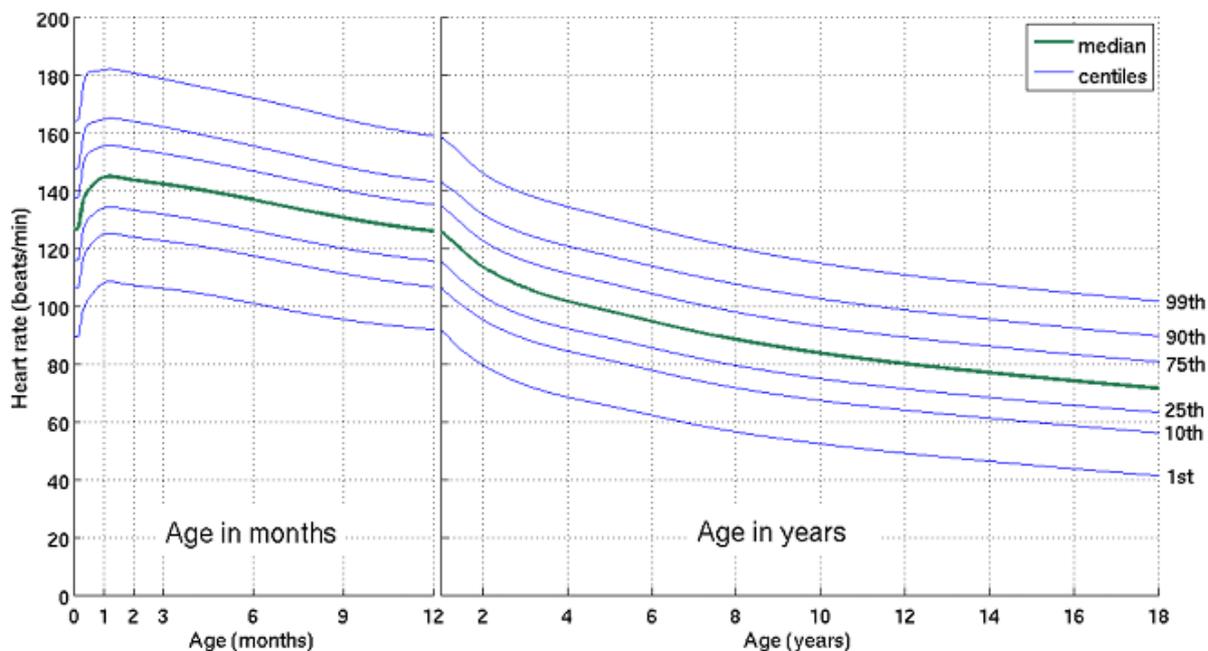


1. Посев крови на стерильность, развернутый общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки и спинномозговую пункцию (если пациент достаточно стабилен для того, чтобы перенести эту процедуру при подозрении на сепсис).
2. Антибактериальная терапия направлена на наиболее распространенные случаи неонатального сепсиса, включая внутривенное введение ампициллина против СГВ и некоторых других микроорганизмов (включая кишечную палочку и другие грамотрицательные возбудители). Также необходимо учитывать особенности больничной антибактериальной устойчивости.
3. Консультация с акушерами-гинекологами для клинического определения хориоамнионита.
4. Ограниченное обследование включает в себя бактериологическое исследование крови (при рождении) и общий анализ крови (при рождении и(или) на 6-12 часу жизни).
5. Смотрите показания для интранатальной профилактики СГВ.
6. Если признаки сепсиса развиваются, необходимо провести полное диагностическое обследование и начать антибактериальную терапию.
7. При ≥ 37 недель беременности наблюдение может проводиться на дому после 24 часов при условии соблюдения всех критериев выписки, т.е. при доступности медицинской помощи, при наличии человека, который способен в полной мере соблюдать все инструкции по домашнему наблюдению. В случае, если любое из этих условий не соблюдаются, младенец должен наблюдаться в больнице, по меньшей мере, в течение 48 часов и до тех пор, пока критерии выписки не будут соблюдены.
8. Некоторые медицинские эксперты рекомендуют проведение общего анализа крови с дифференциацией эритроцитов и тромбоцитов в возрасте 6-12 часов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Центильная шкала частоты дыхания у здоровых детей от рождения до 18 лет (Fleming et al, Lancet, 2011, March 19; 377)



Приложение 3. Центильная шкала частоты сердечных сокращений у здоровых детей от рождения до 18 лет (Fleming et al, Lancet, 2011, March 19; 377)



ЛИТЕРАТУРА:

1. Apgar B. S., Greenberg G., Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. B // *Am Fam Physician*. 2005; 71 (5): 903–910.
2. Luck S., Tornø M., d'Agapeyeff K., Pitt A., Heath P., Breathnach A., Russell A. B. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease // *Lancet*. 2003; 361: 1953–1954.
3. Boyer K.M., Gotoff S.P. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother*. 1985; 35: 267-80.
4. World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977; 56(3): 247-53.
5. Анкирская А.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Мелкумян А.Р., Чубаров В.В., Калакуцкая А.Н. Дискуссионные вопросы профилактики внутриутробных инфекций, вызванных стрептококками группы В: какую стратегию выбираем? *Акушерство и гинекология*. 2015; 7: 9-14
6. Yow MD , Mason EO and Leeds LJ, et al.: Ampicilin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA*.241:1979;1245-1247
7. Boyer KM and Gotoff SP : Prevention of early – onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemopropylaxis. *N ENGL J MED*. 314 :1986; 1665- 1669.
8. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59: 1–36.
9. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada clinical practice guideline, No. 149, 2004 (revised 2013). *J Soc Obstet Gynaecol Can*; 26: 826-32.
10. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. NHS, Royal Colledge of the Obstetricians & Hynecologists, Green-top Guideline No. 36, 2012.
11. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection Revised guidelines of the Swiss Society of Neonatology in collaboration with the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland (PIGS): modified version based on a previous publication in the *Journal of the Swiss Society of Paediatrics*. *Swiss Medical Weekly*, 2013; 143.
12. R. Berner Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken In der Neonatal periode// *Monatsschr Kinder-heild* 2003. 151 : 373-383.
13. Nandyal R. R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods // *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008; 22 (3): 230–237.

14. Phares C.R., Lynfield R., Farley M.M. et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. // *JAMA*. 2008; 299(17): 2056-65.
15. Shimoni Z., Ben David M., Niven M.J. Postpartum group B streptococcal tricuspid valve endocarditis. // *Isr Med Assoc J*. 2006; 8(12): 883-4.
16. Strasberg G.D. Postpartum group B streptococcal endocarditis associated with mitral valve prolapse. // *Obstet Gynecol*. 1987; 70 (3 Pt 2): 485-7.
17. Yancey M.K., Duff P., Clark P. et al. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization.// *Obstet Gynecol*.1994; 84(5):816-9.
18. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis.// *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
19. Schuchat A., Zywicki S. S., Dinsmoor M. J. et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study // *Pediatrics*. 2000; 105: 21–26.
20. Davies H.D., Raj S., Adair C. et al. Population based active surveillance for group B streptococcal infection in Alberta, Canada: implication for vaccine formulation. // *Pediatric. Infect. Dis*. 2001; .20 (9), 879-89.
21. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.; 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: 1-36.
22. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59: 1–36.
23. National Institutes of Health. Summary of the workshop on perinatal infections due to group B Streptococcus.// *J Infect Dis*. 1977; 136(1): 137-52.
24. Eschenbach D.A. Specific Bacterial Infections: Group B Srteptococcus //The Global Library Women’s Medicine (ISSN: 1756-2228). 2011.
25. Jordan H.T., Farley M.M., Craig A. et al. Revising the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. // *Pediat. Infect. Dis. J*.2008; 27: 1057-64.
26. Locksmith G.J., Clark P., Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. // *Am.J. Obstet.Gynecol*. 1999; 180: 416-22.
27. Carol Elaine Adair, Laura Kowalsky, Harvey Quon, Doreen Ma, Jayson Stoffman, Allison McGeer, Sheila Robertson, Melissa Mucenski, H. Dele Davies. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case–control study.// *JAMC* 2003; 169 (3):198-203.
28. Aline Fuchs, Julia Bielicki, Shrey Mathur, Mike Sharland, Johannes N. Van Den Anker. Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: Evidence Update., 2016.

29. Платонов А. Е., Шипулин Г. А., Тютюнник Е. Н., Платонова О. В. Генодиагностика бактериальных менингитов и генотипирование их возбудителей: пособие для врачей. М., 2001. 29 с.
30. Садова Н. В., Заплатников А. Л., Шипулина О. Ю. и др. Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В // РМЖ. 2010, № 1, с. 25–
31. Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы В. Клинические рекомендации. Москва 2017.
32. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR. 2002; 51: RR-11.
33. Heinemann J., Gillen G., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review.// Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199: 177–87.
34. *Pacifici G. M.* Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review.// Int. J. Clin. Pharm. Ther. 2006; 44: 57–63.
35. Tuppurainen N., Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. //Obstet. Gynecol. 1989; 73: 583–7.
36. Tang P., Ng P., Lum M. et al. Use of the Vitek-1 and Vitek-2 systems for detection of constitutive and inducible macrolide resistance in group B streptococci.// J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (5): 2282–4.
37. Ungerer R. L. S., Lincetto O., McGuire W. et al., Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010.

Учебное издание

Крастелёва Ирина Михайловна

Стрептококк группы В у новорожденных

Учебно–методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 26.12. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,24. Тираж 200 экз. Заказ 17.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

Стрептококк группы В у новорожденных

Минск 2019

ТИР 200