

На правах рукописи



ОГАНЯН
Кристина Альбертовна

**ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ КОЛОНИЗАЦИИ
МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН СТРЕПТОКОККАМИ
ГРУППЫ В И D**

14.00 01 – Акушерство и гинекология

03 00 07 – Микробиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Санкт -Петербург – 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении Научно-Исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Российской академии медицинских наук

Научные руководители:

академик РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинский наук,
профессор

Айламазян Эдуард Карпович

доктор медицинский наук,
профессор

Савичева Алевтина Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинский наук,
профессор

Новиков Борис Николаевич

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинский наук,
профессор

Ценева Галина Яковлевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Защита состоится «10» июня 2008г в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 001.021 01 при ГУНИИ акушерства и гинекологии им Д О Отта РАМН (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, дом 3). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУНИИ акушерства и гинекологии им Д О Отта РАМН

Автореферат разослан « _____ » _____ 2008г

**Ученый секретарь
диссертационного совета:**
доктор медицинских наук,
профессор

Константинова Наталья Николаевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Среди микроорганизмов, которые вызывают тяжелые поражения внутриутробного плода, особое место занимают стрептококки, входящие в серологическую группу В (СГВ) [Allardice J G, 1982; Baker C.J, 2001]. Имеются ограниченные данные о возможной роли стрептококков других серологических групп в акушерских и гинекологических заболеваниях и в поражениях внутриутробного плода и новорожденного ребенка.

Наиболее хорошо изучена роль СГВ, которые во всем мире признаны самыми частыми возбудителями тяжелой, часто смертельной инфекции плода и новорожденного ребенка [Edwards M S 2001, Berner R, 2003] Представители других серологических групп стрептококков (С, D, G и др) в качестве этиологических агентов заболеваний у беременных, плодов и новорожденных детей изучены мало, имеются лишь описания отдельных наблюдений

СГВ известны как микроорганизмы – комменсалы, населяющие мочеполовые органы и прямую кишку, и не вызывающие патологического процесса, т.е. они колонизируют эти полости без развития инфекционного процесса Частота колонизации мочеполового тракта СГВ различна в разных регионах мира и колеблется в пределах 10-40% [Regan J.A , 1991; Schuchat A., 2000, Veitune P E , 2005]. Передача СГВ новорожденным детям происходит в 40-75% случаев, при этом в большинстве случаев имеет место колонизация кожи, слизистых оболочек новорожденных без развития инфекционного процесса, т.е. дети остаются здоровыми [Antony В F, 1979; Зацюрская С Л, 1993, Baker C J, 2004] Однако в ряде случаев передача СГВ плоду происходит внутриутробно при интактных плодных оболочках, по-видимому, интраканаликулярно В таких случаях инфекционный процесс может стать причиной ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, мертворождений, нарушений плацентации, вторичной плацентарной недостаточности. Стрептококки могут стать причиной хориоамнионита,

плацентита, задержке развития плода [Анكيرская А.С , 1984; Moller M., 1984; Daugaard H.O , 1988, Katz V., 1988; Mattoras R., 1989; MacDonald H., 1989]

Основные сведения о бессимптомной колонизации мочеполового тракта беременных стрептококками и последствиях такой колонизации получены на модели стрептококка группы В. Сведения о роли стрептококков других серологических групп явно недостаточны, и требуется проведение более детальных исследований по изучению их роли в развитии той или иной патологии у беременных.

Остается мало изученным, почему у одних беременных женщин стрептококки бессимптомно колонизируют мочеполовые органы, а у других вызывают тяжелые, иногда смертельные заболевания плода и новорожденного, почему не у всех женщин происходит передача стрептококка плоду и не во всех случаях имеет место колонизация покровов тела новорожденного стрептококками, полученными от матери, и лишь часть колонизированных детей заболевает.

Были попытки связать такие различия в патогенных свойствах стрептококков с разными антигенными серотипами, а в последние годы – с наличием у СГВ особых белков, кодируемых отдельными генами, в частности, генами семейства *sspB*, которые, возможно, играют важную роль в развитии инфекционного процесса. Эти гены СГВ в России активно изучаются А А Тотоляном и А Н Суворовым. Клиническая значимость наличия этих генов у СГВ, выделенных из мочеполового тракта беременных женщин и с поверхности кожи и слизистых новорожденных детей, еще не изучена

Цель исследования: изучить течение и исход беременности для матери, плода и новорожденного ребенка при колонизации мочеполовых путей беременных женщин стрептококками группы В и D и установить клиническую значимость генов патогенности СГВ.

Задачи исследования

- 1 Установить частоту колонизации мочеполовых путей беременных женщин стрептококками группы В и D при разной акушерской патологии.
- 2 Изучить течение и исход беременности для матери и плода при колонизации мочеполовых путей беременных женщин стрептококками группы В и D
- 3 Определить клиническую значимость колонизации стрептококками группы В и D новорожденных детей.
4. Определить частоту выявления генов потенциальных адгезинов *sspB* семейства у стрептококков группы В, выделенных из клинических материалов у беременных женщин и новорожденных детей
5. Изучить особенности течения и исходов беременности для матери и плода, а также состояние новорожденных детей при наличии генов потенциальных адгезинов (*sspB1* и *sspB2*) у СГВ, выделенных из клинических материалов.
- 6 Оценить эффективность антибиотикопрофилактики при колонизации мочеполовых путей беременных женщин стрептококками разных групп.

Научная новизна и теоретическое значение

Установлена частота колонизации мочеполовых путей беременных женщин СГВ и СГD и впервые проведено их сопоставление. Изучены особенности течения и исхода беременности у женщин, мочеполовой тракт которых колонизирован СГВ и СГD. Установлено, что при колонизации беременных женщин СГВ, чаще, чем при колонизации СГD имеют место гипоксия плода, асфиксия новорожденных, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность. Внутриутробная инфекция развивается у новорожденных детей, колонизированных СГВ, чаще, чем при колонизации СГD.

Впервые изучена распространенность генов потенциальных адгезинов *sspB* семейства у СГВ, выделенных у беременных женщин, родильниц и

новорожденных детей. Доказано, что наличие у штаммов СГВ генов потенциальных адгезинов, в особенности *sspB2*, представляет значительную опасность, особенно для плода и новорожденного, приводит к плацентарной недостаточности, инфицированию плаценты, гипотрофии плода, асфиксии новорожденных, заболеваемости и перинатальной смертности, а также к преждевременным родам.

Антибиотикопрофилактика при колонизации мочеполовых путей беременных женщин СГВ и СГD, проводимая в III триместре беременности, значительно снижает уровень колонизации новорожденных, а также возникновение у них стрептококковых заболеваний.

Практическая значимость

Доказано, что СГВ в большей степени, чем СГD, оказывают отрицательное влияние на течение беременности (преждевременные роды, неразвивающаяся беременность) и ее исход для плода и новорожденного ребенка (гипотрофия плода, асфиксия новорожденных, развитие ВУИ) Показана необходимость внедрения скрининга беременных женщин на СГВ в женских консультациях, а также назначения антибиотиков в III триместре с целью профилактики развития возможных осложнений беременности и состояния новорожденных

Доказано наличие генов вирулентности *sspB1* и *sspB2* у СГВ, выделенных у новорожденных детей с ВУИ, что служит прогнозом тяжелого течения заболевания Своевременная антибиотикопрофилактика СГВ инфекции у новорожденных, а также выявление генов потенциальных адгезинов у СГВ, выделенных как у матери, так и у новорожденного, позволит снизить заболеваемость и перинатальные потери

Положения, выносимые на защиту

- 1 Колонизация мочеполовых путей беременных СГВ приводит к более высокой частоте осложнений беременности и родов, чем колонизация СГD.

2. Наличие генов потенциальных адгезинов (в основном *sspB2*) характеризует штаммы стрептококков группы В, обладающие повышенной вирулентностью. При наличии гена *sspB2* у штаммов СГВ, выделенных из мочеполовых путей женщин, беременность чаще протекает с плацентарной недостаточностью, гипотрофией и хронической гипоксией плода и заканчивается преждевременными родами. Наличие этого гена у СГВ, определяет развитие внутриутробной инфекции у новорожденных, нередко с летальным исходом. При отсутствии этих генов у СГВ, выделенных у беременных и новорожденных детей, развитие осложнений существенно реже.
3. Стрептококки группы D не играют значимой роли в развитии осложнений беременности, родов и в возникновении заболеваний у плода и новорожденных.
4. Антибиотикопрофилактика СГВ инфекции в III триместре беременности значительно снижает частоту осложнений как у беременных женщин, так и у новорожденных.

Апробация работы и личный вклад автора

Материалы диссертации представлены на Юбилейной научной конференции молодых ученых Северо-Западного региона, посвященной 60-летию РАМН «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2004); на X Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 1000-летию Казани и 60-летию Победы в Великой Отечественной войне «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2005 г.), на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, 2005г.), на III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» (Петрозаводск, 2005г.), на Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина» (Санкт-Петербург, 2005г.), на XVI международном Ленсфилдском

симпозиуме по стрептококкам и стрептококковым заболеваниям [Palm Cove, Australia, 2005 г.].

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений патологии беременности, лаборатории микробиологии ГУНИИАГ им. Д.О. Отта РАМН.

Клиническое наблюдение, подбор беременных, взятие материалов для исследования и статистическая обработка полученных результатов проведены автором самостоятельно. Микробиологические исследования проведены в лаборатории микробиологии ГУНИИАГ им. Д.О. Отта РАМН совместно с к.м.н С. Л. Зацюрской (руководитель – д.м.н., профессор А. М. Савичева). Патоморфологические исследования проведены в лаборатории патоморфологии и патологоанатомическом отделении ГУНИИАГ им. Д.О. Отта РАМН (руководитель – д.м.н., профессор И. М. Кветной). Молекулярно - генетические исследования стрептококков группы В проводились в отделе молекулярной микробиологии ГУНИИЭМ РАМН совместно с д.м.н профессором А. Н. Суворовым (руководитель – академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор А. А. Тотолян).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами и 10 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов и предложений для внедрения в практику. Список литературы включает 27 отечественных и 205 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

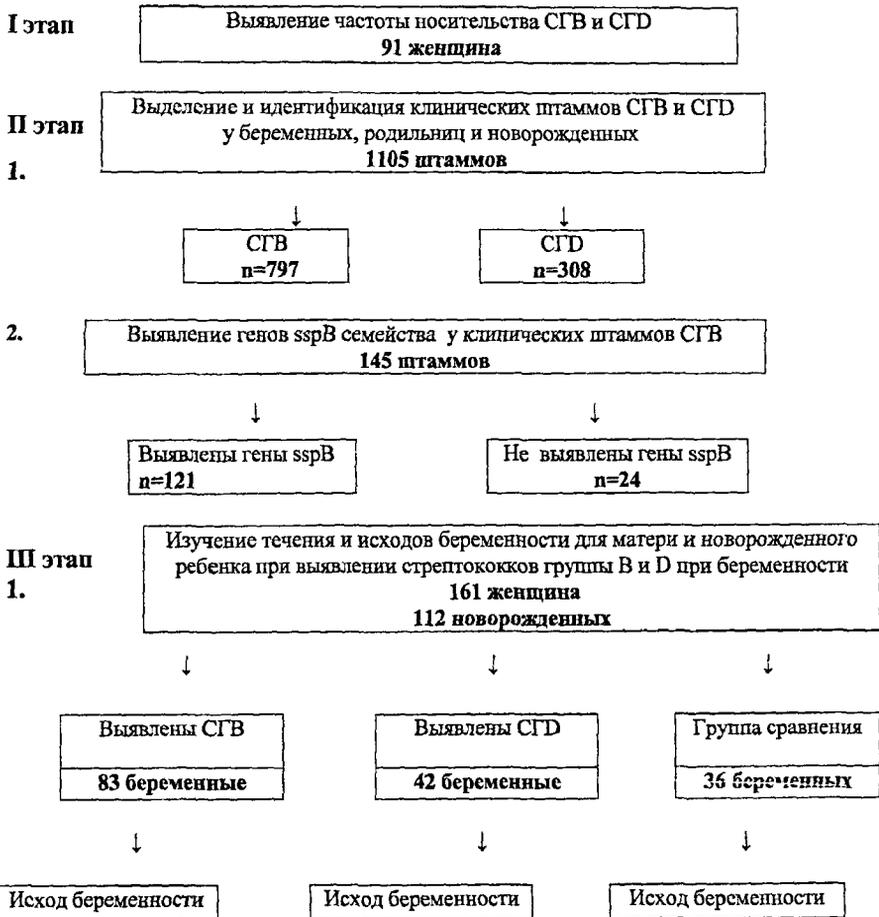
Материалы и методы

Данная работа выполнена в отделении физиологии и патологии беременности и в лаборатории микробиологии ГУНИИАГ им ДО Отга РАМН

Этапы обследования женщин и новорожденных детей, также количество проведенных исследований представлены в таблице 1

Таблица 1

Этапы обследования женщин и новорожденных детей, а также исследования клинических материалов



| |
|-------------------|
| изучен у |
| 54 женщины |

| |
|----------------------|
| изучен у |
| 30 беременных |

| |
|----------------------|
| изучен у |
| 25 беременных |

2.

| |
|--|
| Изучение состояния новорожденных детей, колонизированных СГВ 32 новорожденных (2 двойни)+ 1 антенатально погибший плод |
|--|



| |
|---|
| Ретроспективно изучено течения и исходов беременности у матерей этих детей 31 женщина |
|---|

IV этап

1.

| |
|---|
| Изучение течения и исходов беременности для матери и новорожденного ребенка при выявлении стрептококков группы В, содержащие гены sspB семейства 33 женщины |
|---|



| |
|------------------------------|
| Исход беременности, изучен у |
| 20 женщин |

2.

| |
|---|
| Изучение состояния новорожденных детей, колонизированных СГВ, содержащих гены семейства sspB 37 новорожденных (2 двойни)+1 антенатально погибший плод |
|---|



| |
|--|
| Изучение течения и исходов беременности у матерей этих детей 36 женщин |
|--|

V этап

| |
|--|
| Изучение перинатальных исходов у женщин, получавших и не получавших антибактериальную терапию 35 беременных женщин |
|--|

Материалами для исследования служили первая порция свободно выпущенной мочи и вагинальный секрет беременных. У новорожденных детей исследовали меконий, отделяемое задней стенки глотки, полости носа, мазки с поверхности кожи вокруг пуповинного остатка, из наружного слухового прохода, паховых и подмышечных складок. Были исследованы секционные материалы от 2 постнатально умерших детей, одного антенатально погибшего плода и абортные материалы от четырех женщин.

Патоморфологическое исследование проводилось в лаборатории патоморфологии ГУ НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН (руководитель – д м н , профессор И М Кветной)

Генетическое исследование стрептококков проводилось на базе лаборатории молекулярной биологии и генетики микроорганизмов в ГУ НИИЭМ РАМН совместно с д м н. профессором А Н Суворовым (руководитель – академик РАМН, з д н РФ, д м н , профессор А А. Тоголян).

Для выделения стрептококков использовались следующие питательные среды Columbia агар и бульон для выделения стрептококков (HiMedia, Индия). Плотные питательные среды обогащали 5% дефибринированной донорской крови Все выделенные штаммы стрептококков проверялись с помощью CAMP-теста [Christae R et al , 1944] Идентификация стрептококков до вида проводилась в автоматическом анализаторе mini-Api (BioMerieux, Франция) Групповую принадлежность стрептококков определяли в реакции ко-агглютинации (Аква-Паст, Санкт-Петербург).

ДНК *Streptococcus agalactiae* выделяли фенол-хлороформным методом по Maniatis T. Для выявления генов семейства *sspB* применяли метод ПЦР с электрофоретической детекцией результатов В качестве положительного контроля на наличие генов *sspB2* использовался штамм 090R. Для подтверждения результатов ПЦР проводили ДНК гибридизацию с зондами, полученными на основе ПЦР продуктов контрольной ДНК стрептококков группы В, меченных дигоксигенином (Roche, США) Учитывая возможное наличие гетерогенности отдельных областей генов *sspB1* и *sspB2*, для получения объективной картины ПЦР были использованы 2 пары праймеров, соответствующих гену *sspB1*, и три пары праймеров, соответствующих гену *sspB2*.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA 6.0. Достоверность различия двух величин определяли с помощью вычисления критерия

Стьюдента. Критерий достоверности различий считали при вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стрептококки группы В и D в мочеполовом тракте беременных женщин

Одной из задач исследования явилось установление присутствия стрептококков группы В и D в мочеполовом тракте беременных женщин. Обследована 91 беременная, 12 из которых (13,2%) находились в первом триместре беременности, 11 (12,1%) – во втором, 68 (74,7%) – в третьем. Для рандомизации исследования методом случайной выборки была обследована каждая вторая беременная, поступившая в среду в отделение физиологии и патологии беременности. При таком скрининговом обследовании частота выявления СГВ у беременных женщин составила $13,2 \pm 3,5\%$, СГD – $27,5 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$). СГВ из мочи были выделены в 10 ($11,0 \pm 3,3\%$) образцах, одновременно из мочи и вагинального секрета – в 2 ($2,2 \pm 1,5\%$), ($p < 0,05$). СГD из мочи были выделены в 14 ($15,4 \pm 3,8\%$) случаях, из вагинального секрета – в 6 ($6,6 \pm 2,6\%$) и одновременно из вагинального секрета и мочи – в 5 ($5,5 \pm 2,4\%$), ($p < 0,05$), т.е. как СГВ, так и СГD, достоверно чаще присутствовали в моче. Именно поэтому исследование мочи для выявления СГВ и СГD необходимо производить в первую очередь.

Среди 37 беременных с угрозой невынашивания беременности стрептококки группы В из вагинального секрета и мочи были выделены в $18,9 \pm 6,4\%$ случаев, стрептококки группы D – в $27,0 \pm 7,3\%$ случаев ($p > 0,05$). У 7 беременных с хроническим пиелонефритом стрептококки группы В выделены в $14,3 \pm 13,2\%$, стрептококки группы D – в $71,4 \pm 17,1\%$ случаев, $p < 0,05$. Таким образом, при хроническом пиелонефрите достоверно чаще, чем СГВ, из мочи выделялись СГD ($p < 0,05$).

Роль стрептококков группы В и D в перинатальной патологии

Течение беременности и перинатальные исходы были проанализированы у 161 женщины, разделенных на 2 группы. Основная группа составила 125

женщин, колонизированных СГВ или СГД. Эти женщины были разделены на 2 подгруппы колонизированных СГВ (83 человек), либо колонизированных СГД (42 человек). Группу сравнения составили 36 беременных женщин, не колонизированных ни СГВ, ни СГД.

Угроза невынашивания беременности у женщин, колонизированных СГВ, имела место у 44 (53,0±5,5%), у колонизированных СГД в 11 случаях (26,2±6,8%), в группе сравнения – в 6 случаях (16,7±6,2%), различия статистически значимы, $p < 0,05$. Гипотрофия плода также чаще выявлена у беременных, колонизированных СГВ (13,3±3,7%), чем у женщин из группы сравнения (2,8±2,7%), $p < 0,05$ (таблица 2)

Таблица 2

Характер и частота осложнений течения беременности при колонизации мочеполовых путей женщин стрептококками группы В или D

| Характер осложнений | Основная группа | | | | Группа сравнения n=36 | | Всего n=161 | |
|--|-------------------|------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|----------------|----------|
| | Вид стрептококков | | | | | | | |
| | СГВ n=83 | | СГД n=42 | | | | | |
| | 1 | | 2 | | 3 | | | |
| | п | M±m % | п | M±m % | п | M±m % | п | M±m % |
| Гестоз беременных | 34 | 41,0±5,4 | 18 | 42,9±7,6 | 14 | 38,9±8,1 | 66 | 41,0±3,9 |
| Угроза невынашивания беременности | 44 | 53,0±5,5 * ** | 11 | 26,2±6,8 | 6 | 16,7±6,2 | 61 | 37,9±3,8 |
| Многоводие | 3 | 3,6±2,0 | 1 | 2,4±2,4 | 4 | 11,1±5,2 | 8 | 5,0±1,7 |
| Маловодие | 1 | 1,2±1,2 | 2 | 4,8±3,3 | 2 | 5,6±3,8 | 5 | 3,1±1,4 |
| Хроническая плацентарная недостаточность | 11 | 13,3±3,7 | 5 | 11,9±5,0 | 3 | 8,3±4,6 | 18 | 11,2±2,5 |
| Гипотрофия плода | 11 | 13,3±3,7 ** | 3 | 7,1±4,0 | 1 | 2,8±2,7 | 15 | 9,3±2,3 |

Примечание * - $p_{1-2} < 0,05$, ** - $p_{1-3} < 0,05$

Хронический пиелонефрит у беременных с наличием в моче СГВ установлен в 24,6±5,5% случаев, с наличием СГД – в 25,0±7,7%, в группе сравнения – в 10,0±5,5%. Хронический пиелонефрит у беременных, колонизированных СГВ, был достоверно чаще, чем у женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Бессимптомная бактериурия имела место у 60,7±6,3%

беременных, колонизированных СГВ, у $75,0 \pm 7,7\%$, колонизированных СГД. В группе сравнения не было ни одного случая бессимптомной бактериурии. Мочекаменная болезнь отмечена только у $6,6 \pm 3,2\%$ беременных, колонизированных СГВ. В целом патология почек отмечена у $95,1 \pm 2,8\%$ беременных, колонизированных СГВ и у $10,0 \pm 5,5\%$ женщин, колонизированных СГД.

В наших наблюдениях несвоевременное излитие околоплодных вод одинаково часто наблюдалось во всех трех группах. Лихорадка в родах имела место исключительно у с наличием в мочеполовых путях СГВ. Гипоксия плода имела место в $31,5 \pm 6,3\%$ случаев при наличии у беременных СГВ. Преждевременные роды достоверно чаще встречались у беременных, колонизированных СГВ, чем в группе сравнения.

Колонизация новорожденных, родившихся от матерей с наличием СГВ в родовых путях, произошла в $36,4 \pm 6,5\%$ случаев. При наличии СГД у матери передача микроорганизма новорожденным произошла в $12,5 \pm 5,8\%$, $p < 0,05$. При наличии СГВ у беременных женщин, по сравнению с женщинами, имеющими СГД, дети чаще рождались недоношенными. У этих детей также чаще развивается внутриутробная инфекция.

Патоморфологическое исследование плаценты проведено во всех 109 случаях. При колонизации мочеполовых путей беременных женщин СГВ воспаление в плацентарной ткани имело место в $53,7 \pm 6,8\%$ случаев, при колонизации СГД – в $36,7 \pm 8,8\%$, в группе сравнения – в $32,0 \pm 9,3\%$, т.е. достоверно чаще воспаление плацентарной ткани было выявлено у женщин, колонизированных СГВ, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Воспаление во внеплацентарных оболочках при колонизации СГВ встречалось в $66,7 \pm 6,4\%$ случаев, в группе сравнения – в $36,0 \pm 9,6\%$, $p < 0,05$, при колонизации СГД – в $43,3 \pm 9,0\%$,

Состояние новорожденных детей, колонизированных СГВ

Отдельно нами была проведена оценка состояния новорожденных, колонизированных СГВ, матери которых ни при беременности, ни в

послеродовом периоде на наличие стрептококков группы В не обследовались. Таких новорожденных было 32 (2 двойни) и 1 плод, погибший антенатально. Группу сравнения составили 25 детей, у которых стрептококки не были выделены.

При оценке по шкале Апгар отмечено, что $88,0 \pm 6,5\%$ детей, колонизированных СГВ, родились с оценкой 8 баллов, $40,6 \pm 8,7\%$ – 7 баллов. Асфиксия при рождении была почти в 4 раза чаще у новорожденных, колонизированных СГВ, в $16,1 \pm 6,6\%$, чем в группе сравнения – в $4,0 \pm 3,9\%$. В основной группе 1 ребенок из 33 погиб антенатально. Масса тела детей при рождении менее 2500 г в основной группе встречалась достоверно чаще, чем в группе сравнения. В то же время достоверно чаще в группе детей, у которых СГВ не были выделены, масса тела была равна 3000-3500 г.

Анализ данных 53 новорожденных, колонизированных СГВ, показал, что ВУИ развилась у 23 детей, что составило $43,4 \pm 6,8\%$. Детей разделили на 2 группы. В I группу вошли новорожденные с наличием СГВ, у которых развилась внутриутробная инфекция – 23 ребенка, в том числе 2 двойни. Во II группу вошли новорожденные, колонизированные СГВ, но без развития инфекционного процесса – 30 детей, в том числе 1 двойня. В I группе 3 ребенка погибли от ВУИ (1 – антенатально и 2 – постнатально), во II группе летальных исходов не было. Количество участков тела, с которых были выделены СГВ, важен, т.к. внутриутробная инфекция развивается при выявлении таких 3-6 участков.

Роды были преждевременными достоверно чаще в I группе в $23,8 \pm 9,3\%$ случаев, чем во II – в $3,4 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). Асфиксия новорожденного установлена в I группе в $47,6 \pm 10,9\%$, во II – в $3,3 \pm 3,3\%$ случаев, т.е. асфиксия новорожденного достоверно чаще встречалась в I группе ($p < 0,05$). Точно также гипотрофия плода достоверно чаще встречалась у детей I группы – в $56,5 \pm 10,3\%$, чем во II – в $26,7 \pm 8,1\%$ случаев. Недоношенность констатирована в I группе в $39,1 \pm 10,2\%$ случаев, во II группе недоношенных детей не было ($p < 0,05$).

Профилактическое назначение антибиотиков при выявлении в мочеполовых путях СГВ и исходы беременности

Для изучения влияния антибактериальной терапии на перинатальные исходы были обследованы 35 беременных женщин, колонизированных СГВ во время беременности, и их новорожденные дети. С этой целью женщины были разделены на две группы: I группа состояла из 12 женщин, получавших во время беременности антибактериальную терапию; II группа состояла из 23 женщин, которым антибактериальная терапия во время беременности не проводилась. Критериями для проведения лечения являлись следующие данные: выделение СГВ из мочи и/или из отделяемого влагалища беременных женщин в значимом количестве ($>10^4$ КОЕ/мл мочи или на 1г вагинального секрета). Антибактериальный препарат применялся с учетом чувствительности к нему СГВ. Профилактическое лечение проводилось в III триместре беременности. Ампициллин внутримышечно получили 9 из 12 женщин в течение 5-7 дней; одна беременная получила аугментин и одна - амоксиклав внутрь, одна из женщин получала азитромицин внутрь в течение 5 дней.

В I группе (при проведении профилактического лечения) достоверно реже имело место несвоевременное излитие околоплодных вод по сравнению со II группой: в 1 случае ($8,3 \pm 8,0\%$) и в 13 случаях ($56,5 \pm 10,3\%$), соответственно ($p < 0,05$). В I и II группах женщин в основном были срочные роды $83,3 \pm 10,6\%$ в I группе и $95,6 \pm 4,3\%$ во II группе. Лишь во II группе были преждевременные роды у 3 женщин ($13,0 \pm 7,0\%$) при сроках беременности 36/37 недель ($p > 0,05$). Количество операций кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности было у $16,7 \pm 10,6\%$ в I группе и в $13,0 \pm 7,0\%$ во II ($p > 0,05$).

У 35 женщин, которые находились под наблюдением и получали антибактериальные препараты, родилось 35 живых детей: 32 доношенных и 3 недоношенных ребенка. Недоношенные дети были рождены только во II

группе при сроках беременности 35 недель (один ребенок) и 36/37 недель (два ребенка)

Стрептококки группы В были выделены у 10 детей ($43,5 \pm 10,3\%$), матери которых не получали антибактериальную терапию во время беременности (II группа). СГВ у новорожденных были выделены из 2-8 участков тела. слуховой проход, задняя стенка глотки, полость носа, меконий, кожа вокруг пуповинного остатка, подмышечные и паховые складки. В I группе (матери получали лечение) стрептококки группы В были выделены лишь у одного ребенка с поверхности кожи подмышечных складок, что составило $8,3 \pm 8,0\%$, $p < 0,05$ Только во II группе у 6 новорожденных ($26,1 \pm 9,2\%$) имела место внутриутробная инфекция

*Течение беременности и перинатальные исход при колонизации мочеполового тракта женщины стрептококками группы В, содержащими гены *sspB* семейства*

Под наблюдением находились 33 беременных женщины, мочеполовые пути которых колонизированы стрептококками группы В. Штаммы СГВ, выделенные у этих женщин, исследовались на наличие генов семейства *sspB*. На наличие генов *sspB* семейства исследованы также штаммы СГВ, выделенные у 37 новорожденных (включая 2 двойни) и одного плода, погибшего антенатально.

Из 33 женщин, колонизированных СГВ, гены *sspB* семейства были выявлены у 24 штаммов выделенных СГВ ($72,7 \pm 7,8\%$) Гены отсутствовали в штаммах СГВ, выделенных у 9 женщин ($27,3 \pm 7,8\%$) Таким образом, штаммов СГВ, содержащих гены *sspB* семейства, было достоверно больше, чем не содержащих эти гены, $p < 0,05$. Частота выявления гена *sspB1* составила $9,1 \pm 5,0\%$, *sspB2* $39,4 \pm 8,5\%$ и одновременно *sspB1* и *sspB2* – $24,2 \pm 7,5\%$ Таким образом, из клинических материалов чаще были выделены СГВ, содержащие ген *sspB2*

Мы проанализировали течение и исход беременности у женщин, мочеполовые пути которых были колонизированы СГВ, как содержащими,

так и не содержащими гены семейства *sspB* Эти женщины были разделены на 2 группы. Основную группу составили беременные с наличием СГВ, содержащих гены *sspB* (24 человек), группу сравнения составили беременные с наличием СГВ, не содержащих гены *sspB* (9 человек)

Осложнения беременности в основной группе и группе сравнения представлены в таблице 3. Гестоз беременных достоверно чаще встречался в группе женщин, у которых выделены СГВ без генов *sspB* семейства – $88,9 \pm 10,5\%$ случаев ($p < 0,05$) Напротив, такое осложнение как гипотрофия плода, были только в группе женщин, колонизированных СГВ, содержащими гены *sspB* семейства В группе женщин, у которых СГВ, выделенные из мочеполовых органов, не имели генов *sspB* семейства, гипотрофия плода не была выявлена ни в одном случае ($p < 0,05$). Среди женщин, у которых были те или иные осложнения во время беременности (угроза невынашивания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, гипотрофия плода, многоводие и маловодие), чаще выделялись СГВ, содержащие гены семейства *sspB*

Под нашим наблюдением было 20 новорожденных детей. В группе женщин с наличием СГВ, содержащих гены *sspB* семейства, родилось 14 детей, из них 12 доношенных, 2 недоношенных. Один из них умер в раннем неонатальном периоде В группе женщин, колонизированных СГВ, не содержащими гены *sspB* семейства, родилось 6 детей, из них 5 доношенных и 1 недоношенный.

Следует отметить, что колонизация новорожденных, внутриутробная инфекция и постнатальная гибель новорожденного произошли лишь в группе женщин, колонизированных СГВ, с наличием обоих генов *sspB* семейства. Частота колонизации новорожденных составила $28,6 \pm 12,1\%$ (4 ребенка из 14)

Таблица 3

**Частота осложнений беременности у женщин с наличием СГВ,
содержащих гены *sspB* семейства**

| Осложнения беременности | Основная группа | | | | | | | | Группа сравнения | |
|--|---------------------|-----------|----------------------|----------------|---------------------------------------|-----------|---------------|------------|------------------|-----------------|
| | <i>sspB1</i> n=3 | | <i>sspB2</i> n=13 | | <i>sspB1</i> и <i>sspB2</i> n=8 | | Всего n=24 | | n=9 | |
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | n | M±m% | n | M±m% | n | M±m% | n | M±m% | n | M±m% |
| Гестоз беременных | 1 | 33,3±27,2 | 5 | 38,5±13,5 | 2 | 25,0±15,3 | 8 | 33,3±9,6 | 8 | 88,9±10,5 ** |
| Угроза прерывания беременности | 1 | 33,3±27,2 | 6 | 46,2±13,8 | 4 | 50,0±17,7 | 11 | 45,8±10,2 | 5 | 55,6±16,6 |
| Хроническая плацентарная недостаточность | 0 | 0 | 5 | 38,5±13,5 * | 2 | 25,0±15,3 | 7 | 29,2±9,3 | 1 | 11,1±10,5 |
| Гипотрофия плода | 1 | 33,3±27,2 | 1 | 7,7±7,4 | 3 | 37,5±17,1 | 5 | 20,8±8,3** | 0 | 0 |
| Маловодие | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 25,0±15,3 | 2 | 8,3±5,6 | 0 | 0 |
| Многоводие | 0 | 0 | 1 | 7,7±7,4 | 0 | 0 | 1 | 4,2±4,1 | 0 | 0 |

Примечание: * - $p_{1-2} < 0,05$, ** - $p_{4-5} < 0,05$

Внутриутробная инфекция имела место лишь у детей, рожденных матерями основной группы. Из 4 детей, колонизированных СГВ, с наличием обоих генов, внутриутробная инфекция развилась у 2 новорожденных (50,0±25,0%). Из них 1 ребенок умер в раннем неонатальном периоде.

Специальному исследованию подвергались штаммы СГВ, выделенные у новорожденных детей, матери которых не были обследованы на наличие СГВ. Обследовано 37 новорожденных (включая 2 двойни) и 1 плод, погибший антенатально. Все дети были колонизированы СГВ, однако их матери ни при беременности, ни в послеродовом периоде на стрептококки не были обследованы. В 32 случаях (84,2±5,9%) у обследованных детей и плода при выделении СГВ были выявлены гены потенциальных адгезинов *sspB1* и/или *sspB2* (основная группа) и в 6 случаях (15,8±5,9%) эти гены у СГВ

отсутствовали (группа сравнения) Распределение их было следующим: *sspB1* выявлены в 2 случаях (6,3±4,3%), *sspB2* – в 27 (84,46,4%) и *sspB1* и *sspB2* – в 3 (9,4±5,2%) Таким образом, у колонизированных новорожденных, в подавляющем большинстве случаев встречались СГВ, содержащие гены *sspB* семейства При этом достоверно чаще были выделены СГВ, содержащие ген *sspB2* ($p<0,05$).

Внутриутробная инфекция была диагностирована у 13 новорожденных детей из 31 основной группы с наличием изучаемых генов (41,9±8,9%) При этом внутриутробная инфекция была диагностирована у обоих детей из двойни. В основной группе был один случай постнатальной смерти новорожденного В этой группе был также один случай антенатальной гибели плода при сроке беременности 40 недель

Почти во всех штаммах СГВ, выделенных при наиболее тяжелых случаях заболеваний детей, обнаруживался ген *sspB2*. По-видимому, наличие генов потенциальных адгезинов повышает не только адгезивную, но и инвазивную способность стрептококков группы В, что приводит к повышению способности микроорганизмов к колонизации и к развитию внутриутробной инфекции у плода и новорожденного. Следовательно, колонизация новорожденных СГВ с наличием генов, особенно *sspB2*, повышает риск внутриутробного инфицирования, недоношенности и гибели новорожденных

Таким образом, мы выяснили, что СГВ, в отличие от СГД оказывают негативное влияние на течение беременности и перинатальные исходы Особое внимание уделяется СГВ, содержащим гены *sspB2*, которые способствуют инфицированию плаценты, развитию плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, хронической гипоксии плода, преждевременным родам, асфиксии новорожденных, повышает риск внутриутробной заболеваемости новорожденных и гибели детей как антенатально, так и постнатально

ВЫВОДЫ

1 Беременность и роды протекали с осложнениями чаще при колонизации мочепоолового тракта СГВ, чем при колонизации СГД. угроза преждевременных родов имела место, соответственно, в $53,0 \pm 5,5\%$ и $26,2 \pm 6,8\%$ случаев, преждевременные роды – в $9,3 \pm 3,9\%$ и в $3,3 \pm 3,3\%$, хроническая внутриутробная гипоксия плода – в $31,5 \pm 6,3\%$ и в $20,0 \pm 7,3\%$, лихорадка в родах отмечена только при колонизации СГВ ($9,3 \pm 3,9\%$).

2. Колонизация мочепоолового тракта беременных женщин стрептококками группы В установлена в $13,2 \pm 3,5\%$ случаев, стрептококками группы D в $27,5 \pm 4,7\%$ случаев. Стрептококки группы В присутствовали в моче в $11,0 \pm 3,3\%$ случаев, одновременно в вагинальном секрете и в моче – в $2,2 \pm 1,5\%$ случаев. Стрептококки группы D из мочи были выделены в 14 ($15,4 \pm 3,8\%$) случаях, из вагинального секрета – в 6 ($6,6 \pm 2,6\%$) и одновременно из вагинального секрета и мочи – в 5 ($5,5 \pm 2,4\%$)

3 Передача стрептококков группы В от матери ребенку выявлена в $36,4 \pm 6,5\%$ случаев, стрептококков группы D – в $12,5 \pm 5,8\%$

4 Внутриутробная инфекция плода выявлена у $21,8 \pm 5,6\%$ беременных при колонизации мочепооловых путей СГВ, при колонизации СГД – у $6,3 \pm 4,3\%$

5 Гены потенциальных адгезинов *sspB* семейства у штаммов СГВ, выделенных у беременных, выявлены в $72,7 \pm 7,8\%$ случаев. Из них СГВ, содержащие ген *sspB1*, составили $9,1 \pm 5,0\%$, *sspB2* – $39,4 \pm 8,5\%$, одновременно *sspB1* и *sspB2* – $24,2 \pm 7,5\%$. Гены потенциальных адгезинов *sspB* семейства у штаммов СГВ, выделенных у новорожденных, выявлены в $84,2 \pm 5,9\%$ случаев, при этом СГВ, содержащие ген *sspB1*, составили $6,3 \pm 4,3\%$, *sspB2* – $84,46,4\%$, одновременно *sspB1* и *sspB2* – $9,4 \pm 5,2\%$

6 При колонизации мочепоолового тракта беременных СГВ, содержащими гены *sspB* семейства, развиваются такие осложнения, как плацентарная недостаточность ($29,2 \pm 9,3\%$), гипотрофия плода ($20,8 \pm 8,3\%$), хроническая гипоксия плода ($57,1 \pm 13,2\%$) Передача СГВ от матери ребенку при наличии

в составе микроорганизмов генов *spsB* семейства происходит в $28,6 \pm 12,1\%$ случаев.

7. При выявлении СГВ, содержащих гены семейства *spsB*, внутриутробная инфекция у новорожденных детей развивается в $41,9 \pm 8,9\%$ случаев, при выявлении СГВ, не содержащих гены этого семейства, ВУИ развивается в $16,7 \pm 15,2\%$, такие дети достоверно чаще рождаются с оценкой по шкале Апгар 7 и 6 баллов

8. Антибиотикотерапия снижает частоту неблагоприятных исходов беременности. Только у женщин, не получивших антибиотикотерапию при беременности, в родах чаще наблюдались такие осложнения как преждевременные роды в $13,0 \pm 7,0\%$ случаев и плотное прикрепление плаценты – в $13,0 \pm 7,0\%$. Несвоевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в $56,5 \pm 10,3\%$, тогда как у женщин, получивших антибактериальную терапию, это осложнение отмечено в $8,3 \pm 8,0\%$ ($p < 0,05$). Только у новорожденных, матери которых не получали антибиотикотерапию при беременности, чаще происходила колонизация СГВ (в $43,5 \pm 10,3\%$ случаев) и наблюдалась внутриутробная инфекция (в $26,1 \pm 9,2\%$). Асфиксия новорожденных имела место в $13,0 \pm 7,0\%$, чаще, чем в группе женщин, получивших антибиотикотерапию ($8,3 \pm 8,0\%$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходим скрининг всех беременных (которые встают на учет по беременности в женской консультации) на наличие стрептококков группы В в вагинальном отделяемом и в средней порции свободно выпущенной мочи

2. При невозможности проведения скрининга беременные с плацентарной недостаточностью, гипотрофией плода, с пиелонефритом и женщины с перинатальной потерей детей подлежат обследованию на стрептококки группы В

3. При выявлении СГВ в мочеполовом тракте у беременной необходима антибиотикотерапия препаратами пенициллинового ряда (ампициллин):

а. при отягощенном акушерском анамнезе, перинатальной гибели детей, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода и подозрении на ВУИ терапия проводится с момента обнаружения СГВ, и повторно, если СГВ вновь будет обнаружена, кроме того, обязательно в III триместре беременности и в родах.

б. при обнаружении СГВ и отсутствии осложненного течения беременности (плацентарная недостаточность, гипотрофии плода), терапия проводится в III триместре и в родах.

4. Целесообразно проводить обследование детей, родившихся от матерей, колонизированных СГВ. Материалами для исследования должны быть отделяемое задней стенки глотки, конъюнктивы нижнего века, моча, меконий, а также мазки с поверхности кожи подмышечных и/или паховых складок, наружного слухового прохода.

5. Обследованию на СГВ подлежат новорожденные с гипотрофией, задержкой внутриутробного развития, подозрением на внутриутробную инфекцию.

6. При выявлении СГВ у беременных женщин и новорожденных детей желательна идентификация у СГВ генов потенциальных адгезинов *sspB* семейства (*sspB1*, *sspB2*), свидетельствующих о патогенных потенциях СГВ (увеличение адгезивных и инвазивных способностей СГВ).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оганян К.А. Влияние стрептококков группы В, колонизирующих урогенитальный тракт беременных, на течение и исход беременности / К.А. Оганян, О.Н. Аржанова, С.Л. Зациорская, А.М. Савичева // Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». – Петрозаводск, 2005 – С. 148 -150
2. Oganyan K. Analysis of Putative Adherence Factor Genes in Clinical Strains of Group B streptococci /A.Suvorov, K. Oganyan, O. Arjanova [et al.] // The XVI

Lancefield international Symposium on Streptococci and streptococcal diseases – Cairns, 2005. – P. 44

3. Оганян К.А. Перинатальные исходы у беременных с колонизацией урогенитального тракта стрептококками группы В / К.А. Оганян, О.Н. Аржанова, А.М. Савичева // VII Российский форум «Мать и дитя» – М., 2005. – С. 179-180

4. Oganyan K. Determination of group B streptococcal genes encoding putative adherence factors in GBS clinical strains / A. Suvorov, K. Grabovskaja, A. Savicheva, O. Arjanova, K. Oganyan // New Insights Into an Old Enemy: Proceedings of the XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases. – Palm Cove, 2006 – Vol. 1289. – P. 227-230

5. Оганян К.А. Анализ клинических штаммов стрептококков группы В на наличие генов потенциальных адгезинов, локализованных на «островах патогенности» / А.Н. Суворов, А.М. Савичева, К.А. Оганян // Журнал акушерства и женских болезней – 2005. – т. LIV, вып. 2 – С. 50-55.

6. Оганян К.А. Колонизация мочеполовых путей беременных стрептококками группы В и перинатальные исходы / К.А. Оганян, С.Л. Зацюрская, О.Н. Аржанова, А.М. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней – 2006 – т. 6, вып. 1 – С. 26-31

7. Оганян К.А. Колонизация урогенитального тракта женщин стрептококками группы В, содержащими гены *sspB* семейства, и исходы беременности / С.Л. Зацюрская, К.А. Оганян, В.М. Мартикайнен [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006 – т. LV, спец. вып. – С. 33-34

8. Оганян К.А. Стрептококки группы В и беременность / К.А. Оганян, В.М. Мартикайнен, С.Л. Зацюрская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006 – т. LV, спец. вып. – С. 91-92

9. Оганян К.А. Течение и исход беременности при колонизации урогенитального тракта женщин стрептококками группы В, содержащими гены *sspB* семейства / К.А. Оганян, А.Н. Суворов, С.Л. Зацюрская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006 – т. LV, вып. 2. – С. 47-52

Отпечатано методом оперативной полиграфии в
ООО «Элексис Принт»,
СПБ, ул Моисеенко, д. 10
Тираж 100 экз Заказ № 65