

*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 13<sup>00</sup> 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 СГД, 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 СГД, 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 СГД.

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

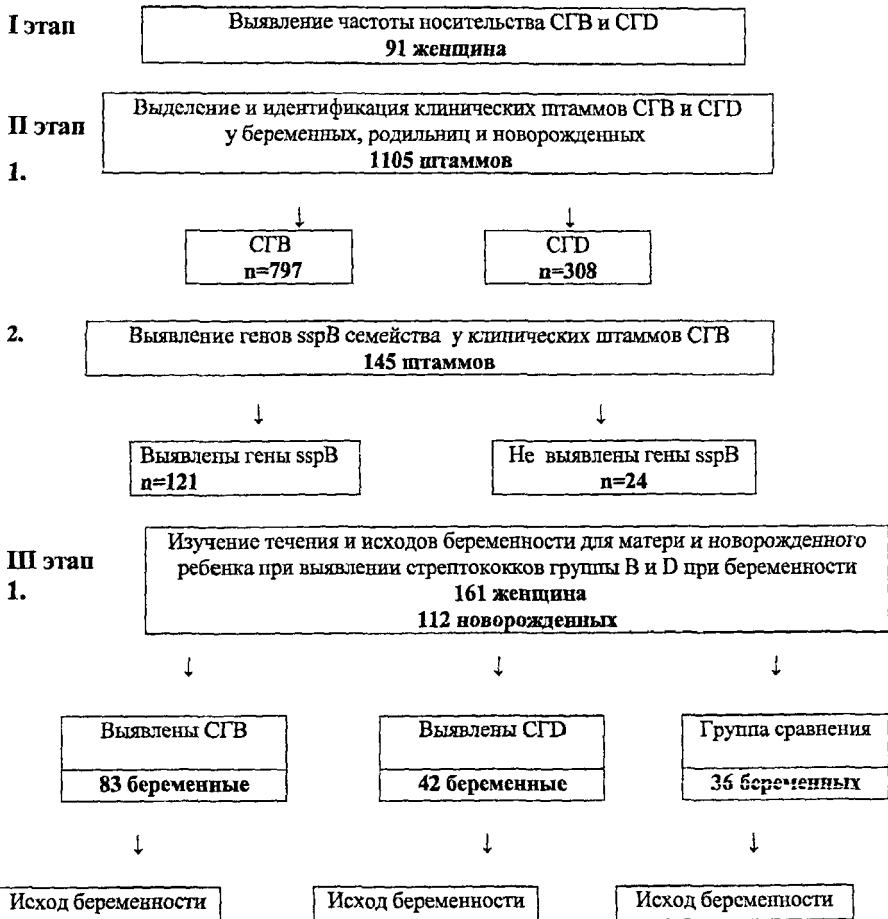
### Материалы и методы

Данная работа выполнена в отделении физиологии и патологии беременности и в лаборатории микробиологии ГУНИИАГ им Д.О. Отта 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
<b>54 женщины</b>

изучен у
<b>30 беременных</b>

изучен у
<b>25 беременных</b>

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
<b>20 женщин</b>

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			
	n	M±m %	n	M±m %	n	M±m %	n	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 *sppB* семейства происходит в  $28,6 \pm 12,1\%$  случаев.

7. При выявлении СГВ, содержащих гены семейства *sppB*, 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 желательно определение 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 [at 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