

Профилактика неонатальных инфекций стрептококковой группы В с ранним началом

Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14821.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

1. Назначение и область применения

Целью этого руководства является предоставление рекомендаций для акушеров, акушерок и неонатологов по профилактике неонатальных инфекций стрептококковой группы В с ранним началом (EOGBS), а также предоставление информации женщинам, их партнерам и семьям. Профилактика заболевания стрептококковой группы В (GBS) с поздним началом и лечение установленного заболевания GBS в этом руководстве не рассматриваются.

2. Введение и фоновая эпидемиология

Бета-гемолитическая стрептококковая инфекция группы Lancefield (*Streptococcus agalactiae*) признана наиболее частым источником тяжелой инфекции раннего развития (менее 7 дней от рождения) у новорожденных детей [1]. Коэффициент передачи GBS варьирует среди расовых групп, при этом самые высокие показатели у людей с черной африканской родословной и самый низкий – среди людей с южноазиатской родословной.

GBS присутствует в кишечной флоре 20–40% взрослых («колонизация»), что трактуется как «носительство». В эту группу входят и беременные.

Наилучшая стратегия профилактики EOGBS все еще остается контрверсионной. Опросы, проведенные в 2015 году, показали значительные различия в клиническом менеджменте данной патологии среди различных учреждений Великобритании [2]. Частота заболеваемости EOGBS в Великобритании и Ирландии в 2015 году составила 0,57/1000 родов (517 случаев) и значительно увеличилась с момента предыдущего наблюдения, проведенного в 2000 году (0,48/1000) [3]. Из этих случаев 22% новорожденных родились преждевременно и в целом в 35% случаев имелся один или несколько следующих факторов риска: рождение предыдущего ребенка с болезнью GBS; GBS-бактериурия; GBS-положительный вагинальный мазок или материнская температура тела в родах 38° С или выше. Среди выписанных детей в 7,4% случаев была зарегистрирована инвалидность, но также наблюдалось значительное снижение показателя неонатальной смертности в течение периода наблюдения между двумя периодами: с 10,6% до 5,2% соответственно.

Согласно клиническим рекомендациям США [4], с 2002 года всем беременным женщинам следует предлагать скрининг на носительство GBS на 35–37-й неделе беременности. Для тех, которые, по-видимому, колонизированы GBS (или тех, у кого роды наступили до этого срока), необходимо предлагать антибиотикопрофилактику во время родов (IAP), обычно в форме внутривенного введения бензилпенициллина или ампициллина. Было показано, что IAP значительно снижает риск развития инфекций стрептококковой группы В с ранним началом, однако не влияет на развитие инфекций стрептококковой группы В с поздним началом (развивается через 7 и более дней после рождения).

Имеется также косвенное доказательство влияния инфекций стрептококковой группы В на смертность новорожденных. Лонгитуденальный анализ неонатальной смертно-

сти, связанной с заболеваниями, проведенный в США, показал снижение смертности в первую неделю после рождения с момента введения в практику IAP [5]. Отчет 2016 года по США показал продолжающееся снижение частоты заражения GBS без увеличения смертности от каких-либо других причин неонатальной заболеваемости [6]. Кокрановский обзор трех исследований (все с высоким риском предвзятости), включавших 500 женщин, свидетельствует, что IAP для колонизированных матерей уменьшает заболеваемость EOGBS (относительный риск 0,14, 95% ДИ 0,04–0,74), хотя число смертей было слишком малым для оценки воздействия вмешательства на смертность [7].

Рандомизированных исследований, рассматривающих влияние рутинного скрининга на смертность от всех причин, не проводилось. Положительный антенатальный скрининг приведет к рекомендации применения IAP, что несет определенные риски для матери и ребенка, к которым относятся анафилаксия [8], увеличение медикализации родов, неонатального периода и, возможно, появление антибиотикорезистентных микроорганизмов в случае использования для профилактики антибиотиков широкого спектра действия, таких, как амоксициллин [9,10]. В Великобритании большинство клинических руководств рекомендуют бензилпенициллин, также известный как пенициллин G, в качестве препарата первой линии для IAP при GBS. Британский национальный комитет по скринингу рассмотрел вопрос о стратегиях профилактики заболевания EOGBS в 2016–2017 годах и в марте 2017 года не рекомендовал проведение в Великобритании рутинного скрининга с использованием бактериологического метода или метода экспресс-тестирования GBS [11].

2.1 Роль вакцинации для предотвращения болезни, вызванной EOGBS

Ожидается, что эффективная вакцина, предоставленная беременным, будет стимулировать высокий уровень GBS-специфического иммуноглобулина G у женщины и через трансплацентарный перенос – у ее ребенка, что приведет к защите от неонатальной болезни GBS (как EOGBS, так и позднего начала GBS). Испытания II фазы трехвалентной конъюгированной вакцины GBS, проведенные среди беременных в Южной Африке и Малави, продемонстрировали безопасность, а также эффективную трансплацентарную передачу специфических поствакцинальных антител [11, 12]. Производители вакцин в настоящее время разрабатывают пятивалентные препараты (то есть покрывают 5 из 10 возможных серотипов GBS), которые могли бы предотвратить приблизительно 96% случаев EOGBS в Великобритании. Другим или дополнительным потенциальным защитным эффектом вакцины предполагалось снижение частоты колонизации и передачи материнской GBS ребенку. Тем не менее, никакого явного влияния вакцинации на колонизацию при исследовании у беременных трехвалентной конъюгированной вакцины в 2016 году не наблюдалось [11]. Исследования в Великобритании показывают, что вакцинация против GBS приемлема для беременных [13, 14].

3. Идентификация и оценка доказательств

Это руководство было разработано с использованием стандартной методологии разработки клинических рекомендаций RCOG Green-top.

4. Информация для женщин

4.1 Какая информация должна быть дана женщинам о колонизации GBS и риске развития инфекции в неонатальный период, во время беременности и после родов?

Всем беременным необходимо предоставить соответствующие информационные листы.

Уровень доказательств 4

Всем беременным необходимо предоставить соответствующие информационные листы, например информационную брошюру для пациентов о стрептококке группы В (GBS) у новорожденных детей [15]. Женщинам следует предлагать информацию в формате, который им доступен.

5. Антенатальный скрининг

5.1 Следует ли предлагать всем беременным бактериологический скрининг на GBS?

Рутинный бактериологический скрининг не рекомендуется.

Уровень доказательств 4

Национальный комитет по скринингу [16] не рекомендует рутинный бактериологический скрининг для GBS. Их мнение базируется на том, что нет четких доказательств того, что рутинное тестирование на GBS будет приносить больше пользы, чем вреда.

Обоснование:

- Многие женщины являются носителями, однако в большинстве случаев их дети рождаются без осложнений и без развития инфекции.
- Скрининг женщин на поздних сроках беременности не может точно предсказать, у каких детей возможно развитие GBS-инфекции.
- Никакой скрининговый тест не является абсолютно точным. От 17% до 25% женщин, у которых есть положительный на GBS мазок на 35–37-й неделе беременности, будут иметь отрицательный результат в родах. От 5% до 7% женщин, у которых был отрицательный на GBS мазок на 35–37-й неделе беременности, будут иметь положительный результат в родах.
- Кроме того, многие из младенцев, которые серьезно страдают от инфекции GBS, рождаются преждевременно, до предлагаемого времени скрининга.
- Предоставление всем носителям GBS IAP будет означать, что очень большое число женщин получит лечение, которое им не нужно; это может увеличить неблагоприятные последствия для матери и ребенка (см. разделы ниже).

Вот почему скрининг всех женщин на GBS во время беременности обычно не предлагается в Великобритании. Однако некоторые женщины предпочитают проходить тестирование на GBS вне государственных клиник. В таких случаях тест проводится аккредитованной лабораторией, и если женщина признана носителем во время текущей беременности, ей следует предложить IAP.

5.2 Каковы клинические факторы риска, которые влияют на риск заболевания GBS?

Клиницисты должны помнить о клинических факторах риска, которые связаны с повышенным риском рождения ребенка с EOGBS.

Существует ряд клинических факторов риска, которые, как представляется, предполагают повышенный риск рождения ребенка с EOGBS. К ним относятся:

- рождение предыдущего ребенка с GBS-инфекцией
- носительство GBS, подтвержденное при бактериологическом исследовании во время беременности
- преждевременные роды
- длительный безводный период (преждевременный разрыв плодного пузыря)
- подозрение на наличие инфекций у матери, включая хориоамнионит
- гипертермия.

5.3 Нужно ли женщинам предлагать IAP, если GBS было обнаружено при предыдущей беременности, независимо от статуса носительства при этой беременности?

Необходимо объяснить женщине, что вероятность носительства GBS при этой беременности составляет 50%. Обсудить варианты IAP или бактериологическое тестирование на поздних терминах беременности с предложением IAP, если результаты все еще положительные.

В идеале бактериологическое тестирование должно проводиться на 35–37-й неделе беременности или за 3–5 недель до предполагаемой даты родов, например в 32–34 недели для женщин с многоплодной беременностью.

Уровень доказательств 1+

Предполагается, что примерно 50% женщин будут рецидивирующими носителями, у которых риск заболевания EOGBS должен быть примерно в 2–2,5 раза выше, чем в популяции [17–21]. Риск заболевания EOGBS у ребенка в этом случае, вероятно, будет около 1 на 700 – 1 на 800 [3]. При таком уровне риска некоторые женщины выбирают IAP, а другие – нет. Бактериологическое тестирование в этом случае поможет уточнить степень риска. Положительный бактериологический тест показал бы риск 1 на 400, однако если тест будет отрицательным, риск составит 1 на 5000. С учетом последнего при наличии отрицательного результата тестирования значительное количество матерей может иметь желание избежать IAP.

Уровень доказательств 2+

Если бактериологические тесты для GBS проводятся во время беременности, в идеале они должны выполняться на 35–37-й неделе беременности [22], чтобы определить носительство ближе к родам. Нет доказательств, подтверждающих целесообразность изменения сроков проведения обследования. Однако у женщин с высоким риском преждевременных родов более раннее тестирование оправданно.

5.4 Нужно ли женщинам с предыдущим ребенком, страдающим заболеванием GBS, предлагать IAP независимо от статуса носительства при текущей беременности?

IAP следует предлагать женщинам с предыдущим ребенком, страдающим заболеванием GBS с ранним или поздним началом.

Уровень доказательств 3

Предполагается, что доля беременных с предыдущим ребенком с EOGBS составляет в Великобритании 0,08%, исходя из консенсусной оценки исследования моделирования [23]. Матери, у которых был предыдущий ребенок, страдающий от заболеваний GBS с ранним или поздним началом, имеют более высокий шанс рождения инфици-

рованного ребенка по сравнению с женщинами, имеющими аналогичный GBS-статус, но без инфицированного ребенка в анамнезе. Причины этого повышенного риска не ясны, но могут свидетельствовать о стойкой колонизации вирулентным штаммом GBS или указывать на дефицитный иммунный ответ [24–26]. Ввиду этого потенциально повышенного риска и возможности ложноотрицательного антенатального тестирования мы рекомендуем назначать IAP, а бактериологические тесты для матери не рекомендуются.

5.5 Какие скрининговые тесты (если они есть) должны предлагаться пациентке, если она просит проверить ее статус носительства?

Материнская просьба не является показанием для бактериологического скрининга. **D**

Уровень доказательств 4

Национальный комитет по скринингу не рекомендует рутинный бактериологический скрининг для GBS.

6. Антенатальное наблюдение

6.1 Как следует осуществлять менеджмент GBS-бактериурии при текущей беременности?

Клиницисты должны предлагать IAP женщинам с GBS-бактериурией, выявленной во время текущей беременности. **C**

Женщины с GBS-инфекцией мочевых путей (рост более чем 10^5 КОЕ/мл) во время беременности должны получать соответствующее лечение после выявления, а также IAP. **C**

Уровень доказательств 3

GBS-бактериурия связана с более высоким риском хориоамнионита и неонатальной заболеваемости, хотя невозможно точно оценить эти риски. Женщинам с GBS-бактериурией следует предлагать IAP. Женщины с GBS-инфекцией мочевых путей (рост более чем 10^5 КОЕ/мл) во время беременности должны получать соответствующее лечение, а также IAP [27].

6.2 Следует ли лечить женщин до начала родов, если носительство GBS было выявлено ранее при беременности?

Антенатальное лечение не рекомендуется для GBS, культивируемого из вагинального или ректального мазков. **C**

Уровень доказательств 2+

Антенатальное лечение при выявлении GBS во влагалище или прямой кишке не снижает вероятности инфицирования GBS во время родов [28], поэтому не показано в таких ситуациях; вместо этого следует рекомендовать IAP (см. Раздел 6.3).

6.3 Должен ли отличаться менеджмент в зависимости от того, случайно ли обнаружено носительство GBS или поиск осуществлялся целенаправленно, и если да, то каким образом?

В случае обнаружения носительства GBS случайно или путем целенаправленного тестирования женщинам следует предлагать IAP. **✓**

6.4 Влияет ли носительство GBS на метод индукции родов?

Способ индукции родов не должен меняться в зависимости от статуса носительства GBS. **✓**

6.5 Является ли носительство GBS противопоказанием к амниотомии?

Амниотомия не противопоказана женщинам, которые являются носителями GBS. **D**

Уровень доказательств 3

Имеются данные о том, что амниотомия не увеличивает риск заболевания EOGBS [29].

6.6 Каким образом следует планировать кесарево сечение у женщин с известным носительством GBS?

Антибиотикопрофилактика, специфичная для GBS, не требуется женщинам, которым выполняют плановое кесарево сечение без начала родовой деятельности с неповрежденным плодным пузырем. **C**

Уровень доказательств 3

Женщинам, которые являются известными носителями GBS и должны быть родоразрешены путем кесарева сечения после спонтанного разрыва плодного пузыря, следует предлагать IAP и проводить кесарево сечение по категории 2 или 3 в зависимости от других клинических показаний [31].

7. Менеджмент срочных родов (включая разрыв плодного пузыря) для снижения риска заболевания EOGBS

7.1 Каким образом следует осуществлять менеджмент при разрыве плодного пузыря у женщины на сроке 37+0 недель беременности с известным или неизвестным статусом носительства GBS?

Женщинам, которые являются известными носителями GBS, следует немедленно предлагать IAP, а индукция родов должна проводиться, как только это становится возможным. **C**

У женщин с отрицательным или неизвестным GBS-статусом, рассматривается немедленное родоразрешение или выжидательная тактика в течение 24 часов. Через 24 часа целесообразно провести индукцию родов. **A**

Уровень доказательств 2+

Если диагностировано носительство GBS, женщинам следует предлагать немедленный IAP из-за повышенного риска заболевания EOGBS при длительном безводном периоде [32].

Уровень доказательств 1+

Как рекомендовано в клинических рекомендациях NICE 70 [33], женщинам следует предлагать немедленную индукцию родов или выжидательную тактику до 24 часов после спонтанного разрыва плодного пузыря при неизвестном статусе носительства [32].

7.2 Каким образом следует осуществлять менеджмент родов у женщин с температурой тела 38° C или выше без диагностированного носительства GBS?

Женщинам с температурой тела 38° C или выше в родах следует предлагать антибиотики широкого спектра действия, которые должны охватывать спектр GBS в соответствии с местными микробиологическими особенностями. **C**

Уровень доказательств 3

Ввиду повышенного риска EOGBS IAP следует предлагать при наличии повышения температуры тела. Так как повышенная температура тела может указывать на хориоамнионит, в этой ситуации рекомендуется использовать антибиотик широкого спектра действия, а не пенициллин G. Выбор антибиотика будет зависеть от местного руководства по микробиологии; применение внутривенно амксициллина 2 г каждые 6 ч (или внутривенно цефуруксим 1,5 г каждые 6 часов) приемлемо в этом контексте [35].

7.3 Как следует осуществлять менеджмент преждевременных родов у женщин с неизвестным статусом носительства GBS?

IAP рекомендуется женщинам при подтвержденных [D] преждевременных родах.

IAP не рекомендуется женщинам без родовой деятельности, с запланированным кесаревым сечением с неповрежденным плодным пузырем.

Уровень доказательств 4

Доля женщин, рождающих преждевременно, в Великобритании составляет 8,2% [36]. Риск заболевания EOGBS у младенцев, рожденных преждевременно, оценивается как 2,3 на 1000 [23]. Риск заражения GBS выше при преждевременных родах, а смертность от инфекции увеличивается (20–30% против 2–3% при доношенной беременности) [37, 38]. В национальном исследовании Великобритании «British Paediatric Surveillance Unit» в 2015 году уровень смертности недоношенных на 33-й неделе беременности детей или менее составил 27% против 2,7% при доношенной беременности [39]. По этой причине IAP рекомендуется женщинам с подтвержденными преждевременными родами. Однако IAP не рекомендуется женщинам, имеющим предварительно запланированное кесарево сечение с неповрежденным плодным пузырем.

7.4 Какова роль метода полимеразной цепной реакции или других экспресс-тестов в начале родов?

Метод полимеразной цепной реакции или экспресс-тесты в начале родов не рекомендуются. [C]

7.5 Могут ли женщины, инфицированные GBS, рожать в воде?

Если женщина является носителем GBS, рождение в бассейне не противопоказано при проведении соответствующей IAP.

Уровень доказательств 3

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рождение в воде не противопоказано для женщин, инфицированных GBS, с соответствующей IAP [41–43].

8. Менеджмент преждевременных родов (включая разрыв плодного пузыря) для снижения риска заболеваний EOGBS

8.1 Женщины с преждевременным разрывом плодного пузыря

8.1.1 Как осуществляется менеджмент при известном или неизвестном статусе носительства GBS у женщин с преждевременным разрывом плодного пузыря?

Бактериологическое тестирование для выявления носителей GBS не рекомендуется для женщин с преждевременным разрывом плодного пузыря. IAP следует проводить при подтверждении начала преждевременных родов или индукции родов независимо от статуса GBS.

Для тех, кто является носителем GBS при текущей беременности или был носителем при предыдущих беременностях, перинатальные риски, связанные с преждевременным родоразрешением на сроке беременности менее 34+0 недель, скорее всего, перевесят риск перинатальной инфекции.

Уровень доказательств 4

Нет никаких доказательств того, что лечение носительства GBS до родов приносит пользу. Таким образом, носительство GBS не меняет менеджмента беременности со сроком менее 34 + 0 недель, потому что высокая заболеваемость, связанная с ранним досрочным рождением, означает, что

раннее родоразрешение не показано, если нет явных признаков инфекции. Риск заражения GBS выше при преждевременных родах, а смертность от инфекции увеличивается (20–30% против 2–3% в срок) [37, 38], что оправдывает применение IAP во всех случаях преждевременных родов.

В клинических рекомендациях «NICE Preterm labor and birth» [47] рекомендуется, чтобы всем женщинам с преждевременным разрывом плодного пузыря перед родами был предложен пероральный эритромицин 250 мг 4 раза в день в течение не более 10 дней или до тех пор, пока не установится родовая деятельность (в зависимости от того, что наступит раньше). Назначение перорально пенициллина по такой же схеме следует рассматривать при непереносимости эритромицина или при наличии противопоказаний.

Большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в котором изучалась эффективность проведения elective родоразрешения на 34–36-й неделе беременности при преждевременном разрыве плодного пузыря против консервативного менеджмента [48], не показало существенных различий в неонатальной заболеваемости или смертности. В результате нет никаких доказательств, позволяющих предпочесть одну форму менеджмента другой для данного гестационного возраста, однако проводить IAP необходимо.

9. Бактериологические исследования

9.1 Каковы правила взятия соответствующих мазков, если необходимо провести определение статуса носительства?

Для определения статуса носительства GBS мазок [D] следует брать из нижнего отдела влагалища и аноректальной области. Можно использовать один мазок (влагалище, затем аноректальная область) или два разных мазка.

Уровень доказательств 4

Общественное здравоохранение Англии опубликовало клинический стандарт для обнаружения носительства GBS [50]. Согласно стандарту, взятие мазков из влагалища и аноректальной области считается оптимальным методом. Рациональным считается взятие одного мазка из двух областей, но могут использоваться два разных мазка.

9.2 Как быстро мазки должны быть доставлены в лабораторию, в какой среде и при какой температуре?

После сбора мазки следует помещать в непитательную транспортную среду, такую, как Amies или Stuart. [D] Образцы следует транспортировать и обрабатывать как можно скорее. Если обработка задерживается, образцы должны быть охлаждены.

Уровень доказательств 4

Культуры GBS могут оставаться жизнеспособными в транспортных средах в течение нескольких дней при комнатной температуре. Однако качество мазков снижается в течение 1–4 дней, особенно при повышенной температуре, что может привести к ложноотрицательным результатам. Когда это возможно, образцы должны находиться в охлажденном состоянии до проведения анализа [4].

9.3 Какую культуральную среду следует использовать, если необходимо проведение анализа на носительство GBS?

Рекомендуется проведение забора с использованием [D] обогащенной культуральной среды. Клиницист должен указать, что мазок берется для тестирования на GBS.

Уровень доказательств 4

Наиболее широко используемой обогащенной культуральной средой является бульон Тодда–Хьюитта с налидиксовой кислотой и колистином (например бульон Лим) или налидик-

совая кислота и гентамицин, дополнительно субкультивированные на пластине из агар. Существует несколько вариантов субкультуры обогащенной культуральной среды для выделения GBS, включая селективный и хромогенный агар [4].

9.4 Какой антибиотик следует использовать для IAP?

Для IAP следует назначать бензилпенициллин. После начала лечения следует продолжать до родов. B

Уровень доказательств 2+

Рекомендуется, чтобы 3 г бензилпенициллина внутривенно были введены как можно скорее после начала родовой деятельности с последующим введением 1,5 г каждые 4 часа до рождения ребенка. Чтобы оптимизировать эффективность IAP, первая доза должна быть введена, как минимум, за 4 часа до рождения. Имеются данные о том, что уровни бензилпенициллина в пуповинной крови превышают минимальную ингибирующую концентрацию для GBS уже через 1 час после введения в организм матери [51], однако неизвестно, как это соотносится с носительством или заболеванием новорожденных. Существует также доказательство того, что введение пенициллина за 2 часа до рождения плода уменьшает риск инфицирования новорожденных [52, 53]. Но данные 2013 года [54] свидетельствуют о том, что пенициллин более эффективен для снижения риска заболевания EOGBS при введении за 4 часа до рождения, чем за 2 часа. Амоксициллин является альтернативой, но Кокрановский обзор [7] не обнаружил различия между амоксициллином и бензилпенициллином, и, следовательно, более предпочтительным является антибиотик более узкого спектра действия.

9.5 Какой антибиотик следует применять у женщин с известной или возможной аллергией на пенициллин?

Если у женщины не было серьезной аллергии на пенициллин, следует использовать цефалоспорины. Если есть какие-либо доказательства серьезной аллергии на пенициллин, следует использовать ванкомицин. ✓

Уровень доказательств 4

Клиндамицин больше нельзя рекомендовать, поскольку текущая частота резистентности к нему в Великобритании составляет 16% [39].

9.6 Как следует осуществлять менеджмент пациентов, носителей GBS, которые отказываются от IAP?

Женщины с носительством GBS, которые отказываются от IAP, должны быть проинформированы о том, что ребенку следует проводить тщательный мониторинг в течение 12 часов после рождения, а также не рекомендуется ранняя выписка из родильного дома. ✓

Женщинам следует осознавать, что при отказе от IAP риск развития инфекции EOGBS у ребенка выше, чем при проведении IAP. Общий риск остается низким. Однако ребенок будет нуждаться в клинической оценке при рождении и тщательном мониторинге на протяжении первых 12 часов жизни [55].

9.7 Каковы неблагоприятные последствия IAP (аллергические реакции, измененная кишечная флора у новорожденных и аномальное развитие ребенка)?

Клиницисты должны знать о потенциальных неблагоприятных последствиях IAP. C

Уровень доказательств 3

IAP может нести некоторые риски для матери и ребенка. В исследовании, проведенном в Великобритании по изучению акушерской системы эпиднадзора (2012–2015 гг.), было выявлено 37 случаев анафилактических реакций у матерей в

течение 3 лет (1,6/100 000 родильных домов), около 50% которых были связаны с введением антибиотиков (0,8/100 000 родильных домов). Однако нет данных, сколько из них были связаны с IAP.

Уровень доказательств 2++

Ряд исследований показал влияние IAP на флору кишечника новорожденных, например, уменьшение колонизации лактобактериями или бифидобактериями, но эти результаты не были согласованы во всех исследованиях [57–61].

Уровень доказательств 2+

Изменения в микробиоме кишечника новорожденных были связаны с рядом более поздних эффектов у ребенка, включая аллергию, ожирение и сахарный диабет [62–64]. Однако эти риски остаются теоретическими.

Уровень доказательств 4

Нет исследований, показывающих, что IAP отрицательно влияет на развитие ребенка. Исследование ORACLE I установило, что пероральный эритромицин или амоксициклав, назначаемый беременным женщинам с преждевременным разрывом плодного пузыря, на срок до 10 дней, не был связан с какими-либо долгосрочными неблагоприятными исходами [65]. Однако исследование ORACLE II показало, что назначение перорально эритромицина беременным при спонтанных преждевременных родах с неповрежденным плодным пузырем на срок до 10 дней ассоциировалось с долгосрочным функциональным ухудшением у детей (отношение шансов 1,18; 95% ДИ: 1,02–1,37), и как пероральный эритромицин (отношение шансов 1,93; 95% CI: 1,21–3,09), так и амоксициклав (отношение шансов 1,69; 95% ДИ: 1,07–2,67) были связаны с церебральным параличом у детей в возрасте 7 лет [66]. Однако в возрасте 11 лет не было обнаружено никакого эффекта от этих антибиотиков при спонтанных преждевременных родах или преждевременном разрыве плодного пузыря [67].

10. Следует ли проводить вагинальную санацию в родах и оказывает ли она влияние в зависимости от статуса носительства GBS?

Нет никаких доказательств того, что санация во время родов уменьшит риск заболевания новорожденных GBS. C

Уровень доказательств 3

Было показано, что, несмотря на то что вагинальная санация хлоргексидином снижает риск неонатальной колонизации GBS, нет никаких доказательств того, что это оказывает какое-либо влияние на частоту заболеваемости EOGBS [68]

11. Осуществление менеджмента новорожденных детей

11.1 Если возникли какие-либо опасения относительно раннего начала неонатальной инфекции, какие признаки должны побуждать родителей и опекунов обращаться за медицинской помощью?

Родители и опекуны должны обратиться за неотложной медицинской консультацией, если они обеспокоены тем, что ребенок:

- проявляет ненормальное поведение (например, безутешный плач или вялость),
- является необычно пассивным,
- имеет трудности с кормлением,
- имеет ненормальную температуру тела, не объяснимую факторами окружающей среды (ниже 36° С или выше 38° С),
- имеет учащенное дыхание,
- имеет изменение цвета кожи.

Уровень доказательств 4

В клинических рекомендациях NICE «Инфекция новорожденных (раннее начало): антибиотики для профилактики и лечения» [55] также указываются симптомы у новорожденных, которые являются поводом для немедленной медицинской консультации. Если есть какие-либо опасения относительно раннего начала неонатальной инфекции, родители и опекуны должны быть проинформированы до того, как ребенок будет выписан из стационара.

11.2 Как следует осуществлять менеджмент доношенных детей, чьи матери получили адекватную IAP?

Доношенные дети, которые клинически здоровы при рождении и чьи матери получили IAP для профилактики заболевания EOGBS более чем за 4 часа до родов, не требуют особого наблюдения. ✓

Дети женщин, получивших антибиотики широкого спектра действия во время родов по показаниям, отличным от профилактики GBS, могут потребовать обследования и лечения в соответствии с клиническим руководством NICE по неонатальным инфекциям с ранним началом. ✓

Уровень доказательств 4

Учитывая, что адекватная IAP снижает риск заболевания EOGBS до уровня, приближающегося к уровню общей популяции, представляется разумным осуществлять менеджмент этих младенцев как группы низкого риска [7].

11.3 Как следует осуществлять менеджмент детей с риском EOGBS, чьи матери не получили адекватной IAP?

При рождении ребенка необходимо проведение оценки клинических признаков неонатальной инфекции, а жизненные показатели должны проверяться через 0, 1 и 2 часа, а затем каждые 2 часа – до 12 часов. ✓

Уровень доказательств 4

В двух исследованиях [52,69] показано, что у 90% младенцев, у которых диагностирована ранняя инфекция, будут проявляться симптомы в первые 12 часов [55].

11.4 Следует ли назначать послеродовую профилактику антибиотиками для доношенных детей с низким уровнем риска?

Послеродовая антибактериальная профилактика не рекомендуется для доношенных детей без известных антенатальных факторов риска. C

Уровень доказательств 3

Частота заболеваемости EOGBS у бессимптомных новорожденных без известных антенатальных факторов риска в Великобритании оценивается как 0,2 случая на 1000 рождений [70]. Рутинная послеродовая антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

11.5 Как следует осуществлять менеджмент детей с клиническими признаками EOGBS?

Младенцев с клиническими признаками заболевания EOGBS следует лечить пенициллином и гентамицином. ✓

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	✓ Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

В руководстве NICE по неонатальным инфекциям с ранним началом [55] содержится список клинических симптомов, характерных для неонатальной инфекции. Клиницисты, осуществляющие уход за младенцами с клиническими признаками болезни EOGBS, должны помнить и учитывать эти симптомы. Кроме того, необходимо проведение соответствующих обследований согласно руководству NICE [55], а лечение пенициллином и гентамицином внутривенно должно начинаться без промедления и без ожидания результатов исследований.

11.6 Как осуществлять менеджмент детей, чьи матери имели в анамнезе рождение ребенка с заболеванием GBS?

При рождении ребенка необходимо проведение оценки клинических признаков неонатальной инфек-

ции, а жизненные показатели должны проверяться через 0, 1 и 2 часа, а затем каждые 2 часа – до 12 часов.

Уровень доказательств 4

Матерям, у которых предыдущий ребенок имел заболевание GBS, будет предложено IAP с последующей тщательной клинической оценкой жизненных показателей и клинического состояния ребенка в течение не менее 12 часов (см. Клиническое руководство NICE 149) [55].

11.7 Какие рекомендации следует давать женщинам в отношении грудного вскармливания?

Грудное вскармливание следует поощрять независимо от GBS-статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lancefield RC. The antigenic complex of streptococcus hxmolyticus: I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of streptococcus hxmolyticus. J Exp Med 1928;47:91–103.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Audit of Current Practice in Preventing Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease in the UK. First Report. RCOG: London; 2015.
3. O’Sullivan C, Lamagni T, Efstratiou A, Patel D, Cunney R, Meehan M, et al. P3 Group B Streptococcal (GBS) disease in UK and Irish infants younger than 90days, 2014–2015. Arch Dis Child 2016;101:A2.
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1–36.
5. Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998. Pediatr Infect Dis J 2004;23:599–603.
6. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics 2016;138:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 27940705.
7. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6):CD007467.
8. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. Int J Obstet Anesth 2008;17:350–7.
9. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-
- weight infants. N Engl J Med 2002; 347:240–7.
10. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. Lancet Infect Dis 2003;3:201–13.
11. UK National Screening Committee. Group B Streptococcus: The UK NSC Policy on Group B Streptococcus Screening in Pregnancy. London: NSC; 2008 [www.screening.nhs.uk/groupb-streptococcus].
12. Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, et al. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Infect Dis 2016;16:546–55.
13. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Factors influencing women’s attitudes towards antenatal vaccines, group B Streptococcus and clinical trial participation in pregnancy: an online survey. BMJ Open 2016;6:e010790.
14. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Attitudes towards vaccination against group B streptococcus in pregnancy. Arch Dis Child 2014;99:700–1.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Group B Streptococcus (GBS) Infection in Newborn Babies. Information for you. London: RCOG; 2017.
16. UK National Screening Committee. UK NSC Group B Streptococcus (GBS) Recommendation. London: UK NSC; 2017.
17. Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng PJ, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of screening for the recurrence of antenatal group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy: a systematic review and meta-analysis with independent patient data. Am J Perinatol 2016;33:510–17.
18. Tam T, Bilinski E, Lombard E.

- Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1987–9.
19. Page-Ramsey SM, Johnstone SK, Kim D, Ramsey PS. Prevalence of group B Streptococcus colonization in subsequent pregnancies of group B Streptococcus-colonized versus non-colonized women. Am J Perinatol 2013;30:383–8.
20. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. J Perinatol 2015;35:173–6.
21. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112:259–64.
22. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol 1996;88:811–5.
23. Colbourn T, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Claxton K, Ades AE, et al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost-effectiveness and expected value of information analyses. Health Technol Assess 2007;11:1–226.
24. Carstensen H, Christensen KK, Grenner L, Persson K, Polberger S. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. J Infect 1988;17:201–4.
25. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci – perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. J Perinat Med 1988;16:423–30.
26. Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention pro-
- gram based on bacteriological and immunological follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1981;12:143–50.
27. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al.; Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:482–6.
28. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. Am J Obstet Gynecol 1979;135:1062–5.
29. Kabiri D, Hants Y, Yarkoni TR, Shaulof E, Friedman SE, Paltiel O, et al. Antepartum membrane stripping in GBS carriers, is it safe? (The STRIP-G Study). PLoS ONE 2015;10:e0145905.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean Section. NICE clinical guideline 132. London: NICE; 2011.
31. Ramus RM, McIntire DD, Wendel Jr GD. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. Am J Obstet Gynecol 1999;180:S85.
32. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol 1998;179:635–9.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Inducing labour. NICE clinical guideline 70. London: NICE; 2008.
34. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. BMJ 2002;325:308.
35. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al.; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and

- management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426–36.
36. Hospital Episode Statistics Analysis, Health and Social Care Information Centre. Hospital Episode Statistics: Admitted Patient Care 2012-13. Leeds: HES; 2013.
37. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15–20.
38. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2056–65.
39. O'Sullivan C, Heath PT, Lamagni T, Boyle M, Doherty L, Reynolds A, et al. Group B Streptococcal Disease in Infants <90 Days of Age. Unpublished 2015 [www.rcpch.ac.uk/bpsu/gbs].
40. Daniels JP, Gray J, Pattison HM, Gray R, Hills RK, Khan KS; GBS Collaborative Group. Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening. *BJOG* 2011;118:257–65.
41. Zanetti-D'allenbach RA, Holzgreve W, Ho'sli I. Neonatal group B streptococcus colonization in water births. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:54–5.
42. Thoeni A, Zech N, Moroder L, Ploner F. Review of 1600 water births. Does water birth increase the risk of neonatal infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:357–61.
43. Zanetti-D'allenbach R, Lapaire O, Maertens A, Holzgreve W, Ho'sli I. Water birth, more than a trendy alternative: a prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:355–65.
44. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:125–8.
45. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE. Late third-trimester treatment of rectovaginal group B streptococci with benzathine penicillin G. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:372–6.
46. Weeks JW, Myers SR, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall SA. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B streptococcus carriers. *Obstet Gynecol* 1997;90:240–3.
47. National Institute of Health Care and Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
48. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al.; PPRoMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPRoMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:444–52.
49. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonization in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRoMEXIL trials. *BJOG* 2014;121:1263–72; discussion 1273.
50. Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations. Detection of Carriage of Group B Streptococci. London: PHE; 2015.
51. Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112:265–70.
52. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1204–10.
53. de Cuito M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112–14.
54. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2013;121:570–7.
55. National Institute of Health Care and Excellence. Neonatal Infection (Early Onset): Antibiotics for Prevention and Treatment. NICE clinical guideline 149. London: NICE, 2012.
56. UK Obstetric Surveillance System. Anaphylaxis in Pregnancy. Oxford: UKOSS; 2015 [www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/aip?highlight=Yto0OntpOJa7czo4OjItYXRlcm5hbC17aToxO3M6OToiJ21hdGVyb mFsljtpOjI7czo4MToiYw5hcGh5bGF4aXMiO2k6MztzOjIwOjItYXRlcm5hbCBhbmFwaHlsYXhpcyl7fQ==].
57. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di GD, Biavati B, Corvaglia LT, et al. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS ONE* 2016;11:e0157527.
58. Cassidy-Bushrow AE, Sitarik A, Levin AM, Lynch SV, Havstad S, Ownby DR, et al. Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7:45–53.
59. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100: 5537–46.
60. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:983–93.
61. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:304–8.
62. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:748–53.
63. Mueller NT, Mao G, Bennet WL, Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Appel LJ, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:497–501.
64. Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes* 2016;17: 469–77.
65. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310–8.
66. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319–27.
67. Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F131–5.
68. Ohlsson A, Shah VS, Ståde BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12): CD003520.
69. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants >=2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256–63.
70. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al.; PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292–4.