

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В (*Streptococcus agalactiae*)

Академик РАМН ТОТОЛЯН А. А.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербург

Тотолян А. А. Перинатальная инфекция, вызываемая стрептококками группы В (*Streptococcus agalactiae*) // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 1. С. 72–80. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Цель. Ознакомление медицинских работников с состоянием проблемы о месте и роли условно-патогенных стрептококков группы В (СГВ) в патологии беременности и перинатальной заболеваемости.

Основное содержание. Обзор современной литературы и обобщение научного опыта относительно лидирующей роли стрептококков группы В (СГВ, *Streptococcus agalactiae*) в патологии беременности, плодов и новорожденных. Приведены сведения о механизмах носительства СГВ и распространенности возбудителя в урогенитальном тракте женщин и мужчин, о влиянии СГВ на развитие генитальной патологии, на внутриутробное развитие плодов и на высоколетальную инвазивную неонатальную патологию. Приведены данные, обосновывающие принадлежность СГВ-инфекций к ИППП. Обоснована высокая целесообразность различных мер профилактики СГВ-инфекции с целью снижения показателей перинатальной патологии и смертности. Уделено внимание некоторым вопросам молекулярно-генетической оценки штаммов-возбудителей, в т.ч. их диагностике и принципам конструирования протективных анти-СГВ-вакцин.

Заключение. Обоснована необходимость контроля за носительством СГВ-инфекции беременными с целью разработки рекомендаций и национального регламента по профилактике вызываемых ими высоколетальных заболеваний.

Ключевые слова: стрептококки группы В, перинатальная патология, инвазивные инфекции, меры профилактики, ПЦР-диагностика, вакцина.

Totolian A.A. Perinatal infection caused by group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 1. P. 72–80. Institute of Experimental Medicine RAMS. 197376, Saint-Petersburg.

Aim. The matter of presented paper addressed to medical workers with aim to give them modern information on the role of group B streptococcal (GBS) strains in pathology of pregnancy and in perinatal diseases.

Basic contents. The review is given on present scientific literature and health care experience concerning leading role of GBS in pathology of pregnancy and newborns. Information is described on the mechanism of GBS carryership, their distribution in genital ways of women and men, ability to cause severe invasive neonatal diseases with high lethality and influence on development of embryo. It is obvious that infection diseases caused by GBS should be considered as infection transmitted through sexual contacts. The high expedience of prophylactic measures was underlined with the aim to diminish the indexes of perinatal morbidity and mortality. Some molecular and genetic subjects on GBS diagnostics and recombinant vaccine construction are discussed.

Conclusion. The development of recommendations for prophylactic measures and national regulation scheme against GBS perinatal diseases was grounded.

Key words: group B streptococci, perinatal pathology, invasive infections, prophylactic measures, PCR diagnostics, recombinant vaccine.

Согласно сведениям мировой литературы [22], начиная с 70–80-х гг. прошлого века и по настоящее время, стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*, СГВ) рассматриваются в качестве ведущего этиологического фактора высоколетальных и инвазивных бактериальных заболеваний в перинатологии [46, 55, 60, 62, 71]. Это положение является общепризнанным и аксиоматичным для многих исследовательских и родовспомогательных центров большинства стран мира. К одному из редких исключений относится Россия, где исследования такого плана проводятся всего в 2–3 научных центрах [2, 3, 9, 18]. Это обстоятельство послужило основным поводом для подготовки настоящей статьи. Допол-

нительными аргументами в ее пользу явились также следующие обстоятельства:

- в стране отсутствует официальная регистрация данных по эпидемиологии СГВ-инфекций в перинатологии;
- медицинские работники страны слабо информированы о роли СГВ в патологии человека, а информация о механизмах их патогенного действия не доводится в первую очередь до персонала ЛПУ родовспомогательного профиля;
- недостаточна информация относительно международного опыта, мер и средств профилактики СГВ-заболеваний в перинатологии;

– крайне слаба база и культура современной отечественной лабораторной диагностики СГВ-заболеваний.

Возбудители СГВ-инфекций относятся к условно-патогенной флоре, носительство которой тем не менее ответственно за значительный рост заболеваний половой сферы [73]. Асимптомное носительство СГВ встречается у представителей обоих полов (сексуальных партнеров): у женщин (наружные родовые пути) в среднем в 23–34% случаев, у мужчин (секрет простаты) – до 18–21%. В разных странах эти цифры колеблются в достаточно широких пределах – от 6 до 50% [39, 67]. Очевидна их большая зависимость от правильно организованного и грамотного лабораторного наблюдения за беременными. У женщин носительство чревато развитием вагинита разной локализации, цервицита, эндометрита и уро-инфекции, у мужчин – цистита, уретрита или простатита.

Рост инфекционных очагов увеличивает распространение возбудителя гематогенным либо контактным путем. Так, 5-кратное увеличение очага инфекции в наружных родовых путях увеличивает рост манифестных форм СГВ-инфекций у беременных, плодов и новорожденных в 13 раз. Принимая во внимание то, что экологической нишей СГВ у человека служит в первую очередь прямая кишка, к условиям развития СГВ-инфекций можно отнести нарушения правил личной гигиены индивидуумов, присущую современному обществу высокую либерализацию половых отношений, широкое, и не всегда контролируемое, использование антибиотиков и развитие на этой почве дисбактериозов.

Существуют 3 группы возможных последствий распространения СГВ [1, 4]:

- развитие очага инфекции в наружных родовых путях может повреждать мужские половые клетки и тем самым имитировать состояние «ложного бесплодия»;
- гематогенное распространение СГВ может вызывать патологию оболочек амниона и опосредованно – разные формы поражения плода, чреватые его недоразвитием [9];
- прохождение плода через инфицированные СГВ родовые пути рожениц нередко приводит к инвазивным и высоколетальным заболеваниям новорожденных [12].

Роль СГВ-инфекции в перинатологии изучается в большинстве стран мира и практически на всех континентах, в том числе в Азии и Африке. Полученные итоги исследования активно используются в практике родовспоможения, их анализ позволяет вычислять некоторые усредненные параметры этой инфекции у беременных и в перинатологии, а также создавать национальные регламенты борьбы с СГВ-инфекцией [63, 67]. Отдельные положения, приводимые ниже,

допускают ряд заключений принципиального характера:

- передача инфекта от роженицы-носительницы СГВ потомству имеет место в 37% случаев; из инфицированных детей заболевает около 61%, а погибает минимум 25% и более; речь идет о заболеваниях, протекающих по типу EOD (early-onset disease, развивается в течение 1-й нед жизни) или LOD (late-onset disease, развивается в течение первых 3 мес), проявляющихся в форме бактеремии, сепсиса, пневмонии или менингита [18, 26, 30];
- сочетанное ректально-вагинальное носительство СГВ приводит к резкому увеличению этих показателей;
- риск развития неонатальной инфекции от носительниц в 30 раз превосходит таковой от здоровых беременных;
- статистические расчеты учитывают лишь заболеваемость новорожденных (2–5 случаев СГВ заболеваний на 1000 родов) и, к сожалению, не учитывают мертворождаемость от СГВ, как результат хориоамнионита, дедуцида и мембранита;
- патология этого рода может приводить к одному из следующих событий: гибели плода, позднему выкидышу, недоразвитию органов и систем плода, угрозе прерывания беременности, преждевременным родам и длительному и травматичному «сухому периоду» в родах [73];
- обнаружение длительного носительства СГВ, в условиях сексуального партнерства и совпадения серологических и молекулярно-генетических характеристик выделяемых патогенов, позволяет, на наш взгляд, отнести СГВ-инфекцию к заболеваниям, передающимся половым путем, – ИППП [13, 15, 49].

Из всего перечисленного очевидно, что борьба с СГВ-инфекцией может и должна стать неотъемлемой частью решения демографической проблемы в рамках межведомственной программы Минздравсоцразвития РФ и Российской академии медицинских наук «Снижение предотвратимой смертности от различных заболеваний», существенной частью борьбы за здоровое материнство и детство. Последний вывод особенно важен для практики, ибо до недавнего времени он не стоял на повестке дня и рассматривался как дискуссионный. В этом смысле важное значение приобретает ряд обстоятельств, указывающих на социально-экономический ущерб от СГВ-заболеваний в перинатологии, если не затрагивать СГВ-инфекции взрослых, осложняющих иммунодефицитные состояния, онкопатологию и сахарный диабет I и II типов [14]. Достаточно указать на некоторые из них:

- СГВ поражает урогенитальную область, влияет на течение и исход беременности, созревание

плода и вызывает системные и генерализованные инфекции новорожденных, т.е. наносит ущерб здоровью и жизни детей до 1 года [53];

- СГВ-патология часто является причиной длительной инвалидизации детей, особенно в случаях заболевания менингитом и пневмонией; СГВ-патология поддерживает хронический миокардит у детей;
- СГВ в условиях сочетания с гриппом и гриппоподобными инфекциями могут приводить к летальному исходу от сепсиса и пневмонии [16, 41];
- СГВ могут осложнять вторичные иммунодефицитные состояния, сахарный диабет и онкопатологию, ускоряя гибель больных.

Любой патологический процесс, вызываемый стрептококками группы В, начинается с адгезии и колонизации эпителия слизистой мочеполового тракта. СГВ обладают значительным набором белков-адгезинов [12, 57, 58], чем, по-видимому, объясняется политропность данного возбудителя к различным тканям и органам. Взаимодействие СГВ с эпителием влагалища находится под влиянием гормональной регуляции со стороны организма-хозяина [18]. В условиях обычного функционирования организма пик адгезии и колонизации приходится на 3-ю нед менструального цикла, а очищение организма от возбудителя реализуется в течение 4-й нед. В то же время перестройка гормонального фона при беременности или гормональной контрацепции приводит к резкому повышению показателей адгезии и колонизации на всех сроках, что благоприятствует росту микробного очага и, соответственно, риску развития патологии беременных, плода и новорожденных. По-видимо-

му, использование гормональных контрацептивов должно постоянно контролироваться на предмет формирования и увеличения очага СГВ. Эта мера диктуется широким употреблением гормональных контрацептивных средств на практике у женщин детородного периода.

Как указывалось, гематогенный путь распространения СГВ, вызывая поражение оболочек, околоплодной жидкости и ее аспирацию, приводит к внутриутробной инфекции плода, пневмонии, асфиксии, недоразвитию органов и систем, массы и роста тела (отдельные примеры предоставлены НИИАиГ им. Отта, табл. 1) [9, 12]. Случаи гибели новорожденных от СГВ-инфекции, также предоставленные НИИАиГ им. Отта РАМН, приведены в табл. 2 [9].

Приведенные примеры указывают на необходимость и обязательность создания и использования ряда мер для защиты здоровья будущих матерей, плодов и новорожденных. В их числе, как минимум, должны быть наблюдение за беременными на носительство СГВ посредством простых, экономичных и быстрых методов диагностики минимум в I и III триместрах беременности [10, 54, 74] и контроль мультилокусного обсеменения новорожденных СГВ [70].

Основные мероприятия при диагностике СГВ сводятся к следующему:

- классическая бактериологическая диагностика с посевом на жидкие и плотные обогащенные и селективные (последние содержат налидиксовую кислоту – 15 µg/ml и гентамицин – 8 µg/ml) питательные среды с последующим выделением чис-

Таблица 1

Сведения о плодах, погибших интранатально от СГВ-инфекции*

Срок беременности	Масса и рост тела	Диагноз	Серотип СГВ от матери	Серотип СГВ от плода
36 нед	2100 г, 46 см	Хориоамнионит, в/у пневмония	II и Ia	II и Ia
32 нед	1750 г, 42 см	Диффузный мембранит, децидуит, в/у пневмония	III	III
27 нед	Двойня по 600 г	Гематома, аспирация вод, асфиксия	Ia	Ia

*По данным НИИАиГ им. Отта РАМН (Зациорская С. Л., 1995).

Таблица 2

Данные о погибших неонатально от СГВ-инвазивных инфекций*

Возраст гестации	Масса и рост тела	Длительность жизни в часах	Диагноз	Серотип СГВ от матери	Серотип СГВ от ребенка
Срочные роды	2730 г, 48 см	35,5	В/у пневмония, сепсис	IIIR	IIIR
Срочные роды	3000 г, 46 см	21	Хориоамнионит, фуникулит, в/у пневмония	IIc	IIc
34 нед	2700, 49 см	17	В/у пневмония, очаговый менингит	IIIR	IIIR
28 нед	1050 г, 35 см	11,5	Хориоамнионит, в/у пневмония гнойный децидуит	IIIR	IIIR
27 нед	910 г, 36 см	17,5	Амнионит, децидуит, в/у пневмония	Ia	Ia

*По данным НИИАиГ им. Отта РАМН (Зациорская С.Л., 1995).

- тых культур и их идентификацией путем серотипирования или коаггутинации [4, 18];
- идентификация СГВ посредством определения группового и типового полисахарида в реакции латекс- или коаггутинации, в том числе и непосредственно на тампоне [18];
- генотипирование и выявление маркерных генов СГВ посредством секвенирования [53, 63] разных вариантов ПЦР (полимеразной цепной реакции) [7, 75] и электрофореза в пульсирующем электрическом поле [7, 24, 64];
- использование различных приемов экспресс-диагностики СГВ, особенно в случаях поступления рожениц с начавшимися родами [25].

Меры профилактики, используемые раздельно или в сочетании [20, 21, 34, 70]:

- 1) орошение наружных родовых путей 0,5% хлоргексидином в период беременности или 0,2% его раствором непосредственно перед родами или при поступлении роженицы сразу после отхождения вод;
- 2) двукратное введение антибиотика (пенициллин) во 2-й половине беременности либо его внутривенное введение перед родами для достижения высокой концентрации в амнионе; при аллергии на пенициллин применяют другой антибиотик в соответствии с результатами антибиотикограммы;
- 3) предварительное введение будущим матерям конъюгированной вакцины из полисахаридов серотипов СГВ, распространенных в конкретном регионе, с целью выработки защитных антител, проходящих плацентарный барьер и обеспечивающих протективный иммунитет у плода или новорожденного.

На сегодня стратегия профилактики, разработанная в США, в Центре по контролю за заболеваемостью, а также в Англии и во Франции, включает следующие рекомендаций [33, 52]:

- на 35–37-й нед все беременные должны обследоваться на предмет ректально-вагинального носительства СГВ; носители и беременные с преждевременным отходом вод или имеющие в анамнезе СГВ-инфекцию должны получать профилактику антибиотиком;
- следует строго соблюдать инструкцию по забору и анализу материала, а также по определению антибиотикограммы выделенных штаммов;
- при невозможности быстрого выделения СГВ, косвенными факторами риска, подсказывающими необходимость проведения профилактики, являются роды до 37-й нед, преждевременный разрыв оболочек и отхождение вод, а также лихорадка в родах $> 38^{\circ}\text{C}$ [73];

- беременные, у которых обнаруживается СГВ-бактериурия, также должны быть подвергнуты профилактике;
- дети, рожденные от носительниц СГВ, обязательно должны обследоваться на наличие возбудителя.

Наглядным примером эффективной борьбы с СГВ-заболеваниями служит опыт США. В ее истории можно выделить два периода: до и после 1996 г., когда была введена система мер по ее контролю и профилактике. До этого срока на каждые 100–200 новорожденных, рожденных от носительниц СГВ, приходился 1–2 больных, а ежегодный экономический ущерб составлял 300 млн дол. К 2000 г. система контроля охватывала 52% беременных и 300 тыс. новорожденных, а носительство СГВ выявляли в 17–24% случаев. На сегодня более 67% госпиталей и 90% акушеров выполняют рекомендации надзорных органов страны по борьбе с СГВ-инфекцией. В целом уже к 2007 г., благодаря предпринятым мерам по контролю и профилактике, СГВ-заболеваемость только у новорожденных упала с 2–5/1000 до 0,14–0,8/1000 родов, т.е. в 3–6 раз, а смертность среди больных – до 3%.

В Великобритании к 2007 г. 47% учреждений родовспоможения следовали аналогичным рекомендациям Королевского колледжа акушерства [33, 43]. Согласно данным научной литературы за 2000–2007 гг., разные варианты мер национального регламента профилактики СГВ-носительства и инфекции реализуются во многих странах мира: Бразилии, Греции, Испании, Италии, Канаде [35], Китае, Ливане [29], Малайзии [42], Новой Зеландии [28], Норвегии [19], Польше [27, 47], Таиланде, Тайване [72], Финляндии [45], Франции [52], Хорватии, Швеции, Японии и др. [23, 33, 39].

К сожалению, в нашей стране отсутствует национальная стратегия и регламент борьбы с СГВ-инфекцией, что приводит к возникновению проблем, требующих решения, а именно: нужно ли вводить учет СГВ-заболеваемости; нужно ли внедрять классическую и генетическую диагностику СГВ; следует ли разрабатывать меры и препараты для профилактики СГВ; что даст снижение уровня СГВ-заболеваний и скажется ли это на снижении социально-экономического ущерба?

Решению этих задач и изучению механизмов патогенного действия СГВ в значительной мере способствовало полное секвенирование геномов штаммов ряда серотипов СГВ, начало которому было положено в 2001–2002 гг. [38, 40, 65, 66]. На сегодня выполнено полногеномное секвенирование 10 штаммов 7 разных серотипов, и соответствующие данные позволили выявить новые гены, кодирующие факто-

ры болезнетворности и позволяющие найти новые подходы к созданию вакцин (табл. 3) [56, 64].

Так, например, ПЦР-генодиагностика может быть выполнена для группирования (рис. 1) или типирования СГВ по генам полисахаридам, для выявления аллельного полиморфизма, например, по гену гипотетического белка *sak0192* СГВ разного происхождения (рис. 2), для изучения структуры «островка патогенности», содержащего ген *bac* и гены системы регуляции его транскрипции [8, 36, 37, 51, 75].

Клонирование ряда поверхностных белков СГВ, участвующих в их адгезии, во взаимодействии с белками или ферментами организма-хозяина, позволяет получать на основе разных фрагментов генов рекомбинантные полипептиды [5, 17], которые в самых различных комбинациях используются для конструирования протективной анти-СГВ-вакцины [6, 11, 44, 50]. Эффективность таких полипептидов оценивается по ряду следующих критериев: иммуногенность, протективность и особенность третичной структуры белков (табл. 4, рис. 3) [59].

Пример подобного подхода был апробирован на экспериментальной вакцине (табл. 4), содержащей наиболее иммуногенные и протективные эпитопы белка *Vac* (IgA-связывающий домен) [64], функционально наиболее существенные участки белков *ScaAB* (иммуногенный домен, участвующий в обмене меди) [68] и *C5a* пептидазы [31, 32] (N-концевой участок молекулы), а также, по-видимому, отдельные адгезины (например, *SspB1* или *SspB2*) [12] и фимбриальные белки *Pi-1* и *Pi-2a* [48, 57].

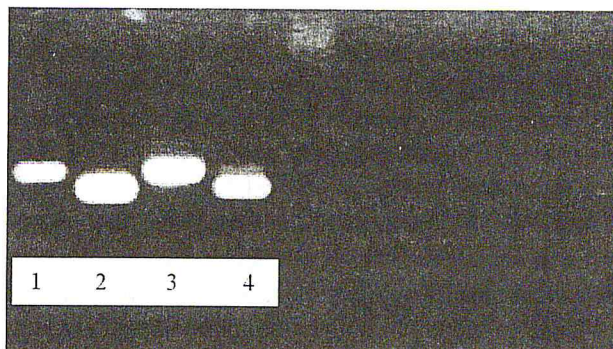


Рис. 1. ПЦР-диагностика стрептококков разных серогрупп: 1 – группа А, 2 – группа В, 3 – группа С, 4 – группа G (Dmitriev A.V. et al., 2004)

Создание эффективной протективной вакцины в мире и в нашей стране находится в фазе разработки и до решения этой проблемы единственными средствами профилактики СГВ-инфекции в перинатологии продолжают оставаться орошение антисептиками и обработка антибиотиками. Эффект достаточно высок и в этих случаях. Очевидно, что эти меры не нуждаются в весьма больших расходах и лишь требуют неукоснительного соблюдения медицинским персоналом строгой последовательности в реализации регламентированных и логически опосредованных действий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все изложенное должно быть принято в качестве обоснования и доказательства необходимости разра-

Таблица 3

Гены СГВ, информативные для дифференциальной видовой и внутривидовой ПЦР-идентификации СГВ и создания специфических вакцин

Ген(ы)	Кодируемый белок или функция
<i>bac</i>	Адгезин, способен связывать IgG и фактор Н комплемента, нарушает классический путь активации комплемента; локализован на острове патогенности
<i>bibA</i>	Недавно выявленный иммуногенный адгезин
<i>scaAB</i>	Адгезин, обладающий свойством агрегации; липопротеин, участвует в обмене меди
<i>sspB1</i>	Адгезин, присутствует у возбудителей инвазивных инфекций; локализован на острове патогенности
<i>sspB2</i>	Адгезин, присутствует у возбудителей инвазивных инфекций; локализован на острове патогенности
<i>pi-1</i>	Адгезин, локализованный на фимбриях и пили
<i>pi-2a</i>	Адгезин, локализованный на фимбриях и пили
<i>bca</i>	Альфа-белок
<i>alp1...5</i>	Кластер генов, кодирующих альфа-подобные белки
<i>lmb</i>	Ламинин связывающий белок, локализован на острове патогенности
<i>cps</i>	Кластер генов, кодирующий фрагменты типовых полисахаридов
<i>hsp (cpn)</i>	Кластер генов, кодирующий шапероны или белки теплового шока, участвующие в адаптации микроба к условиям роста
<i>sak0192</i>	Ген существует более чем в 13 аллелях, уникален для <i>S. agalactiae</i>
<i>sak188/189</i>	Гены, кодирующие двухкомпонентную систему регуляции <i>Vac</i> белка
<i>scpB</i>	C5a пептидаза, участвует в пенетрации клеток, гидролизует C5a фракцию комплемента и нарушает активацию комплемента

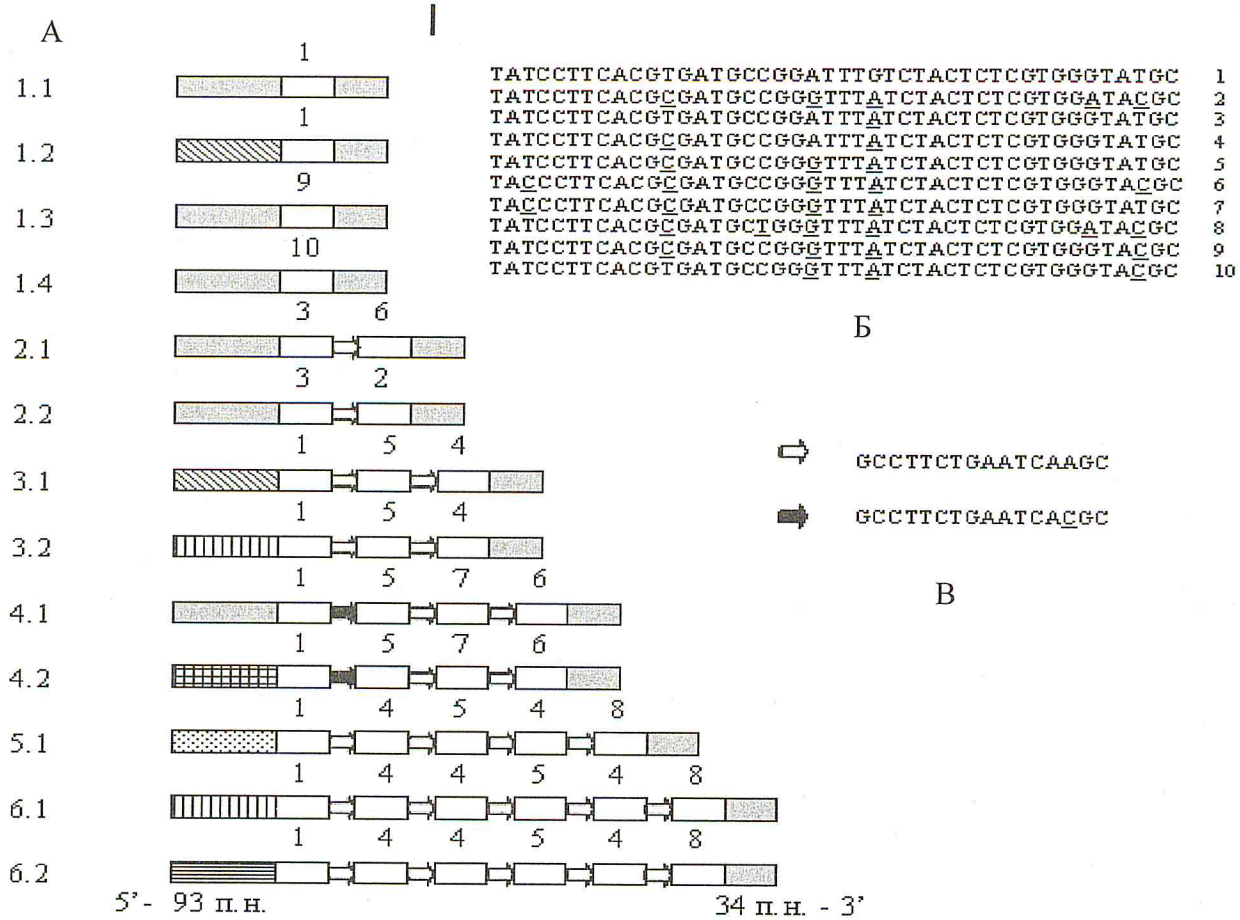


Рис. 2. А – структура гена *sak0192* (является уникальной для СГВ; может существовать более чем в 13 аллелях и быть использована для диагностики), Б и В – структура спейсеров и повторов в аллелях гена (Дмитриев А. В. и соавт., 2007)

Таблица 4

Иммуногенность и протективность рекомбинантных полипептидов, созданных на основе Вас белка СГВ*

Мыши, иммунизированные полипептидом	Обратные титры антител	Протективный эффект антител к полипептиду Р6 на мышях при их заражении дозой СГВ, равной около 108 КФЕ			
		% выживших мышей через 4 ч		% выживших мышей через 48 ч	
		Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Р6	>100 000	100	8	100	0,5
Р1	50 000	•	•	•	•
Р5	<30 000	•	•	•	•

*По данным Suvorov A.N. et al., 2004. • Тест не ставился.

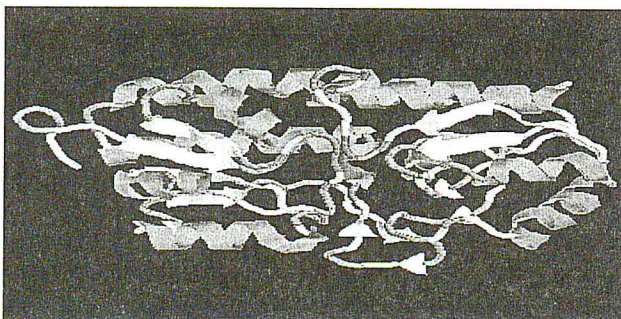


Рис. 3. Трехмерная структура белка ScaAB стрептококка группы В (Воробьева Е. И. и соавт., 2005)

ботки и внедрения в практику мер и средств национального регламента по борьбе с СГВ-инфекцией, особенно в области перинатологии. Предполагается, что они будут включать в себя два крупных блока:

- во-первых, меры по контролю и мониторингу за носительством СГВ беременными и новорожденными;
- во-вторых, мероприятия по профилактике патологии беременности, плода и новорожденных.

Данные меры будут способствовать улучшению демографических показателей в стране в части, касающейся детского населения в возрасте до 1 года.

Литература

1. Башмакова М. А., Кошелева Н. Г., Калашникова Е. П. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка // *Акушерство и гинекология*. 1995. № 1. С. 15–18.
2. Боровкова Е. И., Сидорова И. С., Воробьев А. А. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на разных сроках беременности // *Вестник РАМН*. 2004. № 1. С. 48–50.
3. Бочков И. А., Семина Н. А., Шевчук М. С. и соавт. Эпидемиологические особенности распространения стрептококков серогруппы В в родовспомогательных учреждениях разного типа // *Эпидемиол. и инф. бол.* 1997. № 2. С. 13–16.
4. Булгакова Т. Н., Грабовская К. Б., Тотолян А. А. Стрептококки группы В в патологии человека // *Журн. микробиол.* 1983. № 8. С. 7–17.
5. Воробьева Е. И., Воробьева О. В., Суворов А. Н. Изучение гена scaAB патогенных стрептококков группы В, кодирующих белок, участвующий в процессах адгезии и агрегации // *Журн. микробиол.* 2005. № 4. С. 9–11.
6. Грабовская К. Б., Леонтьева Г. Ф., Мерингова Л. Ф. и др. Протективные свойства некоторых поверхностных рекомбинантных полипептидов стрептококков группы В // *Мед. иммунол.* 2006. Т. 6. № 2–3. С. 133–138.
7. Дмитриев А. В., Ни Y. Y., Shen A. D. et al. Анализ клинических штаммов стрептококков группы В методами молекулярной генетики // *Мед. академ. журн.* 2002. Т. 2. № 2. С. 18–27.
8. Дмитриев А. В., Шен А. Д., Тотолян А. А. Ген sak0192 *Streptococcus agalactiae* содержит прямые повторы и спейсеры – генетические маркеры для характеристики штаммов // *Мол. ген. микроб. вирусол.* 2007. № 4. С. 37–41.
9. Зацюрская С. Л. Стрептококки группы В у беременных женщин и новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996.
10. Зуева Л. П., Тотолян А. А., Савина В. А. Эпидемиология и профилактика заболеваний, вызываемых стрептококком группы В, у новорожденных: Информационное письмо. СПб., 1999.
11. Мерингова Л. Ф., Леонтьева Г. Ф., Грабовская К. Б. и др. Иммуногенность модифицированного дextrаном рекомбинантного фрагмента белка Вас стрептококка группы В // *Журн. микробиол.* 2007. № 2. С. 32–38.
12. Оганян К. А. Течение и исход беременности при колонизации мочевого тракта женщин стрептококками групп В и D: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
13. Охаткин М. Б., Хитров М. В., Ильяшенко И. Н. Инфекции, передающиеся половым путем: Учеб. пособие. Ярославль, 2000. 51 с.
14. Покровский В. П., Брико Н. И., Рятис Л. А. Стрептококки и стрептококкозы. М., 2006. 541 с.
15. Савина В. А. Эпидемиология и профилактика заболеваний, вызываемых стрептококком группы В, у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
16. Стратегия возбудителя в организме хозяина / Под ред. А. А. Тотоляна и Р. Я. Поляк. Л., 1987. 190 с.
17. Суворов А. Н., Грабовская К. Б., Леонтьева Г. Ф. и др. Рекомбинантные вакцины против стрептококков группы В как средство специфической профилактики // *Мед. академ. журн.* 2006. № 1. С. 13–19.
18. Тотолян А. А., Грабовская К. Б. Стрептококки группы В в неонатальной патологии: механизм патогенного действия, диагностика и профилактика // *Вестник АМН СССР*. 1990. № 7. С. 36–40.
19. Aavistland P., Hoiby E. A., Lystad A. Systemic group B streptococcal disease in neonates and young infants in Norway 1985–94 // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 85. № 1. P. 104–105.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 100. P. 1405–1412.
21. Baker C. J., Rench M. A., Edwards M. S. et al. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. P. 1180–1185.
22. Balter S., Whitney C. G., Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal infections / Gram-positive pathogens / Eds. V. Fischetti et al. ASM Press. Washington DC., 2000. P. 154–162.
23. Beardsall K., Thompson M. H., Mulla R. J. Neonatal group B streptococcal infection in South Bedfordshire, 1993–98 // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2000. Vol. 82. № 3. P. 205–207.
24. Benson K. D., Luchansky J. B., Elliott J. A. et al. Pulsed-field fingerprinting of vaginal group B streptococcus in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 100. P. 545–551.
25. Bergeron M. G., Danbing K., Menard C. et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 175–179.
26. Bidet P., Brahimi N., Chalas C. et al. Molecular characterization of serotype III group B-streptococcus isolates causing neonatal meningitis // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188. P. 1132–1137.
27. Brzywczy-Wloch M., Strus M., Pawlik D. et al. Increasing *Streptococcus agalactiae* colonization of pregnant women and newborns in south-eastern region of Poland // *Med. Disw. Microbiol.* 2008. Vol. 60. № 1. P. 5–12.
28. Campbell N., Eddy A., Darlow B. et al. New Zealand GBS Consensus Working Party. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: technical report from the New Zealand GBS consensus working party // *N. Z. Med. J.* 2004. P. U1023.

29. Chaaya A., Chacar H. R., Daoud M. et al. Scrining of Streptococcus agalactiae (group B) in the perinatal period // J. Med. Liban. 1996. Vol. 44. № 4. P. 203–208.
30. Chatellier S., Huet H., Kenzi S. et al. Genetic diversity of rRNA operons of unrelated Streptococcus agalactiae strains isolated from cerebrospinal fluid of neonates suffering from meningitis // J. Clin. Microbiol. 1996. Vol. 34. P. 2741–2747.
31. Cheng Q., Carlson B., Pillai S. et al. Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci // Infect. Immunol. 2001. Vol. 69. № 4. P. 2302–2308.
32. Cheng Q., Debol S., Lam H. et al. Immunization with C5a peptidase or peptidase-type III polysaccharide conjugate vaccines enhances clearance of group B Streptococci from lungs of infected mice // Infect. Immunol. 2002. Vol. 70. № 11. P. 6409–6415.
33. Cromwell D., Joffe T., Hughes R. et al. The local adaptation of national recommendation for preventing early-onset neonatal group B streptococcal disease in UK maternity units // J. Health Serv. Res. Policy. 2008. № 13 (suppl. 2). P. 52–57.
34. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease // Guideline. № 36. Nov. 2003. London. Engl. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2003.
35. Davies H. D., Raj S., Adair C. et al. Population-based active surveillance for group B streptococcal infections in Alberta, Canada: implication for vaccine formulation // Pediatr. Infect. Dis. J. 2001. Vol. 20. № 9. P. 879–884.
36. Dmitriev A., Hu Y. Y., Shen A. D. et al. Chromosomal analysis of group B streptococcal clinical strains; bac gene positive strains are genetically homogenous // FEMS Microbiol. Lett. 2002. Vol. 208. P. 93–98.
37. Dmitriev A., Shen A. D., Tkacikova L. et al. Structure of scpB-lmb intergenic region as criterion for additional classification of human and bovine group B streptococci // Acta Vet. Brno. 2004. Vol. 73. P. 215–220.
38. Dmitriev A. V., Suvorov A. N., Totolian A. A. Physical and genetic chromosomal maps of Streptococcus agalactiae, serotypes II and III; rRNA operon organization // FEMS Microbiol. Lett. 1998. Vol. 167. P. 33–39.
39. Elvedi-Gasparovic V., Peter B. Maternal group B streptococcus infection, neonatal outcome and the role of preventive strategies // Coll. Antropol. 2008. Vol. 32. № 1. P. 147–151.
40. Glaser P., Rusniok C., Buchrieser C. et al. Genome sequence of Streptococcus agalactiae, a pathogen causing invasive neonatal disease // Mol. Microbiol. 2002. Vol. 45. P. 1499–1513.
41. Grabovskaya K. B., Bulgakova T. N., Dubrovina T. et al. The influenza A virus as an inductor of tissue susceptibility to infection by group B streptococci. Bacteria and the Host. Eds. Ryc. Franek. Avicenum. Prague, 1986. P. 47–50.
42. Gray K. J., Bennett S.L., French N. et al. Invasive group B streptococcal infection in infants // Malawi. Emerg. Infect. Dis. 2007. Vol. 13. № 2. P. 223–229.
43. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease // Guideline. № 36. Nov. 2003. London. Engl. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2003.
44. Heath P. T., Feldman R. G. Vaccination against Group B streptococcus // Expert. Rev. Vaccines. 2005. Vol. 4. № 5. P. 207–218.
45. Kalliola S., Vuopio-Varkila J., Takala A.K., Eskola J. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study // Pediatr. Infect. Dis. J. 1999. Vol. 18. № 9. P. 806–810.
46. Kovavisarath E., Ying W. S., Kanjanahareutai S. Risk factors related to group B streptococcal colonization in pregnant women in labor // J. Med. Assoc. Thai. 2007. Vol. 90. № 7. P. 1287–1292.
47. Kowalska B., Niemiec K.T., Drejewicz H. et al. Prevalence of group B streptococcal colonization in pregnant women and their newborns based on the results of examination of patients in the Obstetric and Gynecology Department of the National Research Institute of Mother and Child – a pilot study // Ginekol. Pol. 2003. Vol. 74. № 10. P. 1223–1227.
48. Maisey H. C., Quach D., Hensler M. E. et al. A group B streptococcal pilus promotes phagocyte resistance and systemic virulence // FASEB J. 2008. Vol. 22. № 6. P. 1715–1724.
49. Manning S. D., Neighbors K., Tallman P. A. et al. Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. № 3. P. 380–388.
50. Martin D. S., Rioux E., Gagnon M. et al. Protection from Group B Streptococcal Infection in Neonatal Mice by Maternal Immunization with Recombinant Sip Protein // Infect. Immunol. 2002. Vol. 70. № 9. P. 4897–4901.
51. Melchers W. J., Bakkers J. M., Toonen M. et al. Genetic analysis of Streptococcus agalactiae strains isolated from neonates and their mothers // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2003. Vol. 36. P. 111–113.
52. Mereghetti L., Lanotte P., Rochoux A. et al. Application of French guidelines for preventing group B streptococcal disease in a university hospital // Clin. Microbiol. Infect. 2007. Vol. 13. № 3. P. 32–34.
53. Musser J. M., Mattingly S. J., Quentin R. et al. Identification of a high-virulence clone of type III Streptococcus agalactiae (group B streptococcus) causing invasive neonatal disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. P. 4731–4735.
54. Puopolo K.M., Madoff L.C., Eichenwald E.C. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening // Pediatrics. 2005. Vol. 115. № 5. P. 1240–1246.

55. *Regan J. A., Klebanoff M. A., Nugent R. P. et al.* Colonization with group B streptococci in pregnancy adverse outcome. VIP Study Group. Am. // J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 174. P. 1354–1360.
56. *Rioux S., Martin D., Ackermann H.-W. et al.* Localization of surface immunogenic protein on group B Streptococcus // Infect. Immunol. 2001. Vol. 69. P. 5162–5165.
57. *Rosini R., Rinaudo C. D., Soriani M. et al.* Identification of novel genomic islands coding for antigenic pilus-like structures in Streptococcus agalactiae // Mol. Microbiol. 2006. Vol. 61. № 1. P. 126–141.
58. *Santh I., Scarselli M., Mariani M. et al.* BibA: a novel immunogenic bacterial adhesion contributing to group B Streptococcus survival in human blood // Mol. Microbiol. 2007. Vol. 63. № 3. P. 754–767.
59. *Santillan D. A., Andracki M. E., Hunter S. K.* Protective immunization in mice against group B streptococci using encapsulated C5a peptidase // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. P. 114.e1–6.
60. *Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC // MMWR Recomm. Rep. 2002. Vol. 51. № RR-11. P. 1–22.
61. *Schrag S. J., Zell E. R., Lynfield R. et al.* A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 233–239.
62. *Schuchat A.* Group B streptococcus // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 51–56.
63. *Sun Y., Kong F., Zhao Z., Gilbert G. L.* Comparison of a three-set genotyping system with multilocus sequence typing for Streptococcus agalactiae (group B streptococcus) // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43. P. 4704–4707.
64. *Tanaka D., Gyobu Y., Kodama H.* Typing of group B streptococci by pulsed-field gel electrophoresis // Kansenshogaku-Zasshi. 1995. Vol. 69. P. 455–460.
65. *Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M. J. et al.* Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V Streptococcus agalactiae // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 12391–12396.
66. *Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M. J. et al.* Genome analysis of multiple pathogenic isolates of Streptococcus agalactiae: implications for the microbial «pan-genome» // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 13950–13955.
67. *Van der Mee-Marquet N., Arnault F.L., Domelier A.S. et al.* Molecular characterization of human-colonizing Streptococcus agalactiae strains isolated from throat, skin, anal margin and genital body sites // J. Clin. Microbiol. 2008. (ahead of print.)
68. *Vorobieva E. I., Meringova L. F., Leontieva G. F. et al.* Analysis of recombinant group B streptococcal protein ScaAB and evaluation of its immunogenicity // Folia Microbiol. 2005. P. 172–176.
69. *Watt J. P., Schuchat A., Errickson K. et al.* Group B streptococcal disease prevention practices of obstetrician-gynecologist // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. № 1. P. 7–13.
70. *Whitney C. G., Plikaytis B. D., Gozansky W. S. et al.* Prevention practices for perinatal group B streptococcal diseases: multistate surveillance analysis // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 89. P. 28–32.
71. *Winn H. N.* Group B streptococcus infection in pregnancy // Clin. Perinatol. 2007. Vol. 34. № 3. P. 387–392.
72. *Wu C. S., Wang S. M., Ko W. C. et al.* Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in south Taiwan // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2004. Vol. 37. № 3. P. 169–175.
73. *Yancey M. K., Duff P., Kubilis P. et al.* Risk factors for neonatal sepsis // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 87. P. 188–194.
74. *Yancey M. K., Schuchat A., Brown L. K. et al.* Accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 88. P. 811–815.
75. *Zhang G. W., Kotiw M., Daggard G. A.* RAPD-PCR genotyping assay which correlates with serotypes of group B streptococci // Lett. Appl. Microbiol. 2002. Vol. 35. P. 247–250.