

**Lek. Anna Grętkiewicz – Tomczyk**

**Analiza epidemiologiczna nosicielstwa paciorkowców  
grupy B (GBS) u kobiet ciężarnych i jego skutków  
klinicznych u noworodków**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Agnieszka Adamek



Kolegium Nauk Medycznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

## SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów.....	4
1. Wstęp.....	6
1.1. Wprowadzenie.....	6
1.2. Paciorkowce – charakterystyka, klasyfikacja.....	10
1.2.1. Paciorkowce – charakterystyka.....	10
1.2.2. Paciorkowce – klasyfikacja.....	11
1.3. Paciorkowiec beta-hemolizujący grupy B (GBS).....	16
1.3.1. <i>Streptococcus agalactiae</i> – charakterystyka.....	16
1.3.2. <i>Streptococcus agalactiae</i> - zalecenia wg PTG - pobieranie materiałów do badań mikrobiologicznych.....	17
1.3.3. <i>Streptococcus agalactiae</i> - zalecenia wg PTG - diagnostyka mikrobiologiczna.....	17
1.3.3.1. Wykonanie posiewu w kierunku GBS.....	17
1.3.3.2. Wstępna identyfikacja.....	18
1.3.3.3. Szczegółowa identyfikacja <i>S. agalactiae</i> .....	19
1.3.3.4. Badanie oporności na antybiotyki ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu oporności na makrolidy i linkozaminę (MLS <sub>B</sub> ).....	20
1.3.4. <i>Streptococcus agalactiae</i> – zalecenia wg PTG – okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa.....	23

1.3.5. Postępowanie z noworodkiem w przypadku nosicielstwa	
GBS u matki - zalecenia wg PTG.....	26
1.3.6. Powikłania u noworodków matek GBS dodatnich.....	28
1.4. Paciorkowiec ropotwórczy – <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	34
1.4.1. <i>Streptococcus pyogenes</i> - charakterystyka.....	34
1.4.2. <i>Streptococcus pyogenes</i> - diagnostyka	
mikrobiologiczna.....	35
1.4.3. Postępowanie okołoporodowe.....	35
1.4.4. Postępowanie po porodzie.....	36
2. Cel pracy.....	37
3. Materiał i metoda.....	39
4. Wyniki.....	43
5. Dyskusja.....	77
6. Podsumowanie wniosków.....	105
7. Wnioski.....	106
8. Streszczenie.....	107
9. Streszczenie w języku angielskim.....	110
10. Spis tabel i rycin.....	113
11. Piśmiennictwo.....	115
12. Załącznik numer 1: Zgoda Komisji Bioetycznej.....	132

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

**AAP** (*American Academy of Pediatrics*) – Amerykańska Akademia Pediatrii

**ACOG** (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) – Amerykańskie Towarzystwo Położników i Ginekologów

**CDC** (*Centers for Disease Control and Prevention*) – Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom

**CPS** (*capsular polysaccharides*) – otoczka polisacharydowa

**CRP** (*C reactive protein*) – białko C reaktywne

**CLSI** (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) – Instytut norm klinicznych i laboratoryjnych

**EOD** (*early onset disease*) – wczesna postać zakażenia u noworodka

**GBS** (*group B Streptococcus*) – *Streptococcus* grupy B

**GDM** (*gestational diabetes mellitus*) – cukrzyca ciążowa

**hCG** (*human chorionic gonadotrophin*) - gonadotropina kosmówkowa

**HPV** (*human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego

**IAP** (*intrapartum antibiotic prophylaxis*) – okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa

**LOD** (*late onset disease*) – późna postać zakażenia u noworodka

**MICs** (*minimum inhibitory concentrations*) – minimalne stężenie hamujące

**MLS<sub>B</sub>** (*macrolide, lincosamide, streptogramin B type*) – typ oporny na makrolidy i linkomycynę

**NCCLS** (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) – Narodowy Komitet ds. Klinicznych Standardów Laboratoryjnych

**NIC** – (*pregnancy induced hypertension*) - nadciśnienie indukowane ciążą

**PBP 2X** – (*penicillin binding protein*) – białko wiążące penicylinę

**PCR** - (*polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowej polimerazy

**PRGBS** – (*GBS with reduced penicillin susceptibility*) – szczepy GBS ze zmniejszoną wrażliwością na penicyliny

**PROM** (*premature rupture of membranes*) – przedwczesne pęknięcie błon płodowych

**PPROM** (*preterm premature rupture of membranes*) - przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed terminem porodu

**PSN** – poród siłami natury

**PTG** – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

**rRNA** – rybosomalny RNA – cząsteczki kwasu rybonukleinowego wchodzące w skład rybosomów

**RODO** – rozporządzenie o ochronie danych osobowych.

**SD** – odchylenie standardowe

**TSH** – hormon tyreotropowy

**VLBW** (*very low birth weight*) – bardzo niska masa urodzeniowa noworodka.

**ZUM** – zakażenie układu moczowego

**ZZO** – zespół zaburzeń oddechowych

## 1. Wstęp

### 1.1 Wprowadzenie

*Streptococcus agalactiae* to Gram dodatnia bakteria należąca do paciorkowców beta-hemolizujących grupy B (GBS). Jest bakterią, która może kolonizować przewód pokarmowy (odbyt) i pochwę. Według danych epidemiologicznych obecność GBS stwierdza się u 10-30% zdrowych kobiet, które najczęściej nie manifestują żadnych objawów stanu zapalnego. Obecność tej bakterii u kobiet ciężarnych stanowi poważny problem kliniczny i może być zagrożeniem dla matki, jak i dla noworodka (Jaworowski A i wsp., 2016). Ryzyko transmisji drobnoustroju na noworodka w czasie porodu wynosi około 70%, a częstość zachorowań to 2-4 na 1000 żywych urodzeń (Kotarski J i wsp., 2008). Paciorkowce GBS najchętniej kolonizują ucho zewnętrzne, nos, pępek i odbyt noworodka. Zakażenia noworodka manifestują się jako zakażenia wczesne i późne. Postać wczesna (Early Onset Disease - EOD) ujawnia się w ciągu pierwszych 48 godzin życia noworodka do 7 doby życia. Ma nagły początek i dramatyczny przebieg, najczęściej jako posocznica lub zapalenie płuc. Śmiertelność w tej postaci to 5-20%. Postać późna (Late Onset Disease - LOD) rozwija się od 7 dnia do 3 miesiąca życia dziecka wywołując zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. W polskich publikacjach wyodrębniono też postać opóźnioną, która ma najniższą śmiertelność 0,5-1% i najłagodniejszy przebieg. Pojawia się powyżej 3 miesiąca życia i ma często związek z niską masą urodzeniową i wcześniactwem (Słomko Z i wsp., 2001; Szymankiewicz M, 2010; Jaworowski A i wsp., 2016).

Wzrastająca liczba zakażeń paciorkowcowych noworodków w latach 70-tych w USA (7500 przypadków rocznie) oraz zgonów w pierwszym tygodniu życia wywołały dyskusję w środowisku położników i pediatrów. W latach 80-tych dowiedziono, że podanie antybiotyku

zakażonym kobietom podczas porodu, może zapobiec transmisji bakterii do płodu i wczesnej postaci zakażenia (Boyer KM i wsp., 1986). W 1996 roku American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i rok później Academy of Pediatrics (AAP) wydały oficjalne rekomendacje dotyczące śródporodowej profilaktyki zakażeń perinatalnych GBS (CDC, 1996; AAP, 1997).

Po wprowadzeniu zaleceń uzyskano redukcję zgonów noworodka z 15-25% w latach 80-tych do 4-6% w latach 90-tych (Heczko PB i wsp., 2008). Aktualizacja wytycznych CDC została opublikowana w 2002r. (Schrag SJ i wsp., 2002), a po jej wprowadzeniu do praktyki klinicznej już w 2007r. CDC wykazał spadek zakażeń wśród noworodków o 33% (Verani JR i wsp., 2010).

Zgodnie z ostatnią aktualizacją CDC z 2010 roku, zalecono śródporodowe podanie antybiotyku matce zakażonej minimum 4 godziny przed porodem, co ma zapobiegać wczesnemu zakażeniu noworodka (EOD) (Verani JR i wsp., 2010).

W Europie częstości ciężarnych skolonizowanych paciorkowcem w zależności od kraju są zmienne i wynoszą od 6% do 36%. Najniższe częstości notowane są we Francji – 6% (Mereggetti L i wsp., 2007), Grecji - 6,6% (Tsolia M i wsp., 2003), Hiszpanii -7% (Bayo M i wsp., 2002), wyższe w Wielkiej Brytanii - 14% - 21,3% (Jones N i wsp., 2006; Colbur T i wsp., 2007), Niemczech - 16% (Brimil N i wsp., 2006), Włoszech - 17,2% (Busetti M i wsp., 2007). Najwięcej kobiet ciężarnych skolonizowanych GBS zanotowano w Szwecji - 25,4% (Håkansson S i wsp., 2008), Portugalii - 27,6% (Nomura ML i wsp., 2009), Czechach – 30% (Motlova J i wsp., 2004) oraz 36% w Danii (Hansen SM i wsp., 2004).

Na częstość kolonizacji paciorkowcem GBS wpływa także położenie geograficzne. Afryka ma zdecydowanie wyższy odsetek skolonizowanych kobiet niż Azja. Pośród krajów afrykańskich najczęściej kobiet zakażonych *S.agalactiae* stwierdzono w Ugandzie - 28,8% (Namu-gongo A i wsp., 2016 ), w Kenii - 25,2% (Mohamed SG, 2009), w Tanzanii - 23% (Joachim A i wsp, 2009) i aż do 60,3% w Zimbabwie (Mavenyengwa RT i wsp., 2010).

W Azji częstość GBS dodatnich ciężarnych kobiet jest niższa i stanowi od 4,9% do 22,6%. W tym rejonie także zanotowano różnice w częstości kolonizacji GBS pomiędzy krajami. Przedstawiają się one następująco: Iran - 4,9% (Mahboobeh Shirazi M i wsp., 2014), Chiny - 7,5% (Wang X i wsp; 2016), Bangladesz -15% (Saha SK i wsp., 2017), Arabia Saudyjska - 19% (Musleh J i Al Qahtani N, 2018) oraz Tajwan – 22,6% (Cho CY i wsp., 2019).

W przeprowadzonym na wschodnim wybrzeżu Stanów Zjednoczonych badaniu, do którego włączono ponad 99,000 pacjentek, 22,3% miało dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych w kierunku GBS (Kram JJF i wsp., 2016). Podobne dane pochodzą z badania populacji ciężarnych w Nowej Zelandii - 22% (Grimwood K i wsp., 2002).

W Polsce częstość nosicielstwa paciorkowca typu B różni się pomiędzy regionami. W rejonie Pomorza Zachodniego w latach 2010-2013 wśród przebadanych 1111 kobiet kolonizację GBS stwierdzono u 22,5% (Pruss A i wsp., 2015).

Dane pochodzące z Oddziału Kliniki Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie obejmujące 563 kobiety z regionu południowo – wschodniej Polski dotyczą lat 2004-2006. W grupie badanej wyodrębniono trzy grupy, pierwszą i drugą z ciążą prawidłową - tu kolonizacja GBS wyniosła 13,5% i 17,2% oraz na grupę z ciążą wysokiego ryzyka - 20% zakażonych (Brzychcy-



Włoch M i wsp., 2008). Ponowna analiza krakowskich pacjentek obejmuje 3363 pacjentki ciężarne w latach 2008-2012. Częstość kolonizacji w poszczególnych latach wyniosła od 25% do 30 %, zaś wartość uśredniona to 28% (Brzychcy-Włoch M i wsp., 2013).

Badania nosicielstwa GBS wśród ciężarnych przeprowadzone na terenie województwa małopolskiego w latach 2004-2005 objęły 340 pacjentek. W tym przypadku 18% badanych matek oraz 9,5% noworodków miało dodatni wynik w kierunku *S. agalactiae* (Strus M i wsp., 2009).

W oparciu o dane z Kliniki Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie z lat 2001-2002 w grupie 1678 ciężarnych, stwierdzono obecność paciorkowca u 19,7%, a dodatkowo posiewy w kierunku tej bakterii zanotowano u 34,5% noworodków. U jednego z dzieci wystąpiła wczesna posocznica (Kowalska B i wsp., 2003). Ponowne badanie na grupie ciężarnych Warszawianek objęło 2212 pacjentek w latach 2007-2008. Tym razem procent kolonizacji okazał się niższy - 11,4% (Kociszewska-Najman B i wsp., 2010). Być może jest to związane z bardziej dokładnymi metodami wykrywania GBS oraz większą populacją przebadanych pacjentek.

Dane dotyczące częstości kolonizacji pacjentek z poszczególnych miast Polski są zróżnicowane, od 4,3% do 27%. Rozkład procentowy układa się następująco: Lublin - 4,3% (Stupak A i wsp., 2010), Łódź – 5,13% (Serafin M i wsp., 2010), Rzeszów - 19% (Kraśnianin E i wsp., 2008), Katowice - 27,8% (Romanik M i wsp., 2011). Zaskakujący wynik w 2017 roku opublikowali badacze ze Śląska. Pośród objętych badaniem 3770 pacjentek w latach 2014 - 2016, zaledwie 80 (2,1%) z tej grupy było GBS (+) (Cnota W i wsp., 2017).

Niepokojący jest fakt stale utrzymującej się kolonizacji kobiet paciorkowcem grupy B na tak wysokim poziomie w przeważającej części Polski. Dodatkowo obserwuje się tendencję rosnącą. W ten sposób zbliżamy się do takich państw Europy jak Szwecja czy Portugalia oraz części państw Afryki (Hakansson S i wsp., 2008; Nomura ML i wsp., 2009; Mohamed SG, 2009; Joachim A i wsp., 2009).

Stosowanie się do opracowanych w 2008 roku przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) zaleceń takich jak: pobranie posiewu z pochwy i odbytu między 35 -37 tygodniem ciąży oraz okołoporodowa antybiotykoterapia kobiet z dodatnim wynikiem, ma ograniczyć częstość zachorowań u dzieci i z tym związanych groźnych powikłań (Kotarski J i wsp., 2008).

## **1.2. Paciorkowce – charakterystyka, klasyfikacja**

### **1.2.1. Paciorkowce – charakterystyka**

Paciorkowce są to owalne lub okrągłe, nieruchliwe, Gram-dodatnie bakterie. Zdecydowana większość należy do beztlenowców. Przyjmują formę skręconych łańcuchów (*stretos* [grec.] = skręcony) lub dwoinek. Nie produkują katalazy. Większość wchodzi w skład normalnej flory błon śluzowych, na przykład enterokoki występujące w jelitach ludzi i zwierząt. Bakterie tego rodzaju mimo niskiej chorobotwórczości są coraz częściej izolowane jako składnik mieszanej flory wywołującej zakażenia szpitalne (Kayser FH, 2007).

### **1.2.2. Paciorkowce – klasyfikacja**

Ponad 100 lat temu Billroth (1874r) opublikował swoje obserwacje dotyczące bakterii znajdujących w ludzkich ranach. Opisał je jako kuliste, tworzące łańcuchy organizmy. Zaproponował, aby nazwać je Streptococci. Od tego czasu liczni badacze starali się opisywać coraz to nowo poznane cechy tych bakterii i na ich podstawie klasyfikować te ziarenkowce (Hardie JM i Whiley RA, 1997). Paciorkowce są głównie klasyfikowane na podstawie zdolności wywołania hemolizy i antygenowości, lecz istnieją też inne podziały w grupie tych bakterii.

#### **Znane klasyfikacje i podziały paciorkowców są oparte na:**

- a) zapotrzebowaniu bakterii w tlen,
- b) właściwościach hemolitycznych – klasyfikacja Browna,
- c) antygenowości określonej przez węglowodan zawarty w ścianie komórkowej - klasyfikacja Lancefield,
- d) właściwościach biochemicznych i oporności na działanie czynników chemicznych i fizycznych,
- e) właściwościach fizjologicznych – klasyfikacja Shermann,
- f) obecności sekwencji 16s RNA.

Ad. a)

Ze względu na sposób oddychania wyróżnia się:

- bakterie tlenowe (aeroby) – wymagają tlenu do oddychania
- bakterie beztlenowe (anaeroby) – w obecności tlenu giną.

Paciorkowce są względnymi beztlenowcami (Kayser FH, 2007).

Ad. b)

Zdolność do wywołania hemolizy:

-  $\alpha$  hemoliza - kolonie rosnące na agarze z krwią są otoczone zieloną strefą.

Zazielenienie jest spowodowane przez  $H_2O_2$ , który przekształca hemoglobinę w methemoglobinę.

-  $\beta$  hemoliza - kolonie rosnące na agarze z krwią są otoczone dużą żółtą strefą,

w której nie ma erytrocytów, a hemoglobina jest rozłożona.

-  $\gamma$  hemoliza – kolonie bez widocznej makroskopowo strefy hemolizy (Kayser FH, 2007).

Ad. c)

Ze względu na antygenowość (Tabela 1).

Wiele paciorkowców i enterokoków posiada w swoich ścianach komórkowych wielocukier (substancję C), który nazwano antygenem Lancefield, od nazwiska kobiety, która opisała go w 1933r. Klasyfikacja ta odnosi się do bakterii  $\beta$  - hemolizujących i pozwala je podzielić na podstawie różnicy w antygenowości wielocukru od A – V.

Najważniejsze czynniki zakażeń człowieka to paciorkowce z grup serologicznych: A, B, C, D, G, oraz *S.pneumoniae*, który nie zawiera swoistych grupowo antygenów w ścianie komórkowej i nie podlega klasyfikacji grupowej (Bulanda M i Romaniszyn D, 2006; Kayser FH, 2007).

Tabela 1. Najważniejsze chorobotwórcze gatunki bakterii z rodzaju *Streptococcus* (wg. Kayser FH, 2007).

GATUNEK	GRUPA LANCEFIELD	TYP HEMOLIZY	CHOROBOTWÓRCZOŚĆ
<i>S. pyogenes</i>	A	$\beta$	Zakażenia miejscowe: liszajec, róża, zapalenie migdałków, zatok, ucha środkowego, szkarlatyna. Zakażenia inwazyjne: sepsa, ostra gorączka reumatyczna, zapalenie kłębuszków nerkowych.
<i>S. agalactiae</i>	B	$\beta$	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków i dzieci, kolonizuje drogi rodne kobiet wywołuje przedwczesne pęknięcie błon płodowych.
<i>S. equi</i>	C	$\beta$ ( $\alpha$ , $\gamma$ )	Zołyzy u koni
Enterokoki: <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	D	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ $\alpha$	Niska patogenność. Zapalenie wsierdzia, zakażenia szpitalne
<i>S. pneumoniae</i>	Brak klasyfikacji	$\alpha$	Zapalenie dróg oddechowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
<i>S. viridans</i>	Brak klasyfikacji	$\alpha$ lub $\gamma$	Zapalenie wsierdzia, próchnica zębów.
<i>S. canis</i> <i>S. dysgalactiae</i>	G	$\beta$	Występuje u psów i kotów. Występuje u bydła, owiec i świń

Ad. d)

Ze względu na zdolność reakcji na czynniki fizyczne i chemiczne.

Dzięki odmiennej wrażliwości poszczególnych grup paciorkowców na różne odczynniki oraz warunki fizyczne, takie jak: temperatura, pH środowiska, istnieje możliwość odróżnienia poszczególnych bakterii od innych z danego rodzaju za pomocą testów diagnostycznych (Tabela 2).

I tak na przykład optochina (chlorowodorek etylohydrokuprainy) w bardzo małych stężeniach (mniej niż 5 mg/mL) w sposób wybiórczy hamuje wzrost *Streptococcus pneumoniae*, co odróżnia te dwoinki od innych paciorkowców  $\alpha$ -hemolizujących, wrażliwych na znacznie wyższe stężenia tego związku.

Do identyfikacji tej samej bakterii - *Streptococcus pneumoniae* pomocna jest próba z użyciem soli kwasów żółciowych. Pod ich wpływem po 30 min. inkubacji dochodzi do zanikania (rozpuszczenia się) kolonii tych bakterii.

Test z bacytracyną pozwala zróżnicować paciorkowce  $\alpha$  od  $\beta$  – hemolizujących.

Szczególne wrażliwość na nawet bardzo małe jej stężenia wykazują paciorkowce grupy A (*S.pyogenes*). Zahamowanie wzrostu wokół krążków  $>$  lub  $=$  15 mm uważa się za wynik dodatni.

Jedną z cech różnicujących Enterokoki od innych paciorkowców jest zdolność wzrostu tych bakterii w 45 °C przy pH = 9 w obecności 6,5% NaCl (Bulanda M i Romaniszyn D, 2006).

Tabela 2. Cechy różnicujące główne grupy paciorkowców (wg. Bulanda M i Romaniszyn D, 2006).

Właściwość	Grupa A	Grupa B	Paciorkowce zieleniejące	Grupa D	Streptococcus pneumoniae
Hemoliza	$\beta$	$\beta$	$\alpha$	$\alpha$ , $\beta$ lub $\gamma$	$\alpha$
Wrażliwość na bacytracynę	+	-	-	-	-
Wrażliwość na optochinę	-	-	-	-	+
Wzrost w 6,5% NaCl	-	-	-	+	-
Wrażliwość na żółć	-	-	-	-	+

Ad. e)

Ze względu na właściwości fizjologiczne.

Była to najszerszej akceptowana klasyfikacja w środowisku naukowym.

Shermann w 1937r podzielił paciorkowce na 4 grupy. Klasyfikacja była oparta o cechy fizjologiczne bakterii i zawierała paciorkowce:

- pyogenic - ropotwórcze
- viridans - bakterie jamy ustnej
- lactic - bakterie z produktów nabiałowych
- enterococcus - bakterie kałowe (Kayser FH, 2007).

Ad. f)

Na podstawie obecności sekwencji 16S rRNA. Po wstępnej izolacji DNA bakteryjnego dokonuje się analizy DNA pod względem występowania sekwencji 16S rRNA specyficznych dla danej grupy bakterii. Analiza ta odbywa się techniką PCR (*polymerase chain reaction*). Jest to jedna z technik biologii molekularnej. Gen kodujący podjednostkę rybosomu 16S rRNA jest obecny u wszystkich organizmów prokariotycznych, a stopień zróżnicowania jego sekwencji rośnie ze wzrostem dystansu filogenetycznego między badanymi mikroorganizmami, dlatego też pozwala to na precyzyjne określenie udziału danego drobnoustroju w klasyfikacji gatunkowej, rodzajowej, a także i szczepowej (Adamus – Bałek W i Wawszczak M, 2014).

### **1.3. Paciorkowiec beta – hemolizujący grupy B (GBS)**

#### **1.3.1. *Streptococcus agalactiae* – charakterystyka**

Paciorkowiec typu B po raz pierwszy został poznany jako patogen odpowiedzialny za większość przypadków posocznicy u noworodków w roku 1964 (Eickhoff TC i wsp., 1964). Od tej pory był uznany za główny czynnik etiologiczny zakażeń noworodka, takich jak: zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie błon płodowych. Jego obecność była również związana z powikłaniami w porożu – zapalenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej macicy czy posocznica (Shelby i wsp., 2015). Wysoka częstość kolonizacji kobiet ciężarnych i noworodków w Polsce była bodźcem do opracowania w 2008 roku przez Polskie Towarzystwo Ginekologów ujednoliconych wytycznych, dotyczących zarówno pobierania materiału, jak i sposobu posiewu oraz identyfikacji mikrobiologicznej (Kotarski J i wsp., 2008).



### **1.3.2. *Streptococcus agalactiae* - zalecenia wg PTG - pobieranie**

#### **materiałów do badań mikrobiologicznych**

U wszystkich kobiet pomiędzy 35-37 tygodniem ciąży należy wykonać przesiewowe badanie mikrobiologiczne w kierunku obecności GBS. Wymazy powinny być pobrane z przedsionka pochwy i odbytnicy (po pokonaniu oporu zwieracza odbytu) z użyciem dwóch jałowych wymazówek. W tym celu nie jest konieczne stosowanie jednorazowego wziernika. Transport do pracowni mikrobiologicznej wymaga podłoży transportowych (namnażająco-różnicującym dla GBS). Podłoże to zapewnia utrzymanie żywotności GBS do 4 dni (w temperaturze pokojowej i w chłodzie). Jednakże wskazane jest wykonanie posiewu w ciągu 24 godzin od pobrania materiału, gdyż zapewnia to najwyższą czułość badania (Kotarski J i wsp., 2008; Szwabowicz K i Panasiuk A, 2012).

### **1.3.3. *Streptococcus agalactiae* - zalecenia wg PTG - prowadzenie diagnostyki**

#### **mikrobiologicznej**

#### **1.3.3.1. Wykonanie posiewu w kierunku GBS**

Wymazówki z podłoża transportowego przenosi się do wybiórczego podłoża bulionowego Todda i Hewitta z dodatkiem gentamycyny (8 µg/ml) i kwasu nalidyksowego (15 µg/ml) i inkubuje się przez 18–24 godziny w temperaturze 35 - 37°C w atmosferze powietrza lub w atmosferze wzbogaconej 5% CO<sub>2</sub>. Następnie niewielką ilość hodowli na płynnym podłożu wybiórczym należy przenieść wymazówką na wzbogacone podłoże stałe (np. Columbia Blood Agar lub Blood Agar Base) z 5% odwłóknioną krwią baranią. Po nałożeniu, materiał

należy rozsiać metodą redukcijną za pomocą ezy (posiew po wieloboku). Posiane płytki inkubuje się przez 18–24 godziny w temperaturze 35–37°C w atmosferze powietrza lub w atmosferze wzbogaconej 5% CO<sub>2</sub> (Heczko PB i wsp., 2008).

### 1.3.3.2. Wstępna identyfikacja

Po uzyskaniu wzrostu kolonii, poddaje się ocenie te, które wykazują morfologiczne cechy GBS, tj. wąską strefę  $\beta$ -hemolizy. Ponieważ strefa hemolizy czasami bywa trudna do zidentyfikowania, należy uwzględniać także typowe kolonie paciorkowców, w których ona nie wystąpiła. W przypadku gdy 18–24-godzinna inkubacja nie wykazuje obecności GBS, inkubację należy wydłużyć i oceniać wzrost po 48 godzinach. Z typowych lub prawdopodobnych kolonii wykonuje się preparat barwiony metodą Grama poszukując pod mikroskopem ziarenkowców Gram (+).

W razie obecności w hodowli kolonii otoczonych bardzo słabą lub nietypową strefą hemolizy typu  $\beta$  lub bez hemolizy, ale wykazujących pod mikroskopem morfologię ziarenkowców Gram (+), należy przeprowadzić różnicowanie z enterokokami. W tym celu kolonie bakteryjne wykazujące nietypowe cechy GBS przesiewa się na podłoże ze skrobią według Islama z dodatkiem inaktywowanej surowicy końskiej oraz na podłoże z żółcią i eskuliną (Bile Esculin) lub z żółcią, eskuliną i azydkiem sodu (Bile Esculin Azide) do izolacji i wstępnej identyfikacji paciorkowców grupy D (enterokoków) (Heczko PB i wsp., 2008; Brzychcy Włoch M i wsp., 2009). Płytki z podłożem ze skrobią i surowicą inkubuje się przez 18–24 godziny w 37°C w warunkach beztlenowych, natomiast płytki z podłożem z żółcią i eskuliną inkubuje się przez 18–24 godziny w cieplarni w 37°C w warunkach tlenowych. Kolonie *Streptococcus agalactiae* wytwarzają żółto-pomarańczowy barwnik na podłożu według Islama, natomiast

na podłożu z żółcią i eskuliną nie wytwarzają czarnego barwnika lub nie wyrastają wcale. W wątpliwych przypadkach badany szczep można dodatkowo poddać testowi CAMP, który polega na posianiu, przez środek płytki z agarem wzbogaconym krwią, szczepu *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, zaś prostopadle do niego badanego szczepu paciorkowca i inkubacji przez 18–24 godziny w cieplarni w 37°C. W przypadku powstania charakterystycznej trójkątnej strefy  $\beta$ -hemolizy można zidentyfikować wstępnie taki szczep jako *Streptococcus agalactiae* (Heczko PB i wsp., 2008; Brzychcy Włoch M i wsp., 2009).

### **1.3.3.3. Szczegółowa identyfikacja *Streptococcus agalactiae***

Do potwierdzenia przynależności wyizolowanych paciorkowców do grupy serologicznej B służy lateksowy test aglutynacyjny do oznaczania grup serologicznych paciorkowców. Test ten przeprowadza się stosując metodykę wskazaną przez producenta.

W wątpliwych przypadkach zaleca się przeprowadzenie identyfikacji gatunkowej wyizolowanego szczepu za pomocą komercyjnych, biochemicznych zestawów identyfikacyjnych dla paciorkowców lub metody PCR. W przypadku, gdy laboratorium nie dysponuje możliwościami wykonania takich badań, wyizolowany szczep powinien być przekazany do jednostki mogącej je przeprowadzić (Heczko PB i wsp., 2008). Metodę PCR z użyciem gatunkowo specyficznych starterów Sag59 i Sag190 wykonuje się w laboratoriach referencyjnych.

#### **1.3.3.4. Badanie oporności na antybiotyki ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu oporności na makrolidy i linkomycynę (MLS<sub>B</sub>)**

Dla wyizolowanego szczepu GBS istotne jest oznaczenie wrażliwości na erytromycynę (krążek 15µg) oraz klindamycynę (krążek 2µg) wraz z identyfikacją fenotypu MLS<sub>B</sub>. Możliwe, lecz niekonieczne, jest oznaczenie wrażliwości na penicylinę (krążek 10IU) lub ampicylinę (krążek 10 µg). Od badania można odstąpić, jeśli laboratorium prowadzi właściwą kontrolę jakości w zakresie identyfikacji szczepów. W takiej sytuacji na wyniku badania należy umieścić komentarz o tym, że szczep jest wrażliwy na penicylinę. W celu zbadania lekooporności MLS izolatów *S. agalactiae*, rekomendowana jest metoda dyfuzyjno - krążkowa z zastosowaniem odpowiednich krążków antybiotykowych oraz podłoże Muellera i Hiltona z dodatkiem 5% krwi baraniej (gęstość zawiesiny bakteryjnej powinna wynosić 0,5 w skali McFarlana; 24-godziną inkubację należy prowadzić w 37°C) (Hryniewicz W i wsp., 2006; Verani JR i wsp., 2010; Bigos M i wsp., 2011). Dla szczepów GBS określa się następujące typy oporności MLS<sub>B</sub>: typ konstytutywny – gdy szczep jest oporny lub średnio wrażliwy na klindamycynę oraz na erytromycynę; typ indukcyjny – gdy szczep jest oporny lub średnio wrażliwy na erytromycynę oraz towarzyszy zachowanie wrażliwości na linkozamidy (powstaje charakterystyczna ścięta strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z klindamycyną); typ M związany z obecnością pompy błonowej warunkującej oporność na erytromycynę i na pozostałe makrolidy (Hryniewicz W i wsp., 2006; Brzychcy-Włoch M i wsp., 2009; Prośniewska M i wsp., 2014).

Wynik interpretuje się zgodnie z wytycznymi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) dotyczącymi szczepów *Streptococcus* innych niż *S. pneumoniae* (klasyfikacja 2006:

klindamycyna – szczep wrażliwy  $\geq 19$  mm, średnio wrażliwy 16–18 mm, oporny  $\leq 15$  mm; erytromycyna – szczep wrażliwy  $\geq 21$  mm, średnio wrażliwy 16–20 mm, oporny  $\geq 15$  mm). W Polsce, tak jak i w innych krajach europejskich, w ramach profilaktyki okołoporodowej z powodzeniem stosuje się ampicylinę, penicylinę G i cefalosporyny. Szczepy *S. agalactiae* nadal wykazują wrażliwość na wymienione chemioterapeutyki mimo ich powszechnego stosowania (Kotarski J i wsp., 2008). Potwierdzają to również dane CDC z 2010 roku, które wskazują na brak oporności wśród szczepów *S. agalactiae* na penicyliny naturalne (Verani JR i wsp., 2010).

Polskie Towarzystwo Ginekologów oraz Polskie Towarzystwo Neonatologiczne w opracowaniu dotyczącym stosowania antybiotykoterapii okołoporodowej stwierdziła obecność oporności lub obniżonej wrażliwości na penicylinę izolatu *S. agalactiae* wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na błędną identyfikację szczepu lub nieprawidłowe przeprowadzenie badania lekowrażliwości (Heczko PB i wsp., 2008).

Jednakże od kilku lat prezentowane są doniesienia o szczepach GBS z obniżoną wrażliwością na beta-laktamy, lecz bez całkowitej oporności na te antybiotyki (Nagano N i wsp., 2008).

Kimura po raz pierwszy podjął badania molekularne tej bakterii. Początkowo w poddanych analizie izolatach GBS oznaczył minimalne stężenia hamujące (MICs, minimum inhibitory concentrations) dla kilku antybiotyków beta-laktamowych. Każdy z 14 izolatów miał obniżoną wrażliwość na któryś z badanych leków (podwyższoną wartość MICs). Poddając szczepy dalszej analizie wykazał, iż za podwyższoną tolerancję penicylin odpowiedzialna jest mutacja genu PBP 2X – Penicilin Binding Protein. Szczepy te nazwał szczepami GBS z obniżoną odpornością na penicyliny [PRGBS – GBS with reduced penicillin susceptibility] (Kimura K i wsp., 2008).

Podobne obserwacje opisał Dahesh (Dahesh S i wsp., 2008). Od ponad 20 lat coraz częściej zwraca się uwagę na narastającą oporność paciorkowca typu B na antybiotyki z grupy makrolidów i linkozamidów. Wzrost oporności szczepów GBS na erytromycynę z 25% do 32% i na klindamycynę z 13% na 20% opisano w raportach z lat 2006-2009 opublikowanych w USA (Borchardt SM i wsp., 2006; Castor ML i wsp., 2008, Phares CR i wsp., 2008; Verani JR i wsp., 2010). Aktualnie nie ma potrzeby wykonywania oznaczenia wrażliwości na inne antybiotyki niż wyżej wymienione. Paciorkowce są powszechnie wrażliwe na wankomycynę i teikoplaninę, a stosowanie innych leków (np. lewofloksacyna, moksyflokscacyna, linezolid, tygecyklina) nie dotyczy profilaktyki okołoporodowej i wymaga przy zakażeniach *Streptococcus agalactiae* wcześniejszej konsultacji mikrobiologa klinicznego (Kotarski J i wsp., 2008).

W laboratoriach możliwe jest użycie innych metod oznaczenia lekowrażliwości niż metoda krążkowo-dyfuzyjna (metody zautomatyzowane, Etesty itp.), o ile gwarantują one wykrycie u paciorkowca obu podtypów mechanizmu MLS<sub>B</sub>. Stosowanie metod biologii molekularnej (np. wykrywanie genów *erm* - *erythromycin ribosome methylase*, głównie *erm A* i *erm B* - odpowiedzialnych za mechanizm MLS<sub>B</sub>) nie jest konieczne, a ich prowadzenie nie zwalnia od wykonania oznaczenia metodami fenotypowymi, ponieważ stanowią one tylko pomoc przy trudnościach interpretacyjnych (Heczko PB i wsp., 2008; Prośniewska M i wsp., 2014).

### 1.3.4. *Streptococcus agalactiae* – zalecenia wg PTG - okołoporodowa

#### profilaktyka antybiotykowa

Informacja o stwierdzeniu nosicielstwa GBS u ciężarnej wpisywana jest do karty ciąży (wraz z wynikiem oznaczenia lekowrażliwości). Ginekolog przeprowadza rozmowę dotyczącą dalszego postępowania profilaktycznego.

Próba eradykacji nosicielstwa podczas ciąży nie jest wystarczająco skuteczna. Wiąże się z szybkim nawrotem zakażenia po odstawieniu leku. Zabronione jest odstąpienie od profilaktyki okołoporodowej po podjętej próbie eradykacji antybiotykiem. Zgodnie z rekomendacjami PTG (Kotarski J i wsp., 2018) podczas porodu należy wdrożyć profilaktykę zakażenia *S. agalactiae* w grupie kobiet, u których:

- wynik badania mikrobiologicznego jest ujemny, ale u uprzednio urodzonych dzieci wystąpiło zakażenie okołoporodowe *Streptococcus agalactiae*;
- wynik badania mikrobiologicznego jest ujemny, ale uprzednio w czasie obecnej ciąży stwierdzono obecność *Streptococcus agalactiae* w moczu;
- w 35–37 tygodniu wykryto obecność *Streptococcus agalactiae*;
- istnieją inne wskazania do zastosowania profilaktyki pomimo ujemnego wyniku badania mikrobiologicznego;
- poród rozpoczął się przed 35-37 tygodniem ciąży, a więc czasem wykonania planowych badań na nosicielstwo *Streptococcus agalactiae*;
- od momentu pęknięcia błon płodowych do chwili zgłoszenia się do szpitala upłynęło  $\geq 18$  godzin, a wyniki badań mikrobiologicznych nie są znane;
- wystąpiła gorączka (temperatura ciała  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), a brak jest badań w kierunku nosicielstwa GBS.

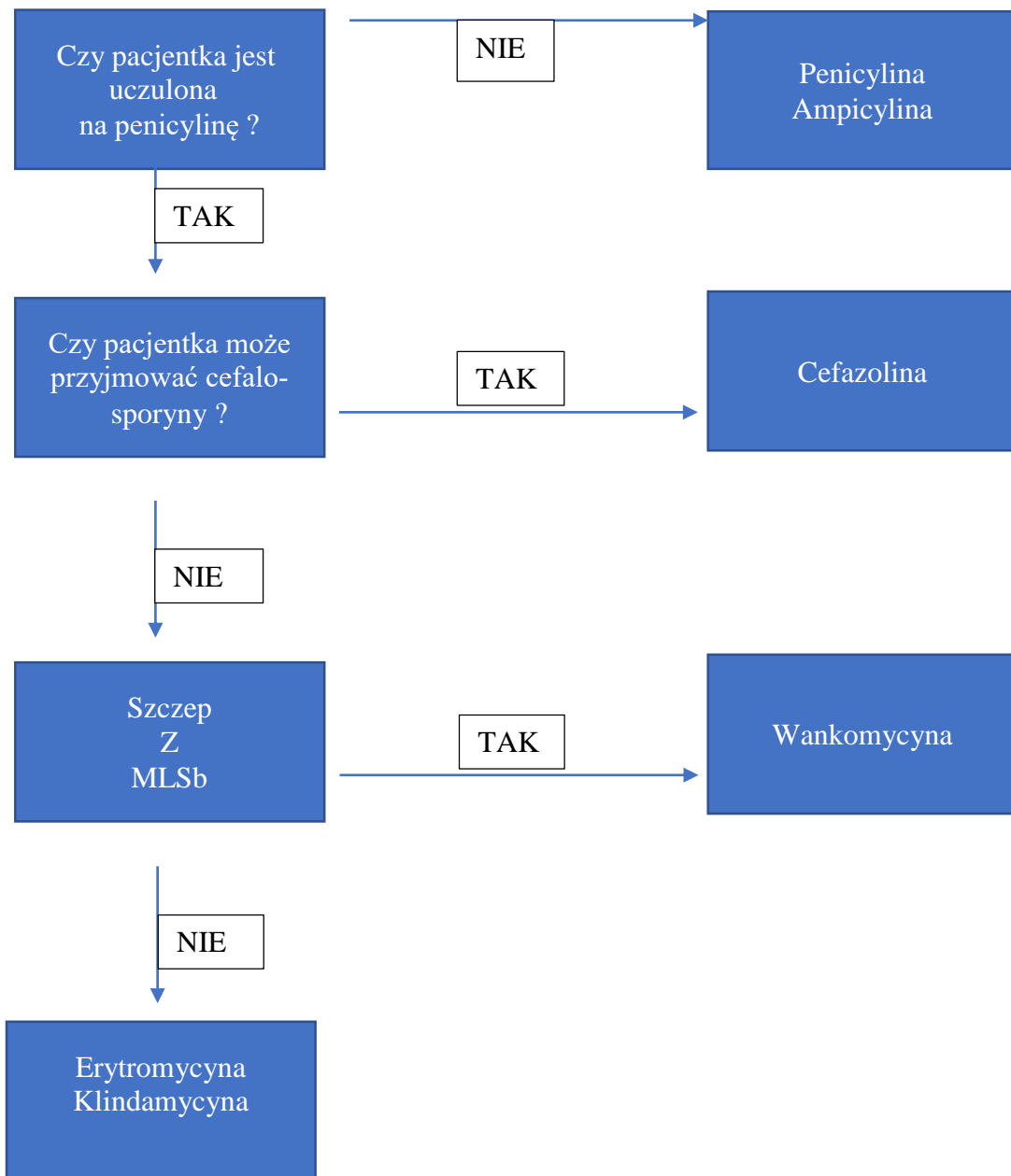
Profilaktykę należy bezwzględnie wdrożyć po przyjęciu do szpitala, ponieważ od tego zależy skuteczność ochrony dziecka przed zakażeniem.

Rekomendowanym lekiem jest dożylna penicylina G. Pierwsza dawka wynosi 5 mln jednostek, a następnie 2,5 mln jednostek co 4 godziny, aż do porodu. W tych przypadkach możliwe jest również zastosowanie ampicyliny, wówczas w pierwszej dawce dożylnej 2 g i kolejno co 4 godziny 1g aż do porodu. U pacjentek uczulonych na penicylinę, w przypadku szczepu bez fenotypu MLS<sub>B</sub>, należy zastosować dożylnie erytromycynę w dawce 500 mg co 6 godzin albo klindamycynę w dawce dożylnej 900 mg co 8 godzin aż do porodu.

U kobiet z obecnością z fenotypu MLS<sub>B</sub>, zaleca się dożylnie stosowanie wankomycyny 1 g co 12 godzin aż do porodu. U uczulonych na penicylinę, ale mogących przyjmować cefalosporyny (na podstawie dokumentacji medycznej) zamiast klindamycyny, erytromycyny lub wankomycyny, należy podać cefazolinę w początkowej dawce dożylnej 2 g i potem 1 g co 8 godzin aż do porodu (Kotarski J i wsp., 2008). Przy braku informacji o obecności fenotypu MLS<sub>B</sub> (nie wykonano badań mikrobiologicznych) należy postępować tak, jakby fenotyp ten był stwierdzony. W przypadku, gdy GBS jest oporny/średnio wrażliwy na klindamycynę lub erytromycynę (na jeden antybiotyk przy pełnej wrażliwości na drugi) bez fenotypu MLS<sub>B</sub>, dopuszcza się podanie antybiotyku, na który bakteria jest w pełni wrażliwa, jednak bezpieczniej jest traktować szczep, jakby dysponował fenotypem MLS<sub>B</sub>,

Aktywniejsza od wankomycyny mikrobiologicznie wobec paciorkowców jest teikoplanina. Jednakże brak wyników badań klinicznych nad jej skutecznością w profilaktyce okołoporodowej, wskazuje na ostrożne stosowanie tego antybiotyku. Nie należy podawać innych β-laktamów niż penicylina, ampicylina i cefazolina (Heczko PB wsp., 2008; Kotarski J i wsp., 2008; Szwabowicz K i Panasiuk A, 2012). Algorytm doboru antybiotykoterapii w trakcie antybiotyki okołoporodowej przedstawia rycina 1(Rycina 1).





Rycina 1. Algorytm doboru antybiotyku przy profilaktyce okołoporodowej – wytyczne PTG (zmodyfikowano wg. Kotarski J i wsp., 2008).

### **1.3.5 Postępowanie z noworodkiem w przypadku nosicielstwa GBS u matki - zalecenia wg. PTG**

Noworodki matek, u których zastosowano okołoporodową profilaktykę antybiotykową w kierunku GBS, powinny być poddane obserwacji przez co najmniej 24 godziny. Te z nich z objawami zakażenia, muszą być poddane diagnostyce w kierunku zakażenia *Streptococcus agalactiae* (wymazy pobrane z pępka i ucha) i leczone empirycznie.

W zależności od stanu dojrzałości noworodka oraz obecności objawów klinicznych zaleca się następujące postępowanie:

- noworodki o dojrzałości powyżej 34 tygodnia ciąży, bez objawów klinicznych zakażenia, których matki otrzymały profilaktykę okołoporodową na minimum 4 godziny przed urodzeniem dziecka należy obserwować dziecko na oddziale przez 24–48 godzin bez wykonywania badań dodatkowych mających na celu wykluczenie zakażenia GBS. Gdy brak jest objawów zakażenia w tym okresie dziecko może być wypisane do domu;

- noworodki o dojrzałości powyżej 34 tygodnia ciąży, bez objawów klinicznych zakażenia, których matki otrzymały profilaktykę okołoporodową w okresie krótszym niż 4 godziny przed urodzeniem dziecka obserwuje się przez 24–48 godzin oraz wykonuje się badanie stężenia CRP w surowicy krwi 2 do 3 razy co 12 godzin. Badanie mikrobiologiczne krwi nie jest konieczne. Jeżeli wyniki badań dodatkowych są prawidłowe oraz nie wystąpiły objawy kliniczne dziecko może zostać wypisane do domu. Natomiast jeżeli w czasie obserwacji

wystąpią objawy kliniczne infekcji należy wykonać badanie mikrobiologiczne krwi oraz rozpocząć antybiotykoterapię empiryczną – lek z grupy penicylin (np. ampicylina) w skojarzeniu z aminoglikozydem – którą należy kontynuować i ewentualnie modyfikować w zależności od stanu klinicznego noworodka i wyników badań;

- noworodki o dojrzałości poniżej 34 tygodnia ciąży, niezależnie od zastosowania profilaktyki śródporodowej u matki:

- jeżeli nie występują objawy kliniczne infekcji - należy obserwować dziecko przez 24–48 godzin oraz wykonać badanie stężenia CRP w surowicy krwi 2–3 razy co 12 godzin. Można też wykonać rutynowe badanie morfologii krwi;

- jeżeli występują objawy niewydolności oddechowej (zespół zaburzeń oddechowych, ZZO) należy wykonać badanie mikrobiologiczne krwi oraz rozpocząć antybiotykoterapię;

- wszystkie noworodki urodzone przez matki, u których rozpoznano zapalenie błon płodowych i łożyska (*chorioamnionitis*) oraz przedwczesne pęknięcie błon płodowych (premature rupture membrane, `PROM) i kolonizację GBS, lub samo przedwczesne pęknięcie błon płodowych, niezależnie od występowania objawów klinicznych zakażenia wymagają:

- - wykonania pełnego zestawu badań w celu potwierdzenia lub wykluczenia posocznicy oraz zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (meningitis);

- - rozpoczęcia antybiotykoterapii empirycznej – lek z grupy penicylin (np. ampicylina) w skojarzeniu z aminoglikozydem (Kotarski J i wsp., 2008).

### **1.3.6. Powikłania u noworodków matek GBS dodatnich**

Od czasu wdrożenia zasad opieki okołoporodowej matek GBS dodatnich w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano znaczny spadek kolonizacji noworodków w ciągu 15 lat z 1,7/1000 żywych urodzeń do 0,34-0,37 /1000 żywych urodzeń. Pomimo tych wyników bakteria ta jest odpowiedzialna za większość ciężkich zachorowań i śmierci noworodków. Według raportu CDC z 2010 roku w Stanach Zjednoczonych na wczesną postać zakażenia zapada 1200 noworodków rocznie, z tego 70% urodzonych w terminie ( $\geq 37$  tygodniu ciąży) (Verani JR i wsp., 2010).

#### **Postaci zakażeń GBS u noworodka**

Pomimo tego, że wyróżniamy aż trzy postacie zakażeń u noworodków, to właściwie program wykrywania i profilaktyki okołoporodowej matek GBS (+) skupia się przede wszystkim na obniżeniu odsetka występowania postaci wczesnej (early onset disease, EOD) cechującej się najwyższą śmiertelnością. Co prawda wskaźnik umieralności dzieci z EOD spadł z 50% w 1970 roku do 4-6 % w 2010 roku i jest to niewątpliwie związane z zaawansowaną opieką neonatologiczną. Jednakże umieralność wcześniaków z EOD stanowi aż 20% oraz 30% wśród urodzonych  $\leq 33$  tygodniem ciąży (Phares CR i wsp., 2008).

Do zakażenia noworodka najczęściej dochodzi po rozpoczęciu porodu lub w wyniku pęknięcia błon płodowych. Wiadomo, że patogen ten może wnikać przez dolny biegun jaja płodowego do jamy owodni i płodu, który aspiruje zakażony materiał. W pierwszej kolejności bakterie kolonizują jamę ustną, drogi oddechowe i ucho noworodka. Tą formę zakażenia nazwano wstępującą lub pionową (Bigos M i wsp., 2011; Szwabowicz K i Panasiuk A,

2012.). Ryzyko transmisji bakterii do płodu wynosi 70%, a częstość zachorowań to 2-4 na 1000 żywo urodzonych. *S. agalactiae* wywołuje wczesną postać zakażenia (EOD) o charakterystycznym przebiegu. U 90% dzieci z EOD objawy są widoczne w pierwszych 24-48 godzinach życia (Hutto C, 2006; Verani JR i wsp., 2010). Infekcja ma gwałtowny, burzliwy przebieg i pojawia się maksymalnie do 7 dnia życia noworodka (Bigos M i wsp., 2012). Noworodki z EOD manifestują głównie takie objawy jak: niewydolność oddechowa, bezdech, słabe napięcie mięśniowe i inne objawy posocznicy, która występuje u 71% tych dzieci. Zapalenie płuc dotyczy 19% noworodków i objawia się sinicą, trudnością w oddychaniu, tachykardią i brakiem apetytu. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje u 11% (Hutto C, 2006; Ching-Yi i wsp., 2017).

Zakażenia noworodka po porodzie *S. agalactiae*, może być również wynikiem bezpośredniego kontaktu dziecka z osobami zakażonymi czy to w środowisku szpitalnym czy domowym. To zakażenie, często nazywane horyzontalnym wywołuje późnoobjawową postać infekcji (late onset disease, LOD) (El Beitune P i wsp., 2005). Odnotowano też przypadki przekazania infekcji wraz z mlekiem matki (Kotiw M i wsp., 2003).

Klinicznie objawy LOD pojawiają się od 7 dni nawet do 3 miesięcy od urodzenia niemowlęcia (Prośniewska M i Kalinka J, 2014), średnio to 3-4 tygodnie. Częstość umieralności wśród noworodków z późnoobjawową infekcją to 10-15%. LOD przybiera postać bakteriemii, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy miejscowej infekcji (zapalenie szpiku, tkanki łącznej, septyczne zapalenie stawów). U połowy dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych pojawiają się długotrwałe komplikacje neurologiczne (Wald ER i wsp., 1986). Stosowanie śródporodowe antybiotyków u matek nie zmniejsza częstości występowania późnoobjawowej postaci zakażenia, a jedynie zapobiega wczesnej posocznicy u dzieci (Patten S i wsp., 2006).

Postać opóźniona, która jest opisywana w pracach polskich autorów ma najniższą śmiertelność 0,5-1%, najłagodniejszy przebieg, pojawia się powyżej 3 miesiąca życia i ma często związek z niską masą urodzeniową i wcześniactwem (Słomko Z i wsp., 2001; Szymankiewicz M, 2010).

*S.agalactiae* może spowodować zakażenie owodni lub gorączkę śródporodową. Następstwem tego często jest poród przedwczesny poprzedzony lub nie, przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (Dechen TC i wsp., 2010).

## **Przebieg infekcji u noworodka**

### Zjadliwość bakterii

Na przebieg infekcji GBS u noworodka ma wpływ tak zwana zjadliwość tej bakterii. Do najistotniejszych czynników wpływających na wirulencję *S. agalactiae* należy zaliczyć: otoczkę białka o aktywności enzymatycznej, cytolizyny oraz adhezyny bakteryjne.

Na podstawie wielocukru otoczkowego oraz białkowego antygenu C wykazującego grupową swoistość wyróżniono 10 typów serologicznych *S. agalactiae*. Uznano, że typy Ia, Ib, II, III i V są ważnym czynnikiem etiologicznym infekcji noworodka i ciężarnej (Pettersson KS i wsp., 2007; Heath PT i wsp., 2009). To właśnie serotypy I, II, III i V dominują w Europie i w Ameryce Północnej (Motlova J i wsp., 2004). Serotypy VI i VIII dominują w społeczności japońskich kobiet (Lachenauer CS i wsp., 1999). Typy IV i VII są rzadko opisywane. W przypadku przebiegu zakażenia wczesnoobjawowego bez zapalenia opon mózgowo - rdzeniowych izolowano najczęściej serotyp I, II, III, a u noworodków, u których wczesna infekcja

ma postać zapalenia opon mózgowo rdzeniowych izolowano głównie serotyp V (Dechen TC i wsp., 2010).

Polimery otoczkowe to kolejny istotny czynnik zjadliwości GBS. Ich wirulencja wynika głównie z obecności kwasu sjałowego, który utrudnia prawidłowy przebieg procesu fagocytozy poprzez hamowanie opsonizacji (zdolności cząsteczki do przyłączenia się do powierzchni patogenu tak, aby ułatwić jego fagocytozę) komórek bakteryjnych składową C3 układu dopełniacza. *Streptococcus agalactiae* jest jak dotąd jedyną, opisaną Gram-dodatnią bakterią, będącą producentem kwasu sjałowego (Fluegge K i wsp., 2005; Carlin AF i wsp., 2007).

Enzym, liaza kwasu hialuronowego umożliwia rozprzestrzenianie się zakażenia o etiologii GBS przez rozkładanie kwasu hialuronowego, którego znaczne ilości są obecne w tkance łożyskowej oraz w płynie owodniowym (Pritchard DG i wsp., 2000).

Cytolizyny wydzielane przez GBS odgrywają znaczącą rolę w rozwoju zapalenia płuc u noworodków. Odbywa się to w mechanizmie tworzenia porów w komórkach nabłonka i śródbłonka pęcherzyków płucnych *in vitro* (Hensler ME i wsp., 2005).

#### Kolonizacja przez *S. agalactiae*

Kolonizacja tkanek człowieka przez *S. agalactiae* jest możliwa dzięki obecności licznych adhezyn na powierzchni tej bakterii. Część z nich ma właściwości cytotoksyczne w stosunku do embrionalnych komórek mózgowych (kwasy lipotejchojowe ściany komórkowej). Zidentyfikowano całą rodzinę adhezyjnych białek powierzchniowych, które nazwano rodziną Alp. Do dziś zidentyfikowano 7 z nich:  $\alpha$  C,  $\beta$ C, Alp1, Alp2, Alp3 (R28), Alp4 i Rib. Poprzez silne właściwości antygenowe powodują produkcję przeciwciał. Z myślą o wykorzystaniu tej cechy w konstruowaniu szczepionki przeciwko GBS wykonano badania nad grupą trzech

białek:  $\alpha$  C, Alp3 i Rib. Niestety ze względu na niejednorodną budowę poszczególnych białek z grupy nie jest możliwe zastosowanie ich w uniwersalnej szczepionce (Song JY i wsp., 2018).

Stwierdzono grupę cech matczynych sprzyjających kolonizacji i zakażeniu noworodka matek będących nosicielkami *S.agalactiae*. Należą do nich: poród < 37 tygodnia ciąży, przedłużony czas od pęknięcia wód płodowych >18 godzin, zapalenie błon płodowych, gorączka śródporodowa u matki, bakteriuria w dowolnym czasie ciąży, niski poziom przeciwciał skierowanych przeciwko wielocukrom otoczkowym GBS u ciężarnej (Kraśnianin E i wsp., 2009). Rzadziej w piśmiennictwie mówi się o takich czynnikach jak: niski status społeczny, rasa czarna, wiek czy otyłość matki (Stapleton RD i wsp., 2005; Verani JR i wsp., 2010; Kleweis SM i wsp., 2015; Cnota W i wsp., 2017).

Poród przedwczesny stanowi znaczne wyzwanie dla położnika. Pierwsze utrudnienie pojawia się wtedy, kiedy poród rozpoczyna się w tygodniu, w którym wynik posiewu w kierunku paciorkowca nie został jeszcze wykonany. Kolejnym jest kwestia doboru antybiotyku. Istnieją doniesienia, że wybrane antybiotyki podane w przedwczesnym pęknięciu błon płodowych mogą wywołać martwicze zapalenie jelit u noworodka (Ortqvist AK i wsp., 2019).

Bianchi-Jassir i współpracownicy w swojej metaanalizie donoszą, że poród przedwczesny jest związany z kolonizacją matki paciorkowcem typu B, a w szczególności, kiedy jest udokumentowane, że źródłem infekcji są drogi moczowe (Bianchi-Jassir F i wsp., 2017). Stąd też bakteriuria jest markerem ciężkiej kolonizacji strefy urogenitalnej i zwiększa ryzyko infekcji wczesnoobjawowych (Heath PT i wsp., 2009; Verani JR i wsp., 2010). Pacjentki z obecnością paciorkowca w moczu w dowolnym trymestrze, mogą mieć ujemny wynik posiewu z pochwy i odbytu w 35-37 tygodniu ciąży (McKenna DS. i wsp., 2003). Dlatego też



uznano bakteriurię za czynnik ryzyka wymagający objęcia śródporodową antybiotykoterapią niezależnie od ostatecznego wyniku.

Pozostałe czynniki ryzyka kolonizacji GBS są sprawą dyskusyjną. Według niektórych badaczy kolonizacja paciorkowcem jest związana z wiekiem matki i zdecydowanie częściej dotyczy kobiet po 40 roku życia (Kovavisarach E i wsp., 2007). W badaniu Kleweis to otyłość (BMI > 30) uznano za czynnik zwiększający ryzyko kolonizacji ciężarnych w terminie porodu. Z uwagi na fakt włączenia do badania zdecydowanej większości czarnoskórych kobiet, uznano rasę czarną jako potencjalnie sprzyjającą nosicielstwu paciorkowca (Kleweis SM i wsp., 2015). Do podobnych wniosków doszedł Stapleton z tym, że do grupy tej dołączyły jeszcze kobiety pracujące w służbach medycznych (Stapleton RD i wsp., 2005).

Wydawałoby się rozsądnym ukończyć ciążę drogą cięcia cesarskiego, jeśli jest udokumentowane nosicielstwo *S. agalactiae* u matki. Niestety cięcie cesarskie nie jest czynnikiem, który chroni noworodki przed transmisją bakterii od zakażonej matki (Kraśnianin E i wsp., 2009).

Immunizacja matki wydaje się najbardziej obiecującym środkiem skierowanym przeciwko infekcji GBS u noworodka. Pomimo, że nie ma na dzień dzisiejszy dostępnej szczepionki przeciwko tej bakterii, to badania kliniczne trwają. Duże nadzieje wiąże się ze skoniugowaną szczepionką opartą na wielocukrach otoczkowych (Wolny K i Gołda – Matuszak E, 2010). Te polisacharydy to najlepiej zbadany czynnik wirulencji, który chroni bakterię przed fagocytozą i pozwala jej uniknąć reakcji immunologicznej gospodarza. Aktualnie dwa duże koncerny podjęły trud badań nad szczepionką. GlaxoSmithKline (GSK) prowadzi badanie I/II fazy nad trójwalentną skoniugowaną szczepionką przeciwko *S. agalactiae* (CPS-CRM197).

Obejmuje serotypy Ia, Ib, i III. Pfizer ogłosił również rozpoczęcie badań I/II fazy nad szczepionką pięciowalentną (NCT03170609). Obejmuje serotypy Ia, Ib, II, III i V. (Song JY i wsp., 2018). Pozostaje pytanie: komu i kiedy podawać szczepionkę przeciwko GBS?

#### **1.4. Paciorkowiec ropotwórczy - *Streptococcus pyogenes***

##### **1.4.1. *Streptococcus pyogenes* - charakterystyka**

*Streptococcus pyogenes* to paciorkowiec beta-hemolizujący typu A zaliczany do ziarenkowców. Jest czynnikiem etiologicznym anginy oraz innych zespołów chorobowych. Ze względu na objawy kliniczne towarzyszące infekcji nazywany jest *paciorkowcem ropnym*. Bakteria częściej kolonizuje dzieci. Szacuje się, że nosicielstwo tej bakterii w grupie zdrowych dorosłych jako składnik mikroflory dróg oddechowych, zazwyczaj w zatokach i gardle, wynosi od 0,5 % do 6,5% (Zwart S i wsp., 2000; Belard S i wsp., 2015; Bura M i wsp., 2016).

W ostatnich latach obserwuje się narastającą częstość zakażeń okołoporodowych spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes*. Z powodu dużej zjadliwości tej bakterii, która stanowi znaczne zagrożenie dla zdrowia i życia kobiet, opublikowano dokładne zalecenia dotyczące diagnostyki oraz postępowania około i poporodowego. Wytyczne te, wraz z zaleceniami dotyczącymi paciorkowca typu B opracował zespół ginekologów, mikrobiologów i neonatologów. Jest to aktualnie obowiązujące opracowanie (Heczko PB i wsp., 2008).

#### **1.4.2. *Streptococcus pyogenes* - diagnostyka mikrobiologiczna**

Potwierdzenie przynależności wyizolowanych paciorkowców do grupy serologicznej A przeprowadza się za pomocą lateksowego testu aglutynacyjnego do oznaczania grup serologicznych paciorkowców.

#### **1.4.3. Postępowanie okołoporodowe**

Aktualnie brak jest rekomendacji profilaktyki w przypadku stwierdzenia kolonizacji jedynie *Streptococcus pyogenes*. Decyzja co do rozpoczęcia ewentualnej antybiotykoterapii (jak dla *Streptococcus agalactiae*) pozostawiona jest położnikowi. W tych przypadkach stosuje się profilaktykę okołoporodową taką jak dla *Streptococcus agalactiae*. Przy współistnieniu kolonizacji *S. agalactiae* i *S. pyogenes* profilaktyka okołoporodowa penicyliną, cefazoliną lub wankomycyną wybrana dla *S. agalactiae* obejmuje również *S. pyogenes*. Rozważając podanie klindamycyny lub erytromycyny należy kierować się wrażliwością obu gatunków u kobiet bez potwierdzonej mikrobiologicznie kolonizacji *S. pyogenes*, u których wykonywany jest zabieg cesarskiego cięcia, typowa okołoperacyjna profilaktyka antybiotykowa zabezpiecza w wystarczającym stopniu przed ewentualnym zakażeniem *S. pyogenes* (Heczko PB i wsp., 2008).

#### 1.4.4. Postępowanie po porodzie

24–48 godzinna obserwacja położnicy umożliwia wykrycie rozwijającego się zakażenia *S. pyogenes*. W przypadkach wystąpienia objawów zakażenia należy wykonać badanie mikrobiologiczne (posiew krwi i posiew z miejsca zakażenia) oraz niezwłocznie (każde opóźnienie znacząco zwiększa ryzyko zgonu) rozpocząć antybiotykoterapię empiryczną. Stosuje się wówczas benzylopenicylinę (dożylnie 24 mln j. dziennie w 4 do 6 dawkach podzielonych, albo we wlewie ciągłym) w skojarzeniu z klindamycyną (900 mg 3 razy dziennie). U pacjentek uczulonych na penicylinę wdraża się wankomycynę (25 mg/kg m.c. w pierwszej dawce we wlewie dożylnym w tempie 500 mg/godz.; kolejno 15 mg/kg m.c. co 12 godzin) lub teikoplaninę (trzy dawki po 12 mg/kg m.c. co 12 godzin; następnie 12 mg/kg m.c. co 24 godzin) w skojarzeniu z klindamycyną (900 mg 3 razy dziennie). Kontynuacja antybiotykoterapii wymaga weryfikacji wyników badań mikrobiologicznych. W tych przypadkach zalecana jest konsultacja mikrobiologa klinicznego, a w razie potrzeby także farmakologa. Ponadto podejrzenie/stwierdzenie zakażenia należy zgłosić Zespołowi Kontroli Zakażeń działającemu w szpitalu, który powinien ocenić czy zakażenie nie ma charakteru epidemicznego (Heczko PB i wsp., 2008).

## 2. Cel pracy

Dostępne dane dotyczące częstości występowania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) wśród kobiet ciężarnych w Polsce są zmienne w zależności od regionu. Nie ma jednak szczegółowych danych z regionu Wielkopolski. Nosicielstwo GBS może być związane z niekorzystnymi zdarzeniami w trakcie ciąży. Kolonizacja GBS kobiety ciężarnej wiąże się z wysokim ryzykiem transmisji zakażenia na noworodka. Wdrożenie śródporodowej profilaktyki antybiotykowej prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań zakażeń GBS noworodków. W związku z powyższym podjęto próbę analizy epidemiologicznej częstości występowania GBS u kobiet ciężarnych. Szczególną uwagę zwrócono na wystąpienie ewentualnych powikłań u noworodków pod postacią jawnego klinicznie zakażenia o wczesnym lub późnym początku (EOD i LOD).

Sformułowano następujące cele pracy:

Głównymi celami pracy była:

1. Ocena nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet ciężarnych regionu środkowego w zależności od wybranych czynników epidemiologicznych oraz położniczych;
2. Analiza zależności pomiędzy obecnością paciorkowca u matek a stanem klinicznym noworodka.

Przeprowadzona analiza miała ma celu uzyskanie odpowiedzi na następujące szczegółowe pytania:

1. Jakie dane epidemiologiczne wpływały na nosicielstwo GBS u ciężarnych?
2. Czy wywiad położniczy i przebieg obecnej ciąży (powikłania, choroby współistniejące) sprzyjał częstości kolonizacji GBS?
3. Jak obecność GBS wpłynęła na czas i sposób rozwiązania ciąży?
4. Czy u noworodków matek GBS (+) pomimo otrzymania pełnej lub niepełnej profilaktyki antybiotykowej doszło do rozwoju zakażenia paciorkowcem lub innych powikłań?
5. Czy wystąpiły objawy wczesnej lub późnej postaci zakażenia paciorkowcowego (EOD i LOD) u dzieci nowonarodzonych w badanym okresie?

### 3. Materiał i metoda

Praca ma charakter badań retrospektywnych. Do badania włączono 409 pacjentek, które rodziły w Oddziale Ginekologiczno - Położniczym Szpitala Średzkiego Serca Jezusowego w Środzie Wielkopolskiej w latach 2015-2017. Ogółem w analizowanym okresie w Szpitalu Średzkim odbyło się 2317 porodów.

Grupę badaną stanowiło 307 pacjentek z potwierdzoną obecnością paciorkowca beta-hemolizującego w wymazach z pochwy i odbytu. Były to wszystkie pacjentki ze znanym dodatnim wynikiem badania w kierunku GBS rodzące w Szpitalu Średzkim w analizowanym okresie. Tę grupę podzielono zależnie od otrzymania pełnej lub niepełnej okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej na dwie podgrupy. Grupę A (n=165) stanowią pacjentki, które otrzymały pełną profilaktykę okołoporodową zgodną z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Do grupy B (n=142) zaliczono pacjentki z niepełną profilaktyką okołoporodową.

Grupę kontrolną stanowiły 102 pacjentki z ujemnym wynikiem w kierunku GBS. Dobór pacjentek był losowy, a liczba zakwalifikowanych to około 25 pacjentek miesięcznie. To stanowiło około jedną czwartą wszystkich kobiet rodzących w przeciągu miesiąca.

Wymaz z pochwy i odbytu w kierunku paciorkowca u wszystkich pacjentek wykonany był w trybie ambulatoryjnym między 35-37 tygodniem ciąży w różnych jednostkach medycznych. Kryterium włączenia do grupy ogólnej był dodatni wynik paciorkowca w wymazie z pochwy lub w wymazie z odbytu, ewentualnie podwójnie dodatni wynik i z pochwy i z odbytu. Kryterium włączenia do grupy kontrolnej był ujemny test na GBS.

Według Rekomendacji PTG zakażona pacjentka wymaga profilaktyki okołoporodowej. Antybiotykiem pierwszego rzutu jest Ampicylina (2g dożylnie, a następnie 1g dożylnie co 4

godziny, aż do porodu). Za pełną profilaktykę uznaje się podanie 2 dawek leku. Pacjentki uczulone na penicyliny otrzymały Cefazolinę w dawce 2g dożylnie, a następnie 1g dożylnie po 8 godzinach. Pacjentki z grupy A otrzymały co najmniej dwie dawki antybiotyku, zaś z grupy B tylko jedną dawkę. Niepełna profilaktyka związana była z późną fazą porodu w momencie zgłoszenia się do szpitala.

W dokumentacji szpitalnej kobiet ciężarnych brak jest szczegółowych danych wpisanych do historii choroby. Odnotowano tylko wynik posiewu w kierunku paciorkowca typu B – GBS bez adnotacji, z której lokalizacji pochodził. Nie były wykonane badania molekularne, ani nie dysponowano danymi na temat lekooporności.

Całą grupę pacjentek przeanalizowano pod kątem epidemiologicznym i położniczym według danych dostępnych w historiach chorób pobytu szpitalnego. Uzyskanie dodatkowych danych z wywiadów bezpośrednio przeprowadzonych z kobietami, które rodziły w Szpitalu Średzkim nie było możliwe ze względu na ograniczenia związane ze stosowaniem przepisów ogólnego rozporządzenia o ochronie danych (RODO) zgodnie z Ustawą o ochronie danych osobowych. Poddano analizie dostępne parametry ciężarnej jak: wiek, masa ciała, miejsce zamieszkania (miasto, wieś). W ocenie położniczej wzięto pod uwagę liczbę poprzednich ciąż, porodów, poronień, a następnie stan obecnej ciąży. Oceniono czas, sposób ukończenia ciąży oraz skłonność do występowania u matki: niedokrwistości, cukrzycy ciążowej, otyłości, niedoczynności tarczycy, zapalenia dróg moczowych czy nadciśnienia indukowanego ciążą, jak również wpływu niezależnie zastosowanego antybiotyku w trakcie obecnej ciąży (Heczko PB i wsp., 2008).

Wszystkie pacjentki z grupy badanej i kontrolnej miały ujemny wynik w kierunku zakażenia HIV w trakcie ciąży.



Brak jest danych dotyczących szczepienia pacjentek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego – HPV - *human papilloma virus*. Nie ma wytycznych dotyczących szczepienia kobiet w Polsce, gdyż jest to szczepionka nie objęta programem rządowym.

W grupie badanej przeanalizowano zależność między obecnością paciorkowca typu B u matek a cechami u noworodka takimi jak: masa urodzeniowa, punktacja w skali Apgar, obecność przedłużającej się żółtaczki oraz wykładnikami stanu zapalnego jak np. temperatura, liczba leukocytów we krwi i stężenie CRP (dane dostępne w historiach chorób noworodków). Żółtaczkę u noworodka, która była powodem dłuższego niż rutynowego pozostania na oddziale, to znaczy powyżej 2 dni po porodzie fizjologicznym i powyżej 3 dni po porodzie drogą cięcia cesarskiego, definiowano jako przedłużającą się. Poddano analizie szpitalne dokumentacje medyczne dzieci z przedłużonym pobytem po urodzeniu oraz ponownie przyjętych na oddział szpitalny do ukończenia 3 miesiąca życia. Analizie poddano przyczyny i przebieg hospitalizacji noworodków na oddziale w poszczególnych grupach niezależnie od przyczyny. Z całej grupy noworodków pięcioro dzieci zostało przekazanych do ośrodków o wyższym stopniu referencji. Chcąc dogłębnie przeanalizować przebieg kliniczny stanów chorobowych tych noworodków zwrócono się do poszczególnych szpitali o udostępnienie dokumentacji medycznej. Informacji na temat dwóch noworodków nie uzyskano z powodu odmowy udostępnienia ich dokumentacji medycznej.

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystany został program STATISTICA (data analysis software system) v 13.0 (StatSoft, Inc. (2014)). Do analizy zmiennych jakościowych wykorzystano test Chi-kwadrat do tabel wielodzielczych lub dokładny test Fishera, dla tabel 2x2. Dla zmiennych ilościowych sprawdzono, czy rozkład jest zgodny z rozkładem normalnym i w tym celu użyto testu Shapiro-Wilka.

W przypadku potwierdzonej zgodności rozkładu z krzywą Gaussa do porównania wyników grupy GBS (+) z wynikami z grupy kontrolnej użyto testu t-Studenta, natomiast w przypadku sprawdzenia różnic między grupami A/B/kontrola zastosowano test ANOVA jednoczynnikowa z testem post-hoc (test Tukey'a).

Dla zmiennych, których rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym, użyto odpowiednio: nieparametrycznego testu *U* Manna-Whitney'a lub testu Kruskala-Wallisa wraz z testem post-hoc (test Dunna). Hipotezy statystyczne weryfikowane były na poziomie istotności  $p < 0,05$

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 27.12.2016 roku.

#### 4. Wyniki

Analizie retrospektywnej poddano grupę 307 ciężarnych pacjentek GBS dodatnich, co stanowiło 13,2% rodzących w Szpitalu Średzkim w analizowanym okresie. 102 pacjentki stanowiły grupę kontrolną. Średnia wieku badanych to 28,87 lat (16-42 lata). Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy zależnie od otrzymania pełnej/niepełnej okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej: podgrupy A i B. Poddano również analizie dane wszystkich noworodków.

#### Dane matczyne – czynniki demograficzne

Dane dotyczące wieku w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli (Tabela 3). Analiza wykazała, że istnieje statystycznie istotna różnica między średnim wiekiem kobiet z GBS (+) A (28,14 lat), a średnim wiekiem kobiet z GBS (+) B (29,73 lat) ( $p=0,0204$ ). Wynika z tego, iż młodsze kobiety GBS (+) zgłaszały się do porodu szybciej.

Tabela 3. Rozkład wieku badanych kobiet w poszczególnych grupach.

WIEK	N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD	
GBS (+)	ogółem	307	28,87	29,00	16,00	42,00	5,43
	A	165	28,14	28,00	16,00	42,00	5,33
	B	142	29,73	30,00	16,00	42,00	5,43
kontrola	102	28,44	28,00	19,00	42,00	4,52	

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

Średnia masa ciała kobiet z GBS (+) wynosiła  $79,71 \pm 14,57$  kg, natomiast w grupie kontrolnej średnia masa ciała kobiet wynosiła  $80,43 \pm 11,82$  kg (Tabela 4). Nie jest to różnica istotna statystycznie ( $p=0,3349$ ). Analiza statystyczna nie wykazała także różnic masy ciała kobiet między grupą A, B i kontrolą ( $p=0,0562$ ).

Tabela 4. Rozkład masy ciała kobiet ciężarnych w poszczególnych grupach.

WAGA		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	307	79,71	78,00	53,00	146,00	14,57
	A	165	80,85	80,00	53,00	125,00	13,31
	B	142	78,39	75,00	53,00	146,00	15,86
kontrola		102	80,43	78,50	58,00	113,00	11,82

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

Przy użyciu dokładnego testu Fisher'a sprawdzono, czy istnieje zależność między pochodzeniem pacjentek a przynależnością do grupy GBS (+) lub kontroli. Analiza zależności wykazała, że taka zależność istnieje ( $p=0,0011$ ). 64% kobiet w grupie GBS (+) to kobiety pochodzące z miasta.

Sprawdzono również czy istnieje zależność między pochodzeniem a przynależnością do grupy ze względu na zastosowany rodzaj leczenia a także grupą kontrolną. Test Chi-kwadrat wykazał, że taka zależność istnieje ( $\chi^2=11,52$ ;  $p=0,0032$ ). Zarówno w grupie A jak i B większy odsetek stanowią kobiety z miasta (odpowiednio 65% i 62%) (Tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka grupy ze względu na pochodzenie badanych kobiet.

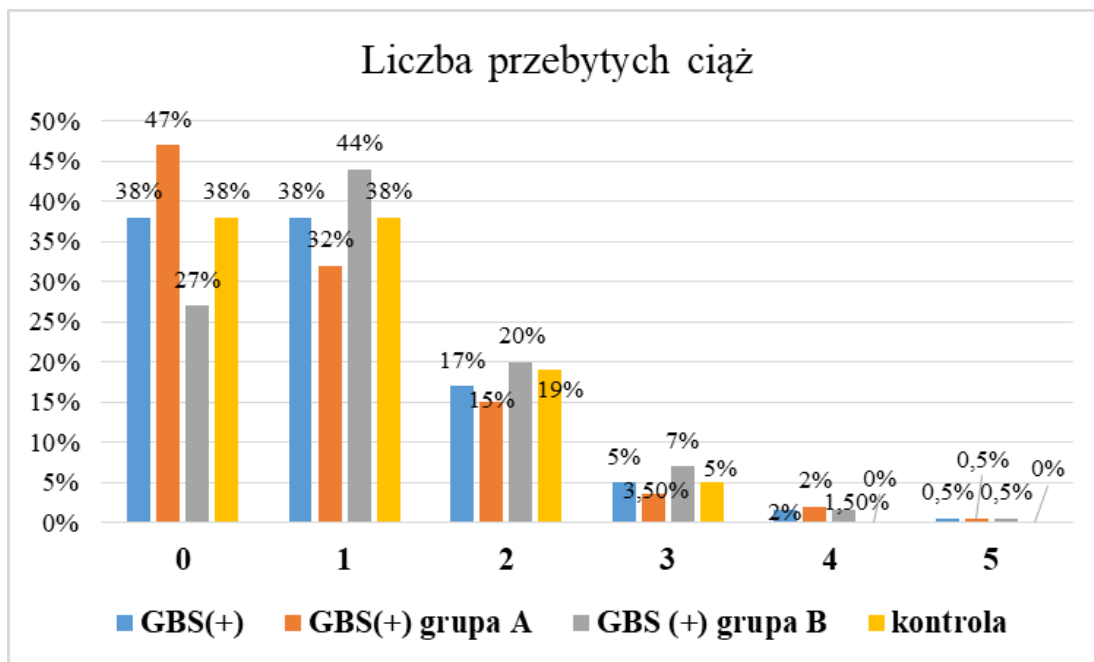
		Pochodzenie	
		miasto	wieś
GBS (+)	ogółem	196 (64%)	111 (36%)
	A	108 (65%)	57 (35%)
	B	88 (62%)	54 (38%)
kontrola		46 (45%)	56 (55%)

### **Dane matczyne – wywiad położniczy**

#### */ Liczba przebytych ciąż /*

W przeprowadzonym badaniu 38% kobiet w grupie GBS (+) i tyle samo z grupy kontrolnej nie było wcześniej w ciąży. W grupie A 47% kobiet nie było wcześniej w ciąży a w grupie B 27%. Jedną przebytą ciążę ma 38% kobiet z grupy GBS (+) oraz kontroli, natomiast 32% kobiet z grupy A i 44% z grupy B. Dwie przebyte ciążę miało 17% kobiet z GBS (+) oraz 19% z grupy kontrolnej a także 15% kobiet z grupy A i 20% kobiet z grupy B. Dla 5% kobiet z GBS (+) oraz z grupy kontrolnej oraz 3,5% z grupy A i 7% z grupy B obecna ciąża jest już ciążą czwartą. W grupie kontrolnej nie ma kobiet, które wcześniej miały przebyte już 4 lub 5 ciąż. W grupie GBS (+) są to pojedyncze przypadki (Rycina 2).

Analiza statystyczna testem Chi-kwadrat nie wykazała zależności między występowaniem GBS, a liczbą przebytych ciąż ( $p=0,7797$ ), a także zależności między przynależnością do grupy A/B/kontrola a liczbą przebytych ciąż ( $p=0,0982$ ) (Tabela 6).



Rycina 2. Charakterystyka badanych pod względem liczby przebytych ciąży w poszczególnych grupach badanych vs kontrola.

Tabela 6. Rozkład ilości poprzednich ciąży w grupie badanej i kontrolnej.

		Ilość poprzednich ciąży					
		0	1	2	3	4	5
GBS (+)	ogółem	117 (38%)	115 (38%)	52 (17%)	16 (5%)	5 (1,5%)	2 (0,5%)
	A	78 (47%)	53 (32%)	24 (15%)	6 (3,5%)	3 (2%)	1 (0,5%)
	B	39 (27%)	62 (44%)	28 (20%)	10 (7%)	2 (1,5%)	1 (0,5%)
kontrola		39 (38%)	39 (38%)	19 (19%)	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

$\chi^2=2,47$ ;  $p=0,7797$  (brak zależności między liczbą ciąży a przynależnością do grupy

GBS (+)/kontrola)

$\chi^2=16,04$ ;  $p=0,0982$  (brak zależności między liczbą ciąży a przynależnością do grupy

A/B/kontrola)

Tabela 7. Porównanie pierworódek a wieloródek w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

		Przebyta ciąża	
		NIE	TAK >
GBS (+)	ogółem	117 (38%)	190 (62%)
	A	78 (47%)	87 (53%)
	B	39 (27%)	103 (73%)
kontrola		39 (38%)	63 (62%)

Fisher  $p=1,000$  (brak zależności między przynależnością do grupy GBS (+) / kontrola liczbą ciąż – w tym wypadku faktu bycia w pierwszej ciąży lub kolejnej, nieważne której)  $\chi^2=12,69$ ;  $p=0,0018$  (istnieje zależność między liczbą ciąż a przynależnością do grupy A/B/kontrola).

Test Chi-kwadrat wykazał, że jest brak zależności między liczbą ciąż a przynależnością do grupy GBS (+)/kontrola ( $\chi^2=2,47$ ;  $p=0,7797$ ), zarówno w całej grupie GBS (+), jak i kontroli niezależnie od tego, która to ciąża, odpowiednio 38% i 38% w przypadku kobiet w pierwszej i drugiej ciąży, 17% i 19% w przypadku trzeciej ciąży, 5% i 5% przy czwartej ciąży, 1,5% i 0% oraz 0,5% i 0% odpowiednio w piątej i szóstej ciąży.

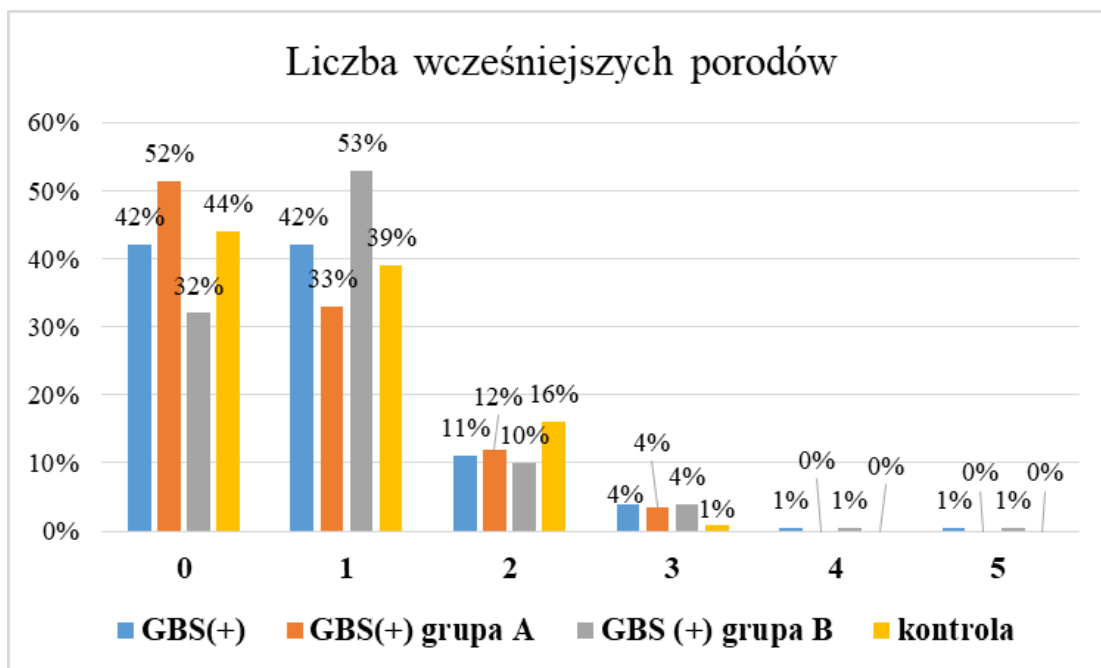
Kiedy rozdzielono pacjentki na 2 grupy: te, które wcześniej nie były w ciąży oraz, te które były co najmniej raz w ciąży były, powstała rozbieżność szczególnie w grupie pacjentek z niepełną profilaktyką. 73% pacjentek, które miały co najmniej jedną ciążę w wywiadzie, nie otrzymały pełnej profilaktyki GBS i była to statystyczna zależność ( $p=0,0018$ ) (Tabela 7).

### */ Liczba porodów /*

Wcześniejszych porodów nie miało 42% kobiet z grupy GBS (+), 51,5% kobiet z grupy A i 32% kobiet z grupy B oraz 44% w grupie kontrolnej. W grupie GBS (+) 42% kobiet miało w wywiadzie jeden wcześniejszy poród, 11% dwa wcześniejsze porody, 4% trzy wcześniejsze porody i po 0,5% cztery a nawet 5 wcześniejszych porodów. Dla porównania w grupie kontrolnej 39% kobiet z tej grupy przeżyło 1 wcześniejszy poród, 16% dwa wcześniejsze porody i 1% trzy wcześniejsze porody. W tej grupie nie było kobiet, które miałyby cztery i pięć wcześniejszych porodów. Takich przypadków nie było także w grupie A, a w grupie B jedna pacjentka przeżyła 4 porody i również jedna przeżyła 5 porodów. W grupie A jeden wcześniejszy poród miało 33%, kiedy w grupie B aż 53%. Po dwa wcześniejsze porody miało 12% kobiet z grupy A i 10% kobiet z grupy B. Trzy wcześniejsze porody miało natomiast 3,5% kobiet z grupy A i 4% kobiet z grupy B (Rycina 3).

Analiza testem Chi-kwadrat nie wykazała zależności między występowaniem GBS a liczbą wcześniejszych porodów ( $p=0,5121$ ). Wykazała natomiast zależność między przynależnością do grupy A/B/kontrola ( $p=0,0139$ ) (Tabela 8).





Rycina 3. Charakterystyka badanych grup pod względem liczby wcześniejszych porodów.

Tabela 8. Liczba kobiet a liczba wcześniejszych porodów w grupie badanej i kontrolnej.

		Liczba wcześniejszych porodów					
		0	1	2	3	4	5
GBS (+)	ogółem	130 (42%)	129 (42%)	34 (11%)	12 (4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
	A	85 (51,5%)	54 (33%)	20 (12%)	6 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	B	45 (32%)	75 (53%)	14 (10%)	6 (4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
kontrola		45 (44%)	40 (39%)	16 (16%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)

$\chi^2=4,26$ ;  $p=0,5121$  (brak zależności między liczbą wcześniejszych porodów a przynależnością do grupy GBS (+)/kontrola)  $\chi^2=22,22$ ;  $p=0,0139$  (jest zależność między liczbą wcześniejszych porodów a przynależnością do grupy A/B/kontrola; aż 53% kobiet z grupy B miała wcześniejszy w poród)

Tabela 9. Liczba kobiet z/bez wcześniejszego porodu w grupie badanej i kontrolnej.

		Wcześniejszy poród	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	130 (42%)	177 (58%)
	A	85 (51,5%)	80 (48,5%)
	B	45 (32%)	97 (68%)
kontrola		45 (44%)	57 (56%)

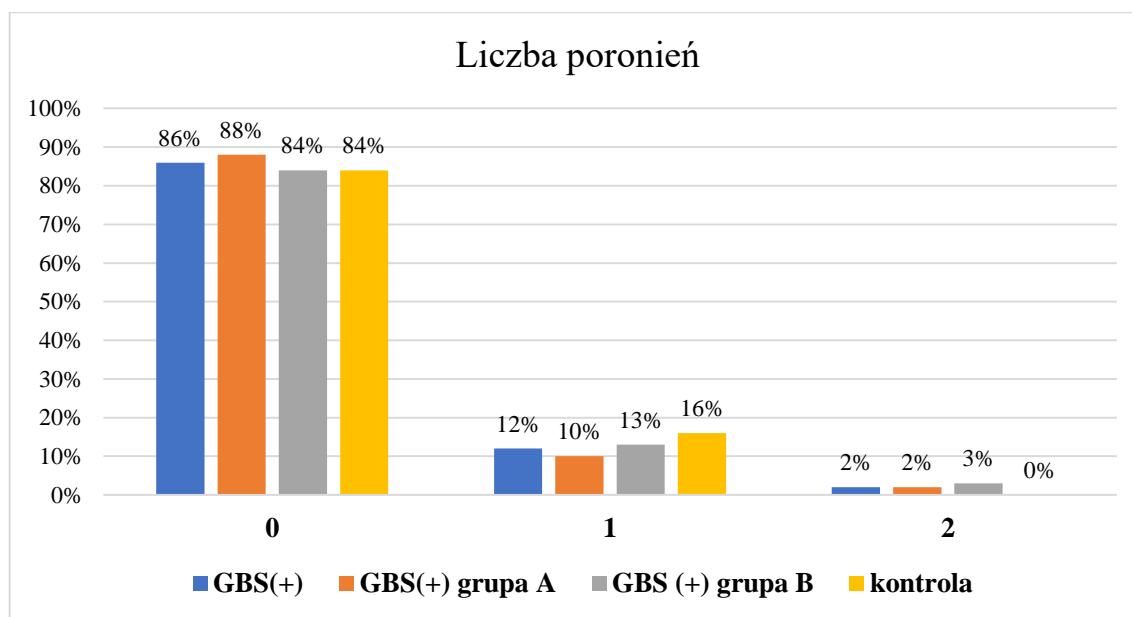
Fisher  $p=0,8175$  (brak zależności między wystąpieniem wcześniejszych porodów a przynależnością do grupy GBS (+)/kontrola)  $\chi^2=12,35$ ;  $p=0,0021$  (jest zależność między wystąpieniem wcześniejszych porodów a przynależnością do grupy A/B/kontrola).

Podobnie przy liczbie porodów, kiedy zastosowano podział, co do faktu wcześniejszego porodu lub nie również powstała zależność ( $p=0,0021$ ) w układzie A/B/kontrola. 68% pacjentek, które należały do grupy B (niepełna profilaktyka antybiotykowa) rodziły już wcześniej (Tabela 9).

### */ Liczba poronień /*

Poronienia wystąpiły u 14% kobiet z grupy GBS (+), u 12% kobiet z grupy A i u 16% z grupy B i u 16% kobiet z grupy kontrolnej. W grupie GBS (+) u 12% kobiet wystąpiło jedno poronienie, a u 2% dwa poronienia. W grupie A u 10% kobiet wystąpiło jedno poronienie, a u 2% dwa, natomiast w grupie B odsetek ten wynosi odpowiednio 13% i 3%. W grupie kontrolnej u 16% kobiet wystąpiło jedno poronienie. W grupie tej nie ma kobiet z większą liczbą poronień (Rycina 4).

Analiza statystyczna nie wykazała zależności między występowaniem GBS (+) a liczbą przebytych poronień ( $p=0,1925$ ) oraz zależności między przynależnością do grupy A/B/kontrolna a liczbą poronień ( $p=0,3477$ ) (Tabela 10).



Rycina 4. Charakterystyka badanych grup pod względem liczby poronień.

Tabela 10. Liczba przebytych poronień i przynależność do grup.

		Liczba poronień		
		0	1	2
GBS (+)	ogółem	264 (86%)	36 (12%)	7 (2%)
	A	145 (88%)	17 (10%)	3 (2%)
	B	119 (84%)	19 (13%)	4 (3%)
kontrola		86 (84%)	16 (16%)	0 (0%)

$\chi^2=3,29$ ;  $p=0,1925$  (brak zależności między liczbą poronień a przynależnością do grupy GBS/kontrola)  $\chi^2=4,45$ ;  $p=0,3477$  (brak zależności między liczbą poronień a przynależnością do grupy A/B/kontrola).

Tabela 11. Przebyte poronienia a przynależność do grupy.

		Poronienie	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	264 (86%)	43 (14%)
	A	145 (88%)	20 (12%)
	B	119 (84%)	23 (16%)
kontrola		86 (84%)	16 (16%)

Fisher  $p=0,745$  (brak zależności między obecnością poronienia w przeszłości a przynależnością do grupy GBS (+)/kontrola)  $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,5482$  (brak zależności między liczbą obecnością poronień a przynależnością do grupy A/B/kontrola).

Nie ma żadnej zależności pomiędzy obecnością poronienia a nosicielstwem GBS w żadnej z grup tzn.: A/B/kontrola ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,5482$ ) (Tabela 11).

### **Dane matczyne – aktualna ciąża**

W całej analizowanej grupie ciężarnych czas, w którym doszło do porodu to w każdej z badanych podgrup przeważnie był to czterdziesty tydzień ciąży. W przeprowadzonym badaniu nie ma kobiet, u których poród rozpocząłby się przed trzydziestym szóstym tygodniem ciąży (Tabela 12).

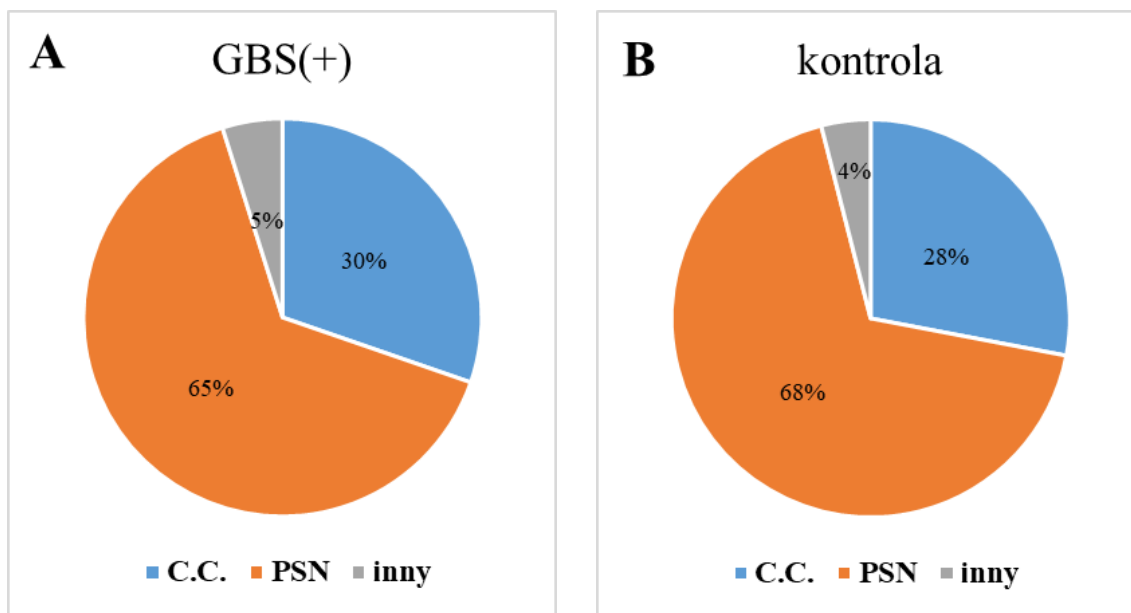
Analiza statystyczna nie wykazała różnic między tygodniem porodu kobiet z grupy GBS (+) a tygodniem porodu z grupy kontrolnej ( $p=0,4613$ ). Różnic nie wykazano także dla tygodnia ciąży w dniu porodu między grupą A, B i kontrolą ( $p=0,1921$ ).

Tabela 12. Tydzień ciąży w dniu porodu w poszczególnych grupach.

Tydzień ciąży w dniu porodu		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	307	39,35	39,00	36,00	42,00	1,04
	A	165	39,45	39,00	36,00	41,00	1,03
	B	142	39,24	39,00	36,00	42,00	1,04
kontrola		102	39,23	39,00	36,00	41,00	1,23

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

W grupie GBS (+) 65% badanych kobiet urodziło siłami natury a 30% miało wykonane cesarskie cięcie. 5% kobiet z tej grupy miało inny rodzaj porodu. W grupie kontrolnej siłami natury rodziło 68% kobiet, a cesarskie cięcie wykonano u 28% kobiet z tej grupy. Inny rodzaj porodu (wyciągacz próżniowy, kleszcze położnicze) wystąpił u 4% kobiet (Rycina 5).



Rycina 5. Sposób rozwiązania ciąży w grupie GBS (+) oraz w grupie kontrolnej. C.C.–cięcie cesarskie, PSN poród siłami natury.

*/ Zagrożenie przedwczesnym porodem /*

Zagrożenie przedwczesnym porodem występowało w grupie A w 14% a w grupie kontrolnej w 10%. W grupie GBS (+) zagrożenie przedwczesnym porodem wystąpiło u 13% kobiet a w grupie B u 11% (Tabela 13). Analiza statystyczna nie wykazała zagrożenia przedwczesnym porodem a występowaniem GBS ( $p=0,4855$ ) oraz przynależnością do grupy A/B/kontrola ( $p=0,6139$ ).

Liczba pacjentek ogółem poddana analizie i zamieszczona w tabeli jest mniejsza i wynosi 300 (Tabela 13). Jest to spowodowane brakiem informacji zawartej w dokumentacji medycznej pacjentek na temat zagrożenia porodem przedwczesnym

Tabela 13. Zagrożenie przedwczesnym porodem w poszczególnych grupach.

		Zagrożenie przedwczesnym porodem	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	262 (87%)	38 (13%)
	A	138 (86%)	22 (14%)
	B	124 (89%)	16 (11%)
kontrola		92 (90%)	10 (10%)

*/Stosowanie antybiotyku w ciąży /*

W przeprowadzonym badaniu sprawdzono czy stosowanie antybiotyku w trakcie trwania ciąży z jakichkolwiek wskazań mogło chronić przed nosicielstwem infekcji paciorkowcem. Pacjentki u których zastosowano antybiotykoterapię stanowiły mniejszość w każdej grupie GBS (+) (Tabela 14). Analiza testem Fisher'a ( $p=0,2852$ ) jak i Chi-kwadrat ( $\chi^2=1,40$ ;  $p=0,4968$ ) nie wykazała zależności między stosowaniem antybiotyku w trakcie ciąży a przynależnością do grupy. Dla porównywalnego odsetka kobiet z każdej grupy zastosowano antybiotykoterapię w ciąży.

Tabela 14. Charakterystyka badanych grup ze względu na stosowanie antybiotyku w ciąży.

		Antybiotyk w ciąży	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	259 (84%)	48 (16%)
	A	140 (85%)	25 (15%)
	B	119 (84%)	23 (16%)
kontrola		81 (79%)	21 (21%)

## Dane matczyne – choroby współistniejące

W całej grupie badanych ciężarnych przeanalizowano wpływ współistniejących schorzeń na obecność paciorkowca z grupy B.

### */ Nadciśnienie indukowane ciążą /*

Sprawdzono czy istnieje zależność w występowaniu nadciśnienia indukowanego ciążą – NIC a przynależnością do grup badanych. Wykazano, że NIC występuje u 6% kobiet GBS (+) i u 4% kobiet z grupy kontrolnej i nie jest to zależność istotna statystycznie ( $p=0,4667$ ). W grupie A 8% kobiet miało NIC w grupie B tyle samo co w grupie kontrolnej, czyli 4% i także nie wykazano zależności między występowaniem nadciśnienia indukowanego ciążą a przynależnością do grupy ( $\chi^2=2,66$ ;  $p=0,2643$ ) (Tabela 15).

Tabela 15. Charakterystyka badanych grup ze względu na NIC.

		Nadciśnienie indukowane ciążą - NIC	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	288 (94%)	19 (6%)
	A	152 (92%)	13 (8%)
	B	136 (96%)	6 (4%)
kontrola		98 (96%)	4 (4%)



### ***/ Cukrzyca ciążowa /***

Cukrzycę ciążową (*gestation diabetes mellitus*, GDM) stwierdzono u 6% kobiet z GBS oraz u 2% kobiet z grupy kontrolnej. Nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a nosicielstwem GBS ( $p=0,1784$ ). Nie ma także zależności między występowaniem GDM a przynależnością do grupy A/B/kontrola ( $p=0,0985$ ). W grupie A cukrzyca występuje u 7% a w grupie B u 4% kobiet (Tabela 16).

Tabela 16. Cukrzyca ciążowa – GDM - w poszczególnych grupach.

		GDM	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	290 (94%)	17 (6%)
	A	153 (93%)	12 (7%)
	B	137 (96%)	5 (4%)
kontrola		100 (98%)	2 (2%)

### ***/ Otyłość /***

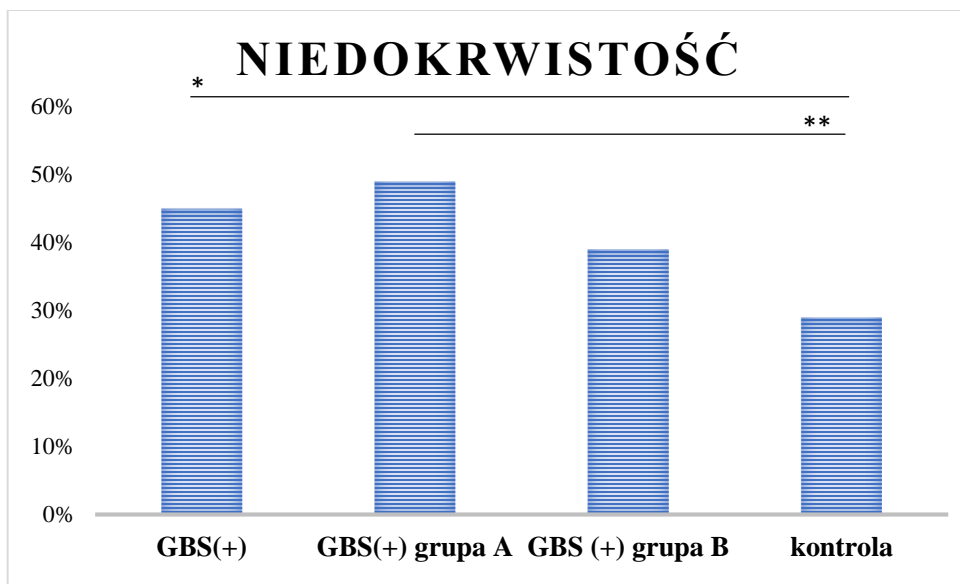
Częstość występowania otyłości w każdej grupie była prawie taka sama i wynosiła 11%. Tylko w grupie A otyłych było 12% kobiet tej grupy (Tabela 17). Dlatego nie wykazano żadnej zależności między występowaniem otyłości a występowaniem GBS ( $p=1,000$ ), a także między występowaniem otyłości a zastosowaniem pełnej lub niepełnej profilaktyki okołoporodowej (z uwzględnieniem kontroli).

Tabela 17. Otyłość w poszczególnych grupach.

		Otyłość	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	272 (89%)	35 (11%)
	A	146 (88%)	19 (12%)
	B	126 (89%)	16 (11%)
kontrola		91 (89%)	11 (11%)

*/ Niedokrwistość /*

Niedokrwistość występowała u 45% kobiet w grupie z GBS (+) i u 29% w grupie kontrolnej i jest to zależność istotna statystycznie ( $p=0,0074$ ). W grupie A niedokrwistość występowała aż u 49% kobiet, gdy w grupie B tylko u 39%. Istnieje istotna różnica w występowaniu niedokrwistości w poszczególnych grupach. Najwięcej kobiet z anemią występuje w grupie A, a najmniej w kontroli ( $p=0,0059$ ) (Rycina 6).



Rycina 6. Występowanie anemii w poszczególnych grupach. \*  $p = 0,0074$ ; \*\*  $p = 0,0059$ .

Poddano analizie stężenie hemoglobiny przed porodem w całej grupie badanej (Tabela 18). Przy użyciu testu t-Studenta wykazano statystycznie istotną różnicę między średnim stężeniem hemoglobiny u kobiet z grupy GBS (+) a średnim stężeniem hemoglobiny u kobiet z grupy kontrolnej ( $p=0,0310$ ). Stężenie hemoglobiny przed porodem u kobiet z grupy kontrolnej wynosiło  $7,35 \pm 0,72$  mmol/l, u GBS (+)  $7,18 \pm 0,70$  mmol/l.

Analiza testem ANOVA jednoczynnikowa wykazała, że istnieje różnica stężenia hemoglobiny między grupą A/B/kontrola ( $p=0,0057$ ). Dalsza analiza testem Tukey'a wykazała, że różni się średnie stężenie hemoglobiny kobiet z grupy A i kontroli ( $p=0,0080$ ) oraz średnie stężenie hemoglobiny kobiet z grupy A i Grupy B ( $p=0,0437$ ). Najniższe stężenie hemoglobiny przed porodem mają kobiety z grupy A i wynosiło ono  $7,09 \pm 0,74$  mmol/l.

Tabela 18. Stężenie hemoglobiny w mmol/l u kobiet przed porodem z podziałem na grupy.

Stężenie hemoglobiny		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	307	7,18	7,20	5,30	9,60	0,70
	A	165	7,09	7,20	5,30	9,60	0,74
	B	142	7,28	7,30	5,90	8,60	0,63
kontrola		102	7,35	7,30	5,00	9,50	0,72

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

*/ Zakażenie układu moczowego /*

Infekcje układu moczowego stwierdzono u 20% kobiet z GBS oraz u 19% kobiet z grupy kontrolnej.

Nie wykazano żadnej zależności między występowaniem zakażenia układu moczowego (ZUM) a występowaniem GBS ( $p=0,7761$ ). W grupie A zakażenie układu moczowego występowało u 21% kobiet a w grupie B 20% kobiet (Tabela 19). Nie wykazano zależności w występowaniu zakażenia układu moczowego w grupie A i B w stosunku do grupy kontrolnej ( $p=0,9248$ ).

Tabela 19. Zakażenia układu moczowego w poszczególnych grupach.

		Zakażenie układu moczowego - ZUM	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	245 (80%)	62 (20%)
	A	131 (79%)	34 (21%)
	B	114 (80%)	28 (20%)
kontrola		83 (81%)	19 (19%)

*/ Niedoczynność tarczycy /*

Najmniej kobiet z niedoczynnością tarczycy występowało w grupie A (9%) a najwięcej w grupie kontrolnej (15%) (Tabela 20). W grupie B niedoczynność tarczycy miało 14% kobiet a w całej grupie GBS (+) 11%. Nie wykazano zależności między występowaniem niedoczynności tarczycy a występowaniem GBS ( $p=0,3856$ ), a także między występowaniem niedoczynności tarczycy a przynależnością do grupy A/B/kontrola ( $p=0,2790$ ).

Tabela 20. Niedoczynność tarczycy w poszczególnych grupach.

		Niedoczynność tarczycy	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	272 (89%)	35 (11%)
	A	150 (91%)	15 (9%)
	B	122 (86%)	20 (14%)
kontrola		87 (85%)	15 (15%)

## Dane noworodków

### */ Płeć /*

W przeprowadzonych badaniach podjęto próbę oceny zależności pomiędzy płcią noworodka a częstością kolonizacji matki bakterią GBS. Wykazano, że spośród 307 kobiet z GBS 53% urodziło chłopców, a 47% dziewczynki. W grupie kontrolnej tendencja była odwrotna. Spośród 102 kobiet 45% kobiet urodziło chłopców, a 55% urodziło dziewczynki (Tabela 21). Nie wykazano zależności między płcią dziecka występowaniem GBS u matki ( $p=0,1715$ ). W grupie kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową (A) dziewczynki urodziło 49% badanych a chłopców 51%. W grupie B natomiast dziewczynki urodziły się u 44% kobiet a chłopcy u 56% kobiet. Analiza statystyczna nie wykazała zależności między płcią dziecka, a przynależnością do grupy A/B/kontrola.

Tabela 21. Płeć noworodka w poszczególnych grupach.

		Płeć noworodka	
		M	Ż
GBS (+)	ogółem	163 (53%)	144 (47%)
	A	84 (51%)	81 (49%)
	B	79 (56%)	63 (44%)
kontrola		46 (45%)	56 (55%)

*/ Masa urodzeniowa /*

W każdej z badanych grup noworodki ważyły około 3500g. Wyniki masy urodzeniowej noworodków dla poszczególnych grup przedstawiono w tabeli (Tabela 22). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między masą urodzeniową noworodków od matek z GBS, a masą urodzeniową noworodków od kobiet z grupy kontrolnej ( $p=0,4788$ ). Różnicy nie wykazano także między masą urodzeniową noworodków kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową, masą urodzeniową noworodków kobiet z niepełną profilaktyką okołoporodową, a masą urodzeniową noworodków kobiet z grupy kontrolnej ( $p=0,5324$ ).

Tabela 22. Średnia masa urodzeniowa noworodka w poszczególnych grupach.

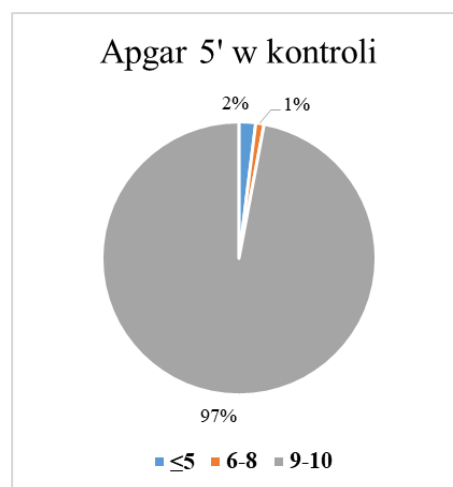
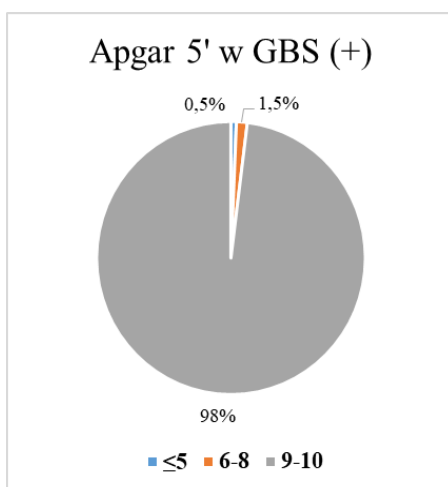
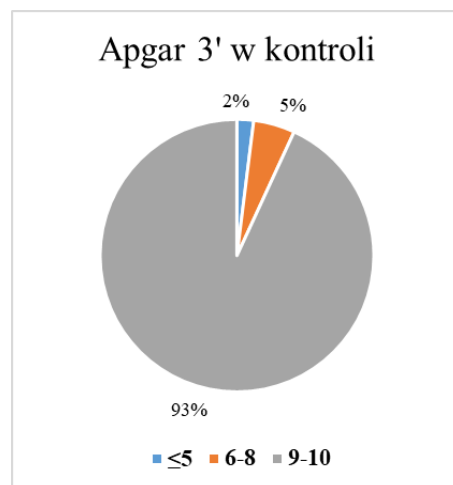
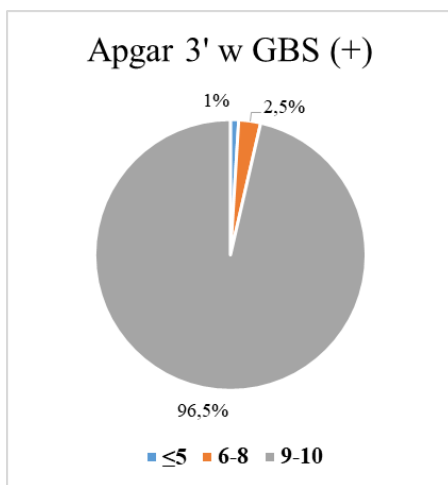
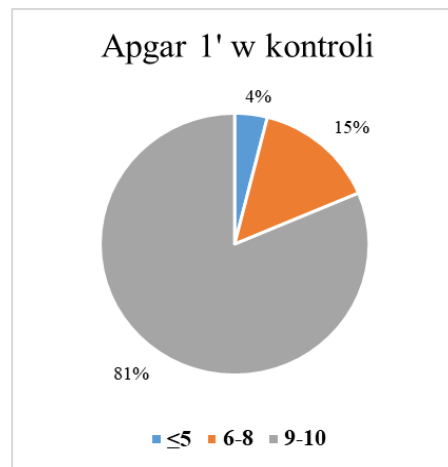
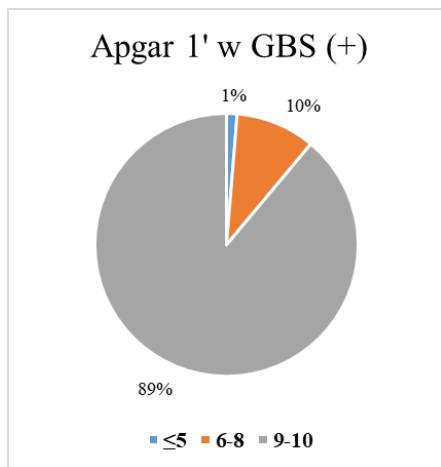
Masa noworodka	N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD	
GBS (+)	ogółem	307	3508	3500	2160	4730	463
	A	165	3529	3520	2160	4730	438
	B	142	3483	3440	2375	4600	492
kontrola	102	3545	3575	2480	4870	432	

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

### */ Ocena Apgar /*

Na rycinie (Rycina 7) przedstawiono wyniki oceny noworodków w skali Apgar w pierwszej, w trzeciej oraz w piątej minucie życia. Najwyższe oceny (od 9 do 10 punktów) w pierwszej minucie życia uzyskało 89% dzieci od kobiet z GBS (+) oraz 81% urodzonych przez kobiety z grupy kontrolnej. Analiza statystyczna nie wykazała jednak zależności między oceną noworodków w pierwszej minucie a występowaniem GBS ( $p=0,0872$ ). W trzeciej minucie życia najwyższą ocenę uzyskało 96,5% noworodków kobiet z GBS i 93% noworodków kobiet z grupy kontrolnej. Nie wykazano zależności między oceną noworodków w trzeciej minucie a występowaniem GBS ( $p=0,3749$ ). Jeszcze mniejsza dysproporcja między oceną noworodków kobiet z GBS a oceną noworodków kobiet z grupy kontrolnej występuje w 5 minucie życia. W tym czasie najwyższą ocenę (9-10 punktów) w skali Apgar uzyskało 98% noworodków kobiet z GBS i 97% noworodków kobiet z grupy kontrolnej. Analiza zależności nie wykazała żadnego powiązania między oceną w skali Apgar w piątej minucie życia a występowaniem GBS ( $p=0,4929$ ).





Rycina 7. Ocena noworodków w 1,3 i 5 minucie życia w skali Apgar w grupie kobiet z GBS oraz w grupie kontrolnej.

*/ Czas hospitalizacji noworodka /*

Najdłużej pod opieką Oddziału Noworodkowego pozostają noworodki kobiet z niepełną profilaktyką okołoporodową średnio (3,85±1,96 dni), a najkrócej dzieci kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową średnio (3,12±1,14 dni). Z grupy matek GBS (+) noworodki spędzają w szpitalu średnio 3,46±1,61 dnia, a w grupie kontrolnej średnio 3,45±1,01 dnia i czas ten nie różni się istotnie statystycznie (p=0,0816). Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę między czasem pobytu szpitalnego noworodków kobiet z grupy A z czasem pobytu szpitalnego noworodków kobiet z grupy B (p=0,0014), a także z czasem pobytu szpitalnego noworodków kobiet z grupy kontrolnej (p=0,0069).

To noworodki od kobiet z grupy z pełną profilaktyką okołoporodową spędzają najmniej dni pod opieką Oddziału Noworodkowego (Tabela 23).

Tabela 23. Liczba dni pobytu noworodka pod opieką Oddziału Noworodkowego w poszczególnych grupach.

Liczba dni pobytu noworodka		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	307	3,46	3,00	1,00	15,00	1,61
	A	165	3,12	3,00	1,00	10,00	1,14
	B	142	3,85	3,00	1,00	15,00	1,96
kontrola		102	3,45	3,00	1,00	10,00	1,01

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

*/ Przedłużająca się żółtaczka /*

W przeprowadzonych badaniach sprawdzono wpływ występowania GBS na przedłużającą się żółtaczkę. Przedłużającą się żółtaczkę obserwowano u 10% dzieci kobiet z grupy kontrolnej i tyle samo u dzieci kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową. W całej grupie kobiet z GBS przedłużająca się żółtaczka występowała u 11% dzieci, natomiast w grupie kobiet z niepełną profilaktyką okołoporodową przedłużoną żółtaczkę miało 12% noworodków (Tabela 24). Występowanie GBS nie wpływa na występowanie przedłużonej żółtaczki ( $p=0,8542$ ) ani na przynależność do grupy A/B/kontrola ( $p=0,8274$ ).

Liczba pacjentek ogółem poddana analizie i zamieszczona w tabeli jest mniejsza i wynosi 306. Jest to spowodowane brakiem informacji dotyczącej żółtaczki u noworodka w dokumentacji medycznej jednej pacjentki.

Tabela 24. Przedłużająca się żółtaczka noworodków w poszczególnych grupach.

		Przedłużona żółtaczka	
		NIE	TAK
GBS (+)	ogółem	272 (89%)	34 (11%)
	A	148 (90%)	17 (10%)
	B	124 (88%)	17 (12%)
kontrola		92 (90%)	10 (10%)

### */ Stężenie CRP /*

U wszystkich noworodków matek z grupy B (niepełna antybiotykowa profilaktyka okołoporodowa) oznaczono stężenie CRP bezpośrednio po urodzeniu i po 12 godzinach. Nieprawidłowy wynik pierwszego oznaczenia lub wzrost wartości CRP powyżej normy po 12 godzinach kwalifikował noworodka do włączenia empirycznej antybiotykoterapii po wcześniejszym pobraniu krwi na posiew. Grupa ta liczyła 21 noworodków. Dodatkowo u pięciorga noworodków z grupy A (pełna antybiotykowa profilaktyka okołoporodowa) oznaczono stężenie CRP i włączono empiryczną antybiotykoterapię. W tych przypadkach powody oznaczenia stężenia CRP u poszczególnych noworodków były różne. U jednego dziecka wskazaniem był czas ponad 24 godzin od odpłynięcia wód płodowych do porodu. U kolejnego zmiany skórne o charakterze pęcherzy pokrywające ponad 50% powierzchni ciała dziecka. U pozostałych trzech były to: podejrzenie zapalenia płuc, nagły bezdech z podejrzeniem krwotoku śródczaszkowego i zaburzenia oddechowe. Zaordynowanym lekiem dla całej 26 osobowej grupy była Ampicylina w połączeniu z Gentamycyną.

### */ Liczba leukocytów /*

Sprawdzono, czy liczba leukocytów jest powiązana z występowaniem GBS. Badanie przeprowadzono u noworodków 155 kobiet z GBS i u 16 noworodków kobiet z grupy kontrolnej. W grupie GBS (+) oznaczono liczbę leukocytów u 20 noworodków z grupy A i 135 noworodków kobiet z grupy B. Najniższą liczbę leukocytów zanotowano u noworodków kobiet z grupy kontrolnej ( $18,34 \pm 7,72$ )  $10^9/l$ , a najwyższą u noworodków kobiet z grupy z niepełną

profilaktyką okołoporodową ( $21,39 \pm 5,84$ )  $10^9/l$  (Tabela 25). Analiza statystyczna nie wykazała różnic między liczbą leukocytów u noworodków kobiet z GBS a liczbą leukocytów u noworodków kobiet z grupy kontrolnej ( $p=0,0847$ ). Nie wykazano także różnic między liczbą krwinek białych u noworodków kobiet z grupy A, B i kontrolnej ( $p=0,1565$ ).

Tabela 25. Liczba leukocytów u noworodków w poszczególnych grupach.

WBC		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	155	21,38	21,27	6,11	43,15	5,76
	A	20	21,34	21,49	10,69	30,40	5,34
	B	135	21,39	21,26	6,11	43,15	5,84
kontrola		16	18,34	14,71	7,30	33,00	7,72

*Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.*

#### */ Temperatura ciała /*

W przeprowadzonym badaniu sprawdzono temperaturę ciała noworodków matek z poszczególnych grup bezpośrednio po urodzeniu, w pierwszej dobie, w drugiej dobie i w kolejnej, o ile noworodek pozostawał nadal w szpitalu. Wyniki przedstawiono w tabelach (Tabela 26, 27, 28). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między temperaturą noworodków matek z grupy GBS (+) a temperaturą noworodków matek z grupy kontrolnej bezpośrednio po urodzeniu ( $p=0,3216$ ), a także w pierwszej dobie po urodzeniu ( $p=0,3828$ ), w drugiej dobie po urodzeniu ( $p=0,9022$ ) oraz później ( $p=0,7161$ ).

Statystycznie istotnych różnic nie wykazano również pomiędzy temperaturą ciała noworodków matek z pełną profilaktyką okołoporodową, matek z niepełną profilaktyką okołoporodową oraz noworodków matek z grupy kontrolnej bezpośrednio po urodzeniu ( $p=0,3670$ ), w pierwszej dobie po urodzeniu ( $p=0,3367$ ), w drugiej dobie po urodzeniu ( $p=0,7434$ ), a także w kolejnych dobach ( $p=0,9047$ ).

Tabela 26. Temperatura noworodka bezpośrednio po urodzeniu w poszczególnych grupach.

Temperatura po urodzeniu		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	307	36,57	36,60	36,20	36,80	0,08
	A	165	36,57	36,60	36,20	36,80	0,08
	B	142	36,56	36,60	36,40	36,80	0,08
kontrola		102	36,55	36,60	36,20	36,80	0,09

Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 27. Temperatura noworodka w pierwszej dobie w poszczególnych grupach.

Temperatura 1 doba		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	302	36,56	36,60	36,30	37,00	0,08
	A	164	36,56	36,60	36,30	36,70	0,07
	B	138	36,57	36,60	36,30	37,00	0,08
kontrola		101	36,57	36,60	36,30	36,60	0,07

Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 28. Temperatura noworodka w drugiej dobie w poszczególnych grupach.

Temperatura 2 doba		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	296	36,57	36,60	36,30	36,80	0,07
	A	160	36,57	36,60	36,40	36,70	0,07
	B	136	36,58	36,60	36,30	36,80	0,07
kontrola		99	36,57	36,60	36,40	36,80	0,07

Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 29. Temperatura noworodka w późniejszym czasie w poszczególnych grupach.

Temperatura w późniejszym czasie		N	Średnia	Mediana	Min.	Max	SD
GBS (+)	ogółem	45	36,58	36,60	36,40	36,80	0,07
	A	12	36,59	36,60	36,50	36,80	0,08
	B	33	36,57	36,60	36,40	36,70	0,07
kontrola		16	36,56	36,60	36,30	36,80	0,12

Uwaga: Min. – wartość minimalna; Max. – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe.

## **Dane dotyczące noworodków przekazanych do ośrodków o wyższej referencyjności**

Pięcioro noworodków z całej grupy badanej wymagało przekazania do ośrodków o wyższym stopniu referencji. Przypadki te przedstawiono w tabeli (Tabela 30).

Wszystkie dzieci urodzone były siłami natury. Czwórka dzieci rodziła się jako kolejne dziecko swojej matki, a jedno było dzieckiem z pierwszej ciąży. Matki trojga dzieci otrzymały niepełną profilaktykę antybiotykową podczas porodu, zaś dwójki otrzymały rekomendowane dwie dawki antybiotyku. Stan dwójki dzieci po urodzeniu określono jako ciężki, jednego jako średni, kolejnej dwójki jako dobry. Matki dwojga dzieci urodzonych w stanie ciężkim otrzymały po 1 dawce antybiotyku. Jedną dawkę otrzymała matka jednego z dzieci urodzonych w stanie dobrym. Pozostałe matki otrzymały pełną profilaktykę antybiotykową. U dwójki noworodków stwierdzono podwyższone stężenie CRP, co wymagało pobrania krwi na posiew, a następnie wdrożenia empirycznej antybiotykoterapii (Ampicylina + Gentamycyna). U jednego dziecka pobrano posiew krwi pomimo prawidłowych stężeń CRP. Tylko u jednego z dzieci posiew wykazał obecność bakterii, a wyhodowanym patogenem był koagulozoujemny gronkowiec *Staphylococcus capitis*. Wynik posiewu był opatrzony adnotacją, że wyizolowany szczep należy do grupy drobnoustrojów alarmowych i może być czynnikiem powodującym zakażenie lub przypadkową florą wprowadzoną podczas pobierania materiału. Noworodek ten został przekazany do ośrodka o wyższym stopniu referencji z powodu wystąpienia nagłego bezdechu i lawinowo pogarszającego się stanu ogólnego. Dwoje dzieci przekazano z rozpoznaniem ciężkiej zamartwicy płodu. Jedno z powodu wewnątrzodniowego zakażenia płodu, zaś drugie z rozpoznaniem choroby krwotocznej płodu z opisywaną obecnością krwi w smółce (Noworodki w tabeli oznaczone numerem 2 oraz 4).

Zwrócono się z prośbą do ośrodków, do których przekazano dzieci o udostępnienie dokumentacji medycznej dotyczącej leczenia tych noworodków. Jeden z ośrodków odmówił udostępnienia. Były to noworodki opatrzone w tabeli numerami 1 i 4.

Udało się uzyskać informacje dotyczące noworodka, u którego wynik posiewu krwi wykazał obecność *Staphylococcus capitis* (Noworodek w tabeli oznaczony numerem 5). Stężenie CRP u tego noworodka przekroczyło normę dopiero w trzeciej dobie życia. To dziecko zostało przekazane z powodu szybko pogarszającego się stanu ogólnego. Bezpośrednią przyczyną przekazania był nagły bezdech w 10 godzinie życia oraz cechy mogące sugerować krwotok śródczaszkowy.

Z dokumentacji, którą udało się uzyskać oraz z dokumentacji medycznej z licznych późniejszych pobytów w Szpitalu Średzkim można było prześledzić stan pacjenta.

U noworodka, po przekazaniu do innego szpitala, w diagnostyce obrazowej (badanie KT) rozpoznano liczne ogniska krwotoczne w śródmózgowiu, moście płacie skroniowym i mózdzku. W kolejnych badaniach obrazowych w następnych tygodniach życia rozpoznano zmiany malacyjne w obu półkulach mózgu, hipoplazję pnia mózgu, agenezję ciała modzelowatego i mózdzku. Dziecko było wielokrotnie hospitalizowane w Średzkim Szpitalu z powodu następstw wykrytych nieprawidłowości w obrębie mózgu. Jednym z powodów hospitalizacji było wodogłowie i refluks żołądkowo-przełykowy. Zaproponowano matce wykonanie badań genetycznych u dziecka, ale matka nie wyraziła zgody na takie badanie. Stałym problemem tego dziecka były wiotkość mięśni, padaczka oraz znaczne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. W okresach pogorszenia pojawiały się również problemy z przyjmowaniem pokarmów. Było to dziecko leżące, wymagające wielu profesjonalnych zabiegów pielęgnacyjnych, pozostawało pod opieką Hospicjum Domowego dla Dzieci. Ostatni raz



było hospitalizowane w Szpitalu Średzkim w lutym 2018 roku z powodu stanu padaczkowego i zapalenia płuc. Dziecko było przyjęte w stanie ciężkim, nieprzytomne i pomimo podjętej próby leczenia zmarło w 16 miesiącu życia.

Uzyskano również informacje na temat dalszego leczenia noworodka z rozpoznaniem zakażenia wewnątrzodniowego (Noworodek w tabeli oznaczony numerem 2). Wówczas gwałtownie pogarszający się stan pacjenta objawiający się nasilonymi problemami oddechowymi, spadkiem wartości saturacji i narastającymi parametrami stanu zapalnego (stężenie prokalcytoniny >200 ng/ml, CRP 0→20→50mg/l, WBC 18,77 G/L) wymagał pilnego przekazania do szpitala o wyższym stopniu referencji. Przed przekazaniem otrzymał dwie dawki antybiotyku (Ampicylina+ Gentamycyna).

Z dokumentacji, którą nam udostępniono wynika, że po przyjęciu noworodka do oddziału pobrano posiewy z gardła i odbytu. Pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy. Do czasu uzyskania wyników posiewów leczono dziecko milrynonem i przeciwbakteryjnie wankomycyną. Wyniki wszystkich posiewów były ujemne. Stężenie CRP przy przyjęciu wynosiło 61 mg/l, a prokalcytonina 167ng/ml. W obrazie USG stwierdzono krwawienie do nadnercza lewego. Dziecko pozostawało w oddziale 10 dni. Wypisane w stanie dobrym z rozpoznaniem wrodzonego zapalenia płuc i krwawienia do nadnercza.

Ostatni przekazany noworodek urodzony w ciężkiej zamartwicy wymagał wsparcia oddechowego do 4 doby życia (Noworodek w tabeli oznaczony numerem 3). Przy przyjęciu na oddział pobrano posiewy z krwi, gardła i odbytu. Do czasu uzyskania wyników podawano dziecku ampicylinę, biodacynę i milrynon. Wyniki posiewu krwi i wymazu z gardła były ujemne. Wynik wymazu z odbytu wykazał obecność ziarniników gram (+) z przewagą gron-

kowca koagulozoujemnego. Wynik stężenia CRP w dniu przyjęcia wynosił 41,9 mg/l, a stężenie prokalcytoniny 27,5 ng. W obrazie RTG płuc opisano charakterystyczne dla zapalenia płuc zagęszczenia w miąższu.

Leczony z powodu zapalenia płuc i niewydolności oddechowej pozostawał w szpitalu do 13 doby życia. Zwolniony do domu w stanie dobrym.

Tabela 30. Noworodki przekazane do ośrodków o wyższym stopniu referencji.

I.p.	t.c.	Poród /Ciąża	Posiew krwi	Choroby matki	Czas PROM do porodu	CRP	Ilość dawek Amp.	Objawy	APGAR 1' 3' 5'	Diagnoza przy przekazaniu
1	38	PSN I	(-)	GDM	20min	N	1	satura- cja↓ utrud- niony oddech	2/4/6 <i>stan</i> <i>ciężki</i>	Ciężka za- martwica płodu
2	40	PSN II	(-)	zdrowa	7h 37min	↑	2	satura- cja↓ utrud- niony oddech	7/9/9 <i>stan</i> <i>średni</i>	We- wnątrz- owo- dniowe zakażenie płodu
3	39	PSN II	brak	zdrowa	1min	N	1	wzmo- żone na- picie mię- śniowe	2/4/7 <i>stan</i> <i>ciężki</i>	Ciężka za- martwica płodu
4	40	PSN II	brak	zdrowa	4h 6min	N	1	smółka z krwią	10/10/10 <i>stan</i> <i>dobry</i>	Choroba krwo- toczna płodu
5	39	PSN II	(+) S.capi- tis	zdrowa	70min	↑	2	Nagły bezdech	8/9/5 <i>stan</i> <i>dobry</i>	Śród- cza- szkowy krwotok u nowo- rodka

t.c. – tydzień ciąży; PROM- przedwczesne pęknięcie błon płodowych; GDM –cukrzyca ciążowa.

Zakładając, że późna postać sepsy paciorkowcowej (LOD) ujawnia się powyżej tygodnia, a nawet do trzeciego miesiąca życia noworodka, podjęto próbę oszacowania jak często taka sytuacja miała miejsce. Sprawdzone w dokumentacji szpitalnej jaka liczba dzieci matek zakażonych wróciła do naszego szpitala w tym przedziale czasowym. Poproszono o pomoc oddział noworodkowy. Uzyskano informację, że z całej grupy 307 noworodków, zaledwie 11 (3,58%) z nich przebywało w szpitalu po 7 dobie życia, a przed ukończeniem 3 miesięcy. Najwcześniej przyjęto dziecko w 11 dobie życia, a najpóźniej w 7 tygodniu życia. Dziewiątka dzieci wróciła do szpitala z powodu chorób dotyczących układu oddechowego: pięcioro dzieci przyjęto z rozpoznaniem zapalenia płuc, jedno z zapaleniem oskrzeli, a trójkę z ostrym zapaleniem górnych dróg oddechowych. U wszystkich tych dzieci rozpoznanie postawiono na podstawie badania fizykalnego, zmian osłuchowych czy zmian w obrazie radiologicznym. U żadnego z tych dzieci nie były pobierane badania bakteriologiczne. Dzieci wyleczone opuściły szpital w stanie dobrym.

U pozostałej dwójki spośród jedenastu hospitalizowanych zdiagnozowano nawrót żółtaczki czy problemy o charakterze dyspepsji.

## 5. Dyskusja

### Dane matczyne

#### GBS a dane demograficzne

Starając się zidentyfikować matczyne czynniki ryzyka nosicielstwa GBS wzięto pod uwagę wiek, masę ciała, wykształcenie kobiet włączonych do badania oraz pochodzenie: miasto/wieś. Wielu autorów poddało analizie też status socjoekonomiczny kobiet, rasę czy pozostawanie w związku małżeńskim.

W grupie badanej średni wiek kobiet zakażonych GBS (+) wynosi ( $29 \pm 5$  lat), a dla grupy kontrolnej ( $28 \pm 4$  lat) i nie stanowi różnicy istotnej statystycznie, lecz istnieje istotna różnica między średnim wiekiem kobiet z GBS (+) A, a średnim wiekiem kobiet z GBS (+) B. Kobiety, które otrzymały niepełną profilaktykę antybiotykową w badanej grupie są starsze. Powodem mogło być to, że rodziły szybciej, gdyż to były ich kolejne porody. Kobiety doświadczone poprzednimi porodami i znające ich czas trwania mogły opóźnić zgłoszenie się do szpitala celem porodu. Stąd wiek był istotnym parametrem. W wielu badaniach zależność pomiędzy wiekiem pacjentki, a skłonnością do kolonizacji paciorkowcem nie jest jednoznaczna i można wnioskować, że jest związana z regionem obejmującym badanie czy uwarunkowaniem kulturowym. W doniesieniu z Korei grupę ciężarnych przed 25 rokiem życia uznano za najczęściej zakażoną GBS (Kim EJ i wsp., 2011). Kilku autorów prac podaje, że to przed 30 roku życia najczęściej występuje nosicielstwo bakterii, a stopień kolonizacji paciorkowcem narasta wraz z wiekiem badanej (Regan JA i wsp., 1996; Lekala LM i wsp., 2015). Slotved i wsp. podają, że grupa ciężarnych przed 20 i po 30 roku życia jest najbardziej narażona na nosicielstwo GBS (Slotved HC i wsp. 2017). W innych pracach to

zdecydowaną większość kobiet GBS (+) stanowią te po 30 roku życia (Khatoon F i wsp., 2016; Edwards JM i wsp., 2019). Podobne wyniki przedstawił Joachim A i wsp., w którego pracy GBS (+) są częściej kobiety w wieku 30-34 lat niż te przed 20 rokiem życia (Joachim A. i wsp., 2009). W pracy Mitima aż jedna czwarta zakażonych była w wieku powyżej 35 lat, a młodszy wiek pacjentek nie korelował z częstością zakażeń GBS (Mitima KT. i wsp., 2014). W kilku pracach badacze donoszą, iż nie ma żadnej zależności pomiędzy wiekiem matki a skłonnością do infekcji paciorkowcem (Valkenburg-van den Berg AW i wsp., 2006; Joachim A i wsp., 2009). Na podstawie własnych danych i obserwacji innych autorów wiek ciężarnej nie wydaje się być parametrem, który jednoznacznie był w jakiegokolwiek zależności z kolonizacją bakterią GBS.

W badanej grupie poddano analizie wpływ nadwagi i otyłości na ryzyko nosicielstwa GBS. W grupie zakażonych paciorkowcem średnia masa ciała była nieco niższa niż w grupie kontrolnej i nie była to różnica istotna statystycznie. Podobnie nie stwierdzono różnicy w masie ciała kobiet między grupą A, B i kontrolą. W analizowanej grupie kobiet ciężarnych nadmierna masa ciała, która jest znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażeń, nie ma wpływu na większą skłonność pacjentek do nosicielstwa GBS. Dane pochodzące od innych autorów nie są jednoznaczne. Alvarez i wsp. wykazał zależność pomiędzy otyłością a nosicielstwem paciorkowca, lecz określił ją jako słabą (Alvarez MD i wsp., 2017). W innej pracy zależność ta była związana ze stopniem otyłości. Zaobserwowano o 20% wyższe ryzyko kolonizacji GBS u kobiet otyłych, zaś o 45% wyższe u skrajnie otyłych (Stampleton RD i wsp., 2005). W badaniu przeprowadzonym w Chinach jako odciętą dla BMI uznano 28 kg/m<sup>2</sup>. Kobiety ciężarne z BMI >28 kg/m<sup>2</sup> miały znacznie zwiększone ryzyko zakażenia

pacjorkowcem (Chen Z. i wsp., 2019). W innym badaniu Kleweis wykazał znaczącą zależność pomiędzy otyłością ciężarnej ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) a kolonizacją GBS w terminie porodu. Wyniki wykazały, że to ryzyko jest o 35% większe w stosunku do kobiet z prawidłową masą ciała. Po usunięciu dodatkowych czynników, takich jak rasa, palenie papierosów i cukrzyca w analizie takiej zależności nie wykazano, lecz należy pamiętać, iż grupa badanych przez Kleweis była liczna - ponad 7000 pacjentek, z czego ponad połowa to otyłe Afroamerykanki. Rasa jest niezależnym czynnikiem ryzyka kolonizacji GBS (Kleweis MR i wsp., 2015). Mechanizm biologiczny występowania nosicielstwa GBS u kobiet otyłych jest niejasny. Badania donoszą o roli bakterii *Firmiculus* i *Bacterioides*. U osób otyłych te pierwsze namnażają się intensywnie, a liczba tych drugich jest niższa niż u osób szczupłych (Ley RE i wsp., 2006). Wykazano, że ciąża sama w sobie zmienia mikrobiom jelita podobnie jak otyłość (Koren O. i wsp., 2012). W pracy z Korei oceniono zależność między otyłością występującą jeszcze przed ciążą a kolonizacją bakterią GBS i nie potwierdzono takiej zależności (Kim EJ i wsp., 2011).

W analizowanych historiach choroby grupy badanej nie znaleziono wpisów o wykształceniu pacjentek lub/i wykonywanym zawodzie. Regulacje unijne RODO nie pozwoliły na kontakt z pacjentkami z grupy badanej. Dane z piśmiennictwa dotyczące tego parametru są rozbieżne. Według Kim i wsp. grupa kobiet społecznie uprzywilejowana i z wyższym wykształceniem ma większe ryzyko infekcji GBS (Kim EJ i wsp., 2011). Inni wysunęli odwrotne wnioski. U kobiet wykształconych rzadziej występują infekcje GBS (Regan JA i wsp., 1996). Być może bardziej świadome pacjentki częściej poddają się badaniom i są poddawane leczeniu stanów zapalnych pochwy, co może również eliminować paciorkowca GBS. Brak wykształcenia sprzyja kolonizacji GBS, co może się wiązać z niższym statusem

finansowym i świadomością (Lekala LM i wsp., 2015). Wielu autorów w swoich pracach nie dostrzegają żadnej zależności pomiędzy poziomem edukacji a kolonizacją paciorkowcem (Joachim A i wsp., 2009; Khatoon F i wsp., 2016; Slotved HC i wsp., 2017; Chen Z i wsp., 2019).

Poddane badaniu pacjentki mieszkały w mieście oraz na wsi. Jak się okazuje ten czynnik jest również istotny. W grupie badanej większość kobiet (64%) zakażonych pochodzi z miasta. Można by się zastanawiać czy zamieszkanie w mieście jest jednoznaczne z lepszym statusem ekonomicznym, a co za tym idzie lepszą możliwością dotarcia do lekarza niezależnie do kosztów wizyty lekarskiej. Być może w miastach istnieje lepsza dostępność do lekarza, czyli większa wykrywalność infekcji? W dobie migracji ludzi z centrów miejskich na obrzeża, nie można jednoznacznie stwierdzić, że status ekonomiczny osób mieszkających na terenach wiejskich jest niższy. Berg i wsp. przeanalizował multietniczną populację kobiet zamieszkałych w Holandii. Pomimo podziału grupy badanej na te zamieszkałe w miastach i na przedmieściu, oraz na te z gorszymi i lepszymi warunkami socjoekonomicznymi nie wykazał różnicy w częstości występowania infekcji GBS (Valkenburg-van den Berg AW i wsp., 2006). Podobnie w pracy z Indii nie zaobserwowano różnic w kolonizacji kobiet z miasta i ze wsi. Wysoki status socjoekonomiczny sprzyjał częstszej infekcji paciorkowcem w pracy Khatoona (Khatoon F i wsp., 2016). Inni uznali, że status nie ma żadnego wpływu na kolonizację pochwy GBS u ciężarnych (Mitima KT i wsp., 2014; Darabi R i wsp., 2017).

W kilku pracach analizy wykazały różnice w występowaniu nosicielstwa GBS pomiędzy różnymi rasami. Kobiety pochodzące z Karaibów oraz czarnoskóre opisywano jako te z wyższym ryzykiem kolonizacji niż kobiety pochodzące z Meksyku czy rasy białej (Regan JA i wsp., 1996). To sugeruje istnienie etnicznych i/lub genetycznych czynników odpowiadających za kolonizację pochwy GBS.



wiedzialnych za takie wyniki. Podobnie inne prace podają, że rasa czarna to niezależny czynnik infekcji GBS (Stamplenton RD i wsp., 2005; Kleweis SM i wsp., 2015). Natomiast w społeczności azjatyckiej notuje się zdecydowanie niższą częstość nosicielstwa GBS niż w tej z krajów pozaazjatyckich (Valkenburg-van den Berg AW i wsp., 2006; Chen Z i wsp., 2019). W analizowanym przez mnie materiale całą grupę badaną stanowiły kobiety rasy białej.

### **GBS a dane kliniczne**

Oceniając stan ogólny ciężarnych wzięto pod uwagę obecność chorób towarzyszących i ich korelację z zakażeniem paciorkowcem.

W badanej grupie wykazano zależność pomiędzy infekcją GBS a występowaniem niedokrwistości. Pacjentki z infekcją GBS mają niższe stężenie hemoglobiny niż pacjentki z grupy kontrolnej. Przy czym najniższe stężenia hemoglobiny stwierdzono u tych, które otrzymały pełną profilaktykę okołoporodową. Trudno odnieść się do innych prac badających ten czynnik, ponieważ liczba takich doniesień jest znikoma. Praca La Doare przeprowadzona na pacjentkach w Gambii wykazała zależność pomiędzy stężeniem hemoglobiny u ciężarnej a skłonnością do kolonizacji paciorkowcem. Wartość hemoglobiny, od której ryzyko infekcji wzrastało to  $< 10\text{g/dL}$  (Le Doare K i wsp., 2016). W innej pracy kolonizacja GBS nie wpływała na pojawienie się anemii w czasie okołoporodowym, ani anemia w ciąży nie sprzyjała infekcji paciorkowcem (Capan-Melser M i wsp., 2015).

Kolejnym problemem, który często jest poddawany analizie w kontekście zakażenia paciorkowcem są infekcje dróg moczowych. Nasiloną kolonizacją dróg moczowych przez GBS w ciąży może prowadzić do zapalenia nerek oraz do porodu przedwczesnego. Dlatego uzasadnione i rekomendowane jest leczenie bezobjawowej bakteriurii w liczbie  $\geq 100\ 000$

CFU/mL u każdej ciężarnej. Nie ma uzasadnienia dla leczenia kobiet z liczbą bakterii  $< 100\,000$  CFU/mL, lecz należy pamiętać, że taka pacjentka musi być objęta zalecaną profilaktyką okołoporodową. Nie ma potrzeby wykonywać posiewu w kierunku paciorkowca w trzecim trymestrze, skoro udokumentowano wcześniej obecność bakterii GBS w moczu (Allen VM i Yudin MH, 2012; Perez-Moreno MO i wsp., 2017). Dodatni wynik na obecność paciorkowca w moczu podczas ciąży jest markerem znacznej kolonizacji, a pacjentki te muszą otrzymać profilaktykę okołoporodową, nawet jeśli wynik posiewu z pochwy pobrany w czasie 35-37 tygodnia ciąży jest ujemny (Schrag SJ i Verani JR, 2013). Dodatkowo kolonizacja dróg moczowych w trakcie ciąży predysponuje do infekcji GBS w pochwie, szczególnie w późnej ciąży (Perez-Moreno MO i wsp., 2017). Zakażenie dróg moczowych w wywiadzie według Kim i wsp. było znaczącym czynnikiem zwiększającym ryzyko kolonizacji GBS, choć jego częstotliwość w badanej grupie była niska (Kim EJ i wsp., 2011). Inni autorzy z Republiki Kongo, również potwierdzili zależność pomiędzy kolonizacją pochwy przez GBS a zakażeniem dróg moczowych (Mitima KT i wsp., 2014). W badanej przez mnie grupie infekcje układu moczowego stwierdzono u 20% kobiet z GBS oraz u 19% kobiet z grupy kontrolnej. Nie wykazano żadnej zależności między występowaniem zakażenia układu moczowego a występowaniem GBS. Nie wykazano również zależności między zastosowaniem profilaktyki oraz grupą kontrolną a występowaniem zapalenia układu moczowego. Podobne wnioski wysunął Slatved i wsp. (Slotved HC i wsp., 2017).

Istnieją prace, które donoszą o tym, iż częściej występują infekcje paciorkowcem z grupy B w grupie ciężarnych z cukrzycą. W tej grupie o 20% wyższe ryzyko zakażenia mają pacjentki z cukrzycą ciążową w stosunku do tych z cukrzycą przedciążową. U nich częstość dodatnich posiewów w kierunku GBS była aż ośmiokrotnie wyższa z wymazów z krocza i odbytu niż z pochwy (Akhlaghi F i wsp., 2016). Odwrotne wyniki przedstawił Ramos i wsp.

Występowanie paciorkowca grupy B u kobiet z cukrzycą przedciążową oszacowano na 54,1%, a z cukrzycą ciążową 35,1% (Ramos E i wsp., 1997). Edwards wyodrębnił spośród zakażonych paciorkowcem ciężarnych te z tzw. inwazyjną postacią infekcji *Streptococcus agalactiae*. To postać, w której stwierdzono obecność bakterii w jałowych płynach z jam ciała jak: opłucna, otrzewna, osierdzie, krew, płyn stawowy czy owodniowy. Właśnie w tej grupie częściej występowała cukrzyca ciążowa. Może to oznaczać, że obecność cukrzycy upośledza odporność immunologiczną i sprzyja kolonizacji paciorkowcem (Edwards JM i wsp., 2019). Lecz z drugiej strony stan zapalny, np. zapalenie przyzębia wywołuje ogólnoustrojową infekcję co sprzyja rozwojowi cukrzycy ciążowej (Abariga SA i Whitcomb BW, 2016). Podobnie kolonizacja GBS indukuje subkliniczną odpowiedź zapalną, która obejmuje cały organizm, a to jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi cukrzycy ciążowej (Bossick AS i wsp., 2016). Dlatego ciężarne z rozpoznaną cukrzycą ciążową powinny być pod szczególną opieką jako potencjalnie zagrożone zakażeniem GBS. Rekomenduje się podanie antybiotyku w tej grupie między 34-37 tygodniem ciąży jako profilaktyki matczynych i noworodkowych powikłań związanych z kolonizacją GBS (Akhlaghi F i wsp., 2016). W badanej grupie cukrzyca wystąpiła u 6% ciężarnych z GBS. Nie wykazano zależności między występowaniem cukrzycy ciążowej a występowaniem kolonizacji GBS. Podobne do moich wyniki przedstawiono w innych pracach (Piper JM i wsp., 1999). Nie wykazano też znaczącej różnicy pomiędzy chorymi na cukrzycę ciążową a przedciążową w pracy Raimera i O'Sullivan (Raimera K i O'Sullivan MJ, 1997). Należy jednakże ponownie wspomnieć, iż dane z dokumentacji medycznej pacjentek nie wskazują jednoznacznie u ilu badanych przeze mnie pacjentek cukrzyca występowała w trakcie ciąży, a u ilu z nich była rozpoznana już wcześniej.

Nadciśnienie indukowane ciążą jest schorzeniem, które zwykle pojawia się po 20 tygodniu ciąży. Rozpoznaje się je wtedy, kiedy wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przekraczają zalecane wartości, czyli 140/90 mmHg.

W grupie badanej sprawdzono, czy istnieje zależność między występowaniem nadciśnienia indukowanego a przynależnością do grupy zakażonej. Wykazano, że ciśnienie indukowane występuje zaledwie u 6% kobiet z GBS (+) i u 4% kobiet z grupy kontrolnej i nie jest to zależność istotna statystycznie. Nie wykazano także zależności między występowaniem nadciśnienia indukowanego a przynależnością do grupy A/B/kontrola. Nie udało się odnaleźć prac, w których oceniono by taką zależność.

Innym schorzeniem często rozpoznawanym podczas ciąży jest niedoczynność tarczycy. Fakt obowiązkowego oznaczenia stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) w pierwszym trymestrze daje możliwość szybkiego rozpoznania zaburzeń tarczycy i ich leczenia. Należy jednak pamiętać, że łożyskowy hormon hCG osiągając maksymalne wartości pod koniec pierwszego trymestru (10-12 tydzień ciąży) obniża stężenie TSH czasami poniżej 0,1 mIU/l. Taki wynik stężenia TSH może tuszować realną niedoczynność tarczycy. Dlatego zaleca się wykonanie badania TSH przed ciążą oraz w ciąży, pomiędzy 4 a 8 tygodniem. Prawidłowa wartość stężenia TSH w okresie ciąży to  $< 2,5$  mIU/l. Pacjentki chorujące na niedoczynność tarczycy przed ciążą wymagają zwiększenia dawki L-tyroksyny po potwierdzeniu ciąży o około 30-50%. Oznaczanie stężenia TSH powinno być powtarzane co 4 tygodnie i jest przydatne w monitorowaniu leczenia L-tyroksyną (Hubalewska-Dydejczyk A i wsp., 2011). W grupie badanej podjęto próbę oznaczenia zależności pomiędzy obecnością paciorkowców z grupy B w organizmie ciężarnej a częstością występowania niedoczynności tarczycy. Najmniej kobiet z niedoczynnością tarczycy występowało w grupie A, a najwięcej

w grupie kontrolnej (9% vs 15%). Nie wykazano zależności między występowaniem niedoczynności tarczycy a występowaniem GBS, a także między występowaniem niedoczynności tarczycy a przynależnością do grupy A/B/kontrola. Podobnie na ten temat nie odnaleziono publikacji badań, które podjęły ocenę takiej zależności.

Wśród innych schorzeń współtowarzyszących infekcji paciorkowcem często w literaturze pojawia się temat zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności – HIV – *Human Immunodeficiency Virus*. Kolonizacja GBS koreluje z obecnością zakażenia HIV (Mitima KT i wsp., 2014). Nie odnotowano jednak, aby stopień nasilenia kolonizacji GBS był wyższy u kobiet zakażonych HIV (Beitune P i wsp., 2006; Mavenyengwa RT i wsp., 2010). Opublikowano prace, w których nie zaobserwowano zależności między tymi dwoma chorobami (Gray KJ i wsp., 2011). Wszystkie pacjentki poddane badaniu miały ujemny wynik na obecność przeciwciał anti-HIV.

Darabi i wsp. w swojej pracy zbadali zależność pomiędzy występowaniem GBS, a zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego – HPV - *Human Papilloma Virus*. Pacjentki zakażone wirusem HPV mają większą skłonność do kolonizacji pochwy GBS. Niewątpliwie celowym wydaje się w grupie GBS dodatkowo wykonywać test potwierdzający/wykluczający zakażenie HPV, aby wcześniej rozpoznać patologiczne zmiany na szyjce (Darabi R i wsp., 2017). W badanej przez mnie grupie status pacjentek dotyczący zakażenia HPV był nieznany. Nie wykonuje się w Polsce przesiewowo testów na obecność HPV w żadnej grupie wiekowej. Jest to jedynie badanie uzupełniające wymaz cytologiczny w momencie, gdy wynik wymazu sugeruje zmiany mogące mieć związek z obecnością wirusa HPV.

## **GBS a dane położnicze**

### Historia położnicza.

Analizując dane położnicze wzięto pod uwagę historię przebytych ciąż u pacjentek. Przeanalizowano zależność pomiędzy ilością ciąż, porodów, niepowodzeniami położniczymi (poronienia, ciążę obumarłe) a kolonizacją GBS.

Badano zjawisko przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, porodu przedwczesnego, a także czy kuracja antybiotykiem w dowolnym okresie aktualnej ciąży mogła wpłynąć na obecność paciorkowca w wymazach rektowaginalnych.

Analizując liczbę przebytych ciąż, a kolonizację paciorkowcem w obecnym badaniu tyle samo kobiet w grupie GBS (+) i w grupie kontrolnej nie było wcześniej w ciąży. Dokładnie tyle samo pacjentek (38%) z obu grup było po jednej ciąży. Przeanalizowano kolejne ciążę. Tylko u 5% kobiet z GBS (+) oraz u 5% w grupie kontrolnej obecna ciąża jest już ciążą czwartą. W grupie kontrolnej nie ma kobiet, które przebyły 4 lub 5 ciąż. W grupie GBS (+) są to pojedyncze przypadki. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można więc stwierdzić, iż liczba przebytych ciąż nie wpływa na częstsze występowanie GBS u ciężarnej. Kiedy podzielono pacjentki na 2 grupy: te, które wcześniej w ciąży nie były oraz te, które co najmniej raz były w ciąży, powstała rozbieżność szczególnie w grupie pacjentek z niepełną profilaktyką. 73% pacjentek zakażonych GBS, które miały w wywiadzie co najmniej jedną ciążę, nie otrzymało pełnej profilaktyki GBS (grupa B) i była to istotna statystycznie zależność. Czy można wnioskować, że każda kolejna ciąża sprzyja szybciej postępującemu porodowi czy ten fakt uniemożliwił podanie pełnej profilaktyki antybiotykowej? Wydaje się, że to nie ma związku, zważywszy, że poprzednia ciąża nie zawsze musiała zakończyć się porodem.

W wielu publikacjach autorzy odnoszą się do obecności infekcji GBS w kolejnych ciążach. Istnieją prace, w których podano, że kolejna ciąża niesie mniejsze ryzyko GBS, a zakażenie występuje zdecydowanie częściej u kobiet w pierwszej ciąży (Regan JA i wsp.,1996; Kim EJ i wsp.,2011). Natomiast inni donoszą, że czwarta i kolejna ciąża predysponuje do nosicielstwa paciorkowca (Joachm A i wsp.2009; Khatoon F i wsp.,2016). Nie ma więc jednoznacznych wyników dotyczących tej zależności.

Poddając analizie liczbę wcześniejszych porodów, a przynależność do grupy zakażonej względem grupy kontrolnej nie wykazano zależności statystycznej.

Natomiast kiedy zastosowano podział kobiet GBS dodatnich: na te, które wcześniej rodziły i te, które nie miały porodu w przeszłości zaobserwowano zależność statystyczną w układzie A/B/kontrola. Większość pacjentek, które otrzymały niepełną profilaktykę antybiotykową rodziło już wcześniej. Ten wynik tłumaczyłby fakt, że u większości kobiet każdy kolejny poród ma szybszy postęp. To mogło spowodować, że czas wymagany do podania 2 dawek antybiotyku okołoporodowo mógł być zbyt krótki. W efekcie ponad połowa zakażonych ciążarnych nie otrzymała pełnej profilaktyki w trakcie porodu.

W literaturze dostępnych jest kilka prac, w których nie wykazano zależności między liczbą porodów a obecnością GBS (Valkenburg-van den Berg AW i wsp., 2006; Mitima KT i wsp., 2014; Lekala LM i wsp., 2015; Chen Z i wsp., 2019).

Negatywny wpływ infekcji paciorkowcem typu B na ciążę w każdym okresie jej trwania jest powszechnie znany. Mc Donald podsumowując swoją czteroletnią obserwację zasugerował, że paciorkowiec grupy B jest najczęstszą bakterią związaną z obumarciem płodów między 16-26 tygodniem ciąży (McDonald HM, Chambers HM, 2000). W 2015 roku 2,6 mln ciąż na świecie zakończyło się niepowodzeniem w trzecim trymestrze (poronienia, obumarcia płodu oraz śmierć noworodka podczas porodu)(Lawn JE i wsp., 2016). Jednym z

istotnych czynników wpływających na taką sytuację są zakażenia u matki. Szacuje się, że 15% wszystkich infekcji związanych z niepowodzeniami ciąży stanowią zakażenia *Streptococcus agalactiae* (Hooper K, McDonald TA, 2000; Madhi SA, Dangor Z., 2017). Zdecydowaną zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a śmiertelnością płodów wykazał Yadeta i wsp. Badaniem objął 1688 ciężarnych z wschodniej Etiopii. Spośród 231 zakażonych, aż 59 (25,5%) ciąż zakończyło się niepowodzeniem. Iloraz szans niepowodzenia był 8,9 razy wyższy niż w grupie kobiet GBS negatywnych. Być może szczepienie kobiet mogłoby ochronić przed inwazyjnym zakażeniem GBS u płodów i dzieci. Badanie kliniczne z wykorzystaniem skojarzonej szczepionki zawierającej GBS polisacharydowe białka są prowadzone w Afryce (Yadeta TA i wsp., 2018).

W badanej grupie kobiet ciężarnych oceniono czy obecność jednego lub dwóch poronień w wywiadzie wpływa na kolonizację GBS w obecnej ciąży. Analiza statystyczna nie wykazała zależności między występowaniem GBS (+) a liczbą przeżytych poronień oraz zależności między przynależnością do grupy A/B/kontrolna a liczbą poronień w przeszłości. Podobnie w kilku pracach poronienia i martwe porody w wywiadzie nie stanowiły ryzyka infekcji paciorkowcem z grupy B (Valkenburg-van den Berg AW i wsp., 2006; Lekala LM i wsp., 2015; Darabi R i wsp., 2017). Odmienne w badaniu przeprowadzonym w Republice Kongo, poronienia w wywiadzie stanowiły czynnik ryzyka kolonizacji GBS (Mitima KT i wsp., 2014). Ciekawe dane podali Chen i wsp. Kobiety bez procedury indukcji poronienia w wywiadzie miały wyższy wskaźnik kolonizacji GBS w porównaniu z pacjentkami z takim zabiegiem w przeszłości. Indukowane sztuczne poronienie w wywiadzie było czynnikiem chroniącym przed kolonizacją GBS (Chen Z i wsp., 2019).



## Aktualna ciąża

W obecnym badaniu podjęto ocenę jaka jest zależność pomiędzy kolonizacją ciężarnej paciorkowcem, a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych i porodem przed 37 tygodniem ciąży, a także czy antybiotyk podawany ciężarnej w trakcie ciąży niezależnie od czasu podania i wskazań do zastosowania mógł zmniejszyć ryzyko kolonizacji pochwy czy odbytu ocenianej wymazem pobieranym między 35 a 37 tygodniem ciąży zgodnie z rekomendacjami? W aktualnej ciąży, w każdej z badanych grup poród rozpoczynał się przeważnie w czterdziestym tygodniu ciąży. W obecnym badaniu nie ma kobiet, u których poród rozpocząłby się przed trzydziestym szóstym tygodniem ciąży. Analiza statystyczna nie wykazała różnic między tygodniem porodu kobiet z grupy GBS (+) i z grupy kontrolnej. Różnic nie wykazano także dla tygodnia ciąży w dniu porodu między grupą A, B i kontrolą. W niniejszej pracy nie oceniano kolonizacji pacjentki zależnie od tygodnia ciąży, w którym nastąpił poród. Wyniki takiej analizy przedstawili Joachim Agricola i wsp. Poddał ocenie 300 ciężarnych kobiet z Tanzanii po 37 tygodniu ciąży. Wykazał, że kobiety w 41-42 tygodniu ciąży (46,7%) znacznie częściej były skolonizowane paciorkowcem niż te które rodziły w 37-40 tygodniu ciąży (21,8%), co potwierdza pozytywny związek między tymi dwoma parametrami (Joachim A i wsp., 2009). Podobnie Chen zaobserwował, że częstość kolonizacji paciorkowcem wzrasta z wiekiem ciąży aż do porodu i tak kobiety rodzące później tzn. w 42 i po 42 tygodniu ciąży, były częściej skolonizowane GBS (Chen Z i wsp., 2019).

Powszechnym jest stwierdzenie, że infekcja GBS może sprzyjać przedwczesnemu porodowi jak i przedwczesnemu pęknięciu błon płodowych.

Poród przedwczesny jest definiowany jako poród, który dokonał się przed ukończonym 37 tygodniem ciąży według szacunku dokonanego na podstawie ostatniej miesiączki, wysokości dna macicy lub oceny ultrasonograficznej. O zagrożeniu porodem przedwczesnym mówimy, gdy pojawia się czynność skurczowa macicy tzn. 1 skurcz na 5-8 minut, rozwarcie szyjki > 1cm i jej skrócenie o ponad 50% (Bianchi-Jassir F i wsp., 2017).

Wśród badanych pacjentek największe zagrożenie przedwczesnym porodem występowało w grupie A a najmniejsze w grupie kontrolnej. W grupie B 11% pacjentek było narażonych na poród przedwczesny. Ciężarne z niepełną profilaktyką okołoporodową miały największe ryzyko porodu przed 37 tygodniem ciąży, ale analiza statystyczna nie wykazała zależności między zagrożeniem przedwczesnym porodem a występowaniem GBS. Podobnie nie ma zależności między zagrożeniem przedwczesnym porodem a przynależnością do grupy A/B/kontrola.

Bianchi Jassir i wsp. podjęła się przeglądu ponad 3000 prac z medycznych baz danych dotyczących zależności pomiędzy obecnością GBS a porodem przedwczesnym. Po ich wnikliwej selekcji, ostatecznie przeanalizowano 45 publikacji - głównie z krajów rozwijających się (22 prace z Europy, 8 z USA). Wykazano zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a ryzykiem porodu przedwczesnego, szczególnie kiedy potwierdzono, że zakażenie ma charakter wstępujący w przebiegu matczynej bakteriurii GBS (Bianchi-Jassir F i wsp., 2017). Ciekawa jest obserwacja Mitima i wsp., iż poród przedwczesny w wywiadzie jest czynnikiem sprzyjającym zakażeniu (Mitima KT i wsp., 2014).

Aktualnie strategia prewencji oparta na śródporodowej antybiotykoterapii zgodnie z rekomendacjami jest wdrażana zbyt późno, aby zapobiec porodom przedwczesnym związanym z zakażeniem paciorkowcem z grupy B. Zastosowanie antybiotyku u ciężarnej krótko przed lub w trakcie porodu może mieć wpływ na wynik badania w kierunku GBS i skutkować niewykryciem tego patogenu. Warto więc w tej grupie pacjentek rozważyć pobranie powtórnych wymazów w kierunku GBS, aby uniknąć tego błędu. W przyszłych badaniach należałoby wziąć pod uwagę wiek ciąży i jego prawidłowe oszacowanie oraz dokładny czas podania antybiotyku w okresie przed pobraniem wymazu na obecność GBS (Bianchi-Jassir F i wsp., 2017).

Z definicji, PROM – (*premature rupture of membrane*) jest to pęknięcie błon płodowych przed rozpoczęciem porodu w czasie po 37 tygodniu ciąży. Jeśli czas od pęknięcia błon płodowych do porodu przekracza 6 godzin ryzyko transmisji zakażenia z pochwy do płodu rośnie liniowo co kolejne 6 godzin, aż do 36 godzin. Szczególnie narażone na takie zakażenia są dzieci matek z dodatnim wynikiem na obecność paciorkowca grupy B (Herbst A, Kallen K, 2007).

Wyróżniono również PPRM – (*preterm premature rupture of membrane*) pęknięcie błon płodowych przed 37 tygodniem ciąży (Menon R, Richardson LS, 2017).

W badaniu z 2014 roku podjęto próbę zbadania przyczyny przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przed 37 tygodniem życia, które prowadzi do wczesnych interwencji neonatologicznych. Zakładając, że w ostatnich tygodniach ciąży fizjologicznie, tuż przed porodem (37-41tc) dochodzi do ścięnięcia błon płodowych, zastanawiano się czy paciorkowiec grupy B jest rzeczywistym czynnikiem odpowiedzialnym za przedwczesne pęknięcie błon płodowych

i poród przedwczesny. Badając łożyska ludzkie oraz łożyska zakażonych paciorkowcem ciążarnych małą po porodzie zaobserwowano, iż wczesna infekcja GBS deformuje strukturę komórek nabłonka błon płodowych odpowiedzialnych za utrzymanie struktury błon. Ta deformacja zmniejsza odporność błon na rozciąganie oraz redukuje jej grubość (Vanderhoeven JP i wsp., 2014). W innej pracy badano błony płodowe pobierane podczas planowych cięć cesarskich, a następnie zakażono je paciorkowcem. Zaobserwowano, że GBS powoduje zakażenie tkanek ciążowych indukując produkcję czynników zapalnych już po 4h od zainfekowania. Aktywuje geny błon odpowiedzialnych za wrodzoną odpowiedź immunologiczną i poród przedwczesny (Park HR i wsp., 2018). Podobnie Surve zauważył, że GBS zmienia strukturę błon poprzez wytwarzanie pęcherzyków błonowych (MVs – *membrane vesicles*). Te pęcherzyki zawierają tzw. czynniki wirulencji. Są to swoiste proteiny niszczące macierz zewnątrzkomórkową oraz toksyny formujące pory w strukturze błon, co w efekcie je osłabia. Podanie doowodniowo ciążarnym myszom MVs wywołało reakcję zapalną, co potwierdziło teorię, że GBS sprzyja porodom przedwczesnym, pęknięciu błon płodowych przed terminem porodu, a nawet śmierci płodu (Surve MV i wsp., 2016). W innej pracy również zaobserwowano zależność pomiędzy infekcją paciorkowcem a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych oraz porodem przedwczesnym (Khatoon F i wsp., 2016).

W grupie badanej w tej pracy wszystkie pacjentki urodziły po ukończonym 37 tygodniu ciąży, tak więc w żadnym przypadku GBS nie spowodował pęknięcia błon i porodu przed terminem. Natomiast czas od pęknięcia błon płodowych do porodu był różny od 1 minuty do 48 godziny porodu. Poród 1 minutę od pęknięcia błon dotyczył pacjentek rozwiązanych drogą cięcia cesarskiego, kiedy to operator dokonuje przebiccia błon mechanicznie przed wydobyciem płodu. Poród 48 godzin po przerwaniu błon płodowych wystąpił u pacjentki, u której wody płodowe sączyły się ponad dobę przed przyjęciem do szpitala. To, czy pacjentka

otrzymała pełną profilaktykę antybiotykową nie miało związku z czasem pęknięcia błon, jeśli pacjentka zgłosiła się do szpitala z sączącym od kilku godzin płynem owodniowym. Wtedy podanie 2 dawek profilaktycznych antybiotyku w zaleconym odstępie czasowym czterech godzin przesunął się i był liczony od momentu przyjęcia pacjentki do oddziału. Dlatego w grupie badanej są pacjentki, które nie zdążyły otrzymać dwóch dawek antybiotyku, pomimo że czas od pęknięcia błon do porodu wynosił znacznie ponad 4 godziny. Takich pacjentek w grupie B było 20. Na taką sytuację mogło mieć wpływ miejsce zamieszkania pacjentki, a co za tym idzie czas dojazdu do szpitala oraz fakt tzw. wysokiego pęknięcia błon płodowych, w przypadku, gdy sączenie płynu nie jest tak spektakularne jak w sytuacji pęknięcia błon w dolnym odcinku pęcherza płodowego. W ten sposób uśpiona czujność pacjentki powoduje późniejsze zgłoszenie się do szpitala. W grupie badanej większość pacjentek otrzymała pełną profilaktykę okołoporodową.

W przeprowadzonym badaniu sprawdzono czy stosowanie antybiotyku w trakcie trwania ciąży z jakichkolwiek wskazań mogło chronić przed nosicielstwem infekcji paciorkowcem. Pacjentki u których zastosowano antybiotykoterapię stanowiły mniejszość w każdej grupie GBS (+). Analiza statystyczna nie wykazała zależności między stosowaniem antybiotyku w trakcie ciąży a przynależnością do grupy. Dla porównywalnego odsetka kobiet z każdej grupy zastosowano antybiotykoterapię w ciąży. Podobne wyniki przedstawił Kim i wsp., wskazując, iż podanie antybiotyku przed okresem obejmującym screening nie miało wpływu na kolonizację ciężarnych paciorkowcem (Kim EJ i wsp., 2011).

## **GBS a dane neonatologiczne**

Badając grupę noworodków matek zakażonych poddano ocenie takie parametry jak: masa urodzeniowa, płeć, skala Apgar, temperatura ciała w pierwszych 3 dobach. Podjęto próbę oceny zależności tych danych względem kolonizacji paciorkowcem. Oszacowano czas pobytu noworodka na oddziale i obecność przedłużającej się żółtaczki. Przeanalizowano liczbę leukocytów, wyniki stężenia CRP noworodków matek zakażonych oraz dalsze postępowanie.

W badanym materiale, w każdej z grup masa urodzeniowa noworodków wynosiła około 3500g. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między masą urodzeniową noworodków matek z GBS a masą urodzeniową noworodków kobiet z grupy kontrolnej. Różnicy nie wykazano także między masą urodzeniową noworodków u kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową, noworodków kobiet z niepełną profilaktyką okołoporodową, a masą urodzeniową noworodków kobiet z grupy kontrolnej. Warto pamiętać, że wszystkie noworodki urodziły się o czasie, co niewątpliwie ułatwiło im osiągnięcie zadowalającej masy ciała.

W 2013 roku opublikowano wyniki badania, w którym oceniono częstość występowania infekcji paciorkowcem u noworodków z bardzo niską masą urodzeniową (very low birth weight, VLBW). Do analizy włączono te noworodki, które urodziły się przed lub w 30 tygodniu ciąży i ich masa urodzeniowa wynosiła mniej niż 1500g. Pobierając rutynowo posiewy z pochwy celem oceny przyczyny zagrożenia porodem przedwczesnym uzyskano 19% wyników świadczących o obecności GBS w wydzielinie pochwowej. Był to najczęstszy patogen w całej grupie badanej. U badanych noworodków VLBW wartość wczesnego wskaźnika zachorowalności GBS wyniosła 6,6 na 1000 żywych urodzeń. Zakażeniom tym towarzyszył wysoki wskaźnik zgonów (do 33%) (Brzywczy-Włoch M. i wsp., 2013).

Podobne wyniki co do zachorowalności noworodków z niską masą urodzeniową uzyskał Puopolo i wsp. w 2005 roku. Wczesny wskaźnik zachorowalności GBS wyniósł 10,1 na 1000 żywych urodzeń, a śmiertelność sięgała do 37% (Puopolo KM i wsp., 2005). Noworodki urodzone przed 37 tygodniem ciąży i z niską masą urodzeniową poniżej 2500g są bardziej podatne na kolonizację i zakażenie paciorkowcem grupy B (Buckler B. i wsp., 2010).

W grupie noworodków z niską masą urodzeniową podanie śródporodowej profilaktyki antybiotykowej nie zawsze okazuje się być skuteczne w protekcji dziecka przed zakażeniem. W badaniu Brzychcy-Włoch i wsp. w 4 przypadkach nie uzyskano poprawy (dwa z nich zakończyły się śmiercią noworodka). Ograniczeniem badania był brak informacji o klinicznych i laboratoryjnych procedurach zastosowanych wobec pacjentek, o antybiotykoterapii oraz czasie jej podawania pacjentce przed porodem (Brzychczy-Włoch M i wsp., 2013). Podobnie w obserwacjach poczynionych przez Hanley podanie rutynowej profilaktyki antybiotykowej nie wydaje się być korzystne w redukcji zakażenia i umieralności noworodków (Hanley J, 2008).

Chcąc odpowiedzieć na pytanie czy płeć noworodka może wpływać na kolonizację paciorkowcem u matki przeanalizowano wszystkie pacjentki w grupie badanej. Nie wykazano zależności między płcią dziecka a występowaniem GBS. Nie odnaleziono publikacji odnoszących się do tego parametru.

W pracy oceniono dobrostan noworodków po porodzie według skali Apgar. Porównano dzieci matek zakażonych GBS z dziećmi rodzących z grupy kontrolnej. W pierwszej minucie po porodzie większość dzieci matek zakażonych GBS oraz z grupy kontrolnej (89% vs 81%) uzyskała najwyższe punktacje w skali Apgar (od 9 do 10 punktów). Analiza zależności nie wykazała żadnego powiązania między oceną w skali Apgar w pierwszej, trzeciej czy w piątej

minucie życia a występowaniem GBS u matki. Podobnie, takiej zależności nie wykazał Zusman i wsp. (Zusman AS i wsp., 2006).

Przeanalizowano temperaturę ciała noworodków w pierwszych 3 dobach życia. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między temperaturą ciała noworodków matek z grupy GBS a temperaturą ciała noworodków matek z grupy kontrolnej zaraz po urodzeniu, jak i w drugiej i trzeciej dobie życia. Porównując grupy A i B również nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy temperaturą noworodków matek z pełną profilaktyką okołoporodową, matek z niepełną profilaktyką okołoporodową oraz noworodków matek z grupy kontrolnej. Nie znaleziono prac, w których oceniano by temperaturę ciała u noworodka matek GBS (+) w pierwszych dobach życia.

W przeprowadzonych badaniach sprawdzono wpływ GBS na przedłużającą się żółtaczkę. Przedłużająca się żółtaczka występowała z tą samą częstością u dzieci kobiet z grupy kontrolnej i u dzieci kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową. W całej grupie kobiet z GBS przedłużająca się żółtaczka występowała u 11% dzieci, natomiast w grupie kobiet z niepełną profilaktyką okołoporodową przedłużoną żółtaczkę miało 12% noworodków. Na podstawie analizy stwierdzono, iż występowanie GBS nie wpływa na występowanie przedłużonej żółtaczki, ani na przynależność do grupy A/B/kontrola. Nie znaleziono prac, w których oceniano by czas hospitalizacji noworodków matek GBS (+) z powodu przedłużającej się żółtaczki. Analizując liczbę dni hospitalizacji noworodków po urodzeniu, najdłużej pozostawały noworodki matek z niepełną profilaktyką okołoporodową, a najkrócej dzieci kobiet z pełną profilaktyką okołoporodową. Dodatkowy test wielokrotnych porównań wykazał istotną różnicę między czasem hospitalizacji noworodków kobiet z grupy A, z grupy B, a także różnicę między noworodkami matek grupy A, i z grupy kontrolnej.



Pełna, dwudawkowa ochrona antybiotykowa podczas porodu powinna zapobiec powikłaniom u noworodka, które mogłyby wpłynąć na dłuższy pobyt dziecka w oddziale. Tym bardziej, że głównym czynnikiem ryzyka wczesnej posocznicy paciorkowcowej u noworodka jest kolonizacja matki podczas porodu (Schrag SJ i Verani JR, 2013).

Wśród parametrów do oceny stanu noworodków po porodzie istotne są liczba WBC i stężenie CRP.

Sprawdzono, czy liczba leukocytów jest powiązana z GBS. Analiza statystyczna nie wykazała różnic między liczbą leukocytów u noworodków kobiet z GBS a u noworodków kobiet z grupy kontrolnej. Nie wykazano także różnic liczby krwinek białych pomiędzy noworodkami kobiet z grupy A, B i kontrolnej.

U wszystkich noworodków matek z grupy B (niepełna antybiotykowa profilaktyka okołoporodowa) oznaczono stężenie CRP bezpośrednio po urodzeniu i po 12 godzinach. Nieprawidłowy wynik pierwszego oznaczenia lub wzrost stężenia powyżej normy po 12 godzinach kwalifikował noworodka do włączenia empirycznej antybiotykoterapii po wcześniejszym pobraniu krwi na posiew. Grupa ta liczyła 21 noworodków. Dodatkowo pięcioro noworodków z grupy A (pełna antybiotykowa profilaktyka okołoporodowa) również otrzymało empiryczną antybiotykoterapię. Powodem zaordynowania leków u tej piątki był nieprawidłowy wynik stężenia CRP oznaczanego ze wskazań klinicznych, tj. zmiany skórne czy problemy z oddychaniem. Zaordynowanym lekiem dla całej 26 osobowej grupy była ampicylina w połączeniu z gentamycyną. U żadnego z noworodków nie stwierdzono podwyższonej ciepłoty ciała. Wyniki posiewów krwi były ujemne u większości noworodków, zaś dodatnie tylko w czterech przypadkach. U dwóch noworodków wyhodowanym patogenem był *Staphylococcus hominis* (gronkowiec często wchodzący w skład biofilmu skóry), u jednego *Streptococcus viridans* (paciorkowiec zieleniejący, często towarzyszy stanom zapalnym w

jamie ustnej, jak np. w próchnicy), u kolejnego *Staphylococcus capitis* (koagulozo ujemny gronkowiec, może stanowić skład biofilmu skóry).

U żadnego z dzieci w posiewie krwi nie wykryto *Staphylococcus agalactiae*. Pośród tej czwórki tylko jeden noworodek był chroniony rekomendowaną dwudawkową profilaktyką antybiotykową podczas porodu i u niego w posiewie stwierdzono obecność *Staphylococcus capitis*. Otrzymanie przez matkę pełnej czy niepełnej profilaktyki w trakcie porodu nie gwarantowało ujemnego wyniku posiewu krwi. Na podstawie uzyskanych wyników można mieć tylko pewność, że u tych dzieci nie wystąpiło uogólnione zakażenie paciorkowcem typu B, lecz nie wiadomo czy nie doszło do kolonizacji noworodków paciorkowcem. Aby uzyskać takie dane potrzebne były by dodatkowe posiewy wymazów pobranych z odbytu, skóry, pępka, nosa czy ucha, gdyż te miejsca są uznane za najczęściej kolonizowane paciorkowcem u noworodków. W badaniu opisanym przez Ching-Yi Cho niemal 100% noworodków z wczesną postacią choroby paciorkowcowej (29 z 31 noworodków) miało potwierdzoną obecność paciorkowca w wymazach z ucha (Cho CY i wsp., 2017). Niewątpliwie celowym wydaje się być rozważenie poszerzenia diagnostyki o te dodatkowe posiewy wśród noworodków wymagających empirycznej antybiotykoterapii w Średzkim Szpitalu.

Ujemne wyniki posiewów krwi nie pozwoliły wykluczyć posocznicy u dziecka. Nie jest to jednak dowodem na brak kolonizacji paciorkowcem noworodka. Informację, którą chciałam uzyskać przeprowadzając analizę noworodków matek zakażonych bakterią, to jak duże jest ryzyko wystąpienia u nich wczesnej lub późnej postaci choroby paciorkowcowej.

Wczesna choroba (EOD early onset disease) pojawiająca się już w pierwszych 48h od urodzenia do końca pierwszego tygodnia życia najczęściej przybiera postać ciężkiej sepsy prowadzącej niejednokrotnie do śmierci noworodka. To właśnie kolonizacja paciorkowcem dróg rodnych matki jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia tej postaci u dziecka (Schrage SJ i Verani JR, 2013). Prawdopodobnie dlatego EOD występuje częściej u noworodków z porodów drogą pochwową (Cho CY i wsp., 2019). 70% przypadków EOD stwierdza się u noworodków z ciąż donoszonych, to znaczy po 37 tygodniu ciąży. Cho i wsp. twierdzi, że to poród przedwczesny, często brak wyniku posiewu, niska odporność są czynnikami wpływającymi na tak wysoki procent zachorowania na EOD (Cho CY i wsp., 2019). Ujemny wynik posiewu w kierunku GBS pomiędzy 35-37 tygodniem ciąży nie gwarantuje braku powikłań jak EOD. Aż 60% noworodków rozwija taką postać pomimo ujemnego wymazu w kierunku GBS (Schrage SJ i Verani JR, 2013). W grupie badanej na podstawie udostępnionych danych z ośrodków, do których przekazano noworodki u żadnego z dzieci nie potwierdzono EOD.

Innym powikłaniem jest LOD (late onset disease) noworodków, której to objawy pojawiają się od 7 doby do 3 trzeciego miesiąca życia. W związku z wejściem w życie przepisów RODO trudno było uzyskać dane do celów tej pracy. Trzeba pamiętać, że dzieci matek zakażonych mogły zostać przyjęte w tym przedziale czasowym również do innych szpitali dziecięcych. Z danych oddziału dziecięcego Szpitala Średzkiego uzyskano informację, że dziewięcioro dzieci z jedenastu tych, które zostały ponownie przyjęte do szpitala w okresie do ukończenia 3 miesiąca życia miało rozpoznaną chorobę układu oddechowego. Pozostała dwójka dzieci trafiła do szpitala z powodu nawrotu żółtaczki. U żadnego z noworodków nie doszło do ciężkiej postaci zakażenia wymagającej hospitalizacji w ośrodku o wyższym stop-

niu referencyjności. Niestety nie wykonano u tych dzieci żadnych badań mikrobiologicznych. Po zastosowanej antybiotykoterapii, obejmującej również spektrum wrażliwości paciorkowców, dzieci wyleczone opuściły szpital w stanie ogólnym dobrym. W związku z powyższym nie można u żadnego z nich potwierdzić wystąpienia późnej postaci choroby paciorkowcowej. Otwartym jest jednak pytanie czy zastosowanie u matki przynajmniej jednej dawki profilaktyki antybiotykowej pozwoliło uniknąć poważnych powikłań u tych dzieci. Dane z piśmiennictwa wskazują, że żadna antybiotykoterapia podczas porodu nie zabezpiecza przed zachorowaniem na LOD, ale zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu posocznicy (Patten S i wsp., 2006).

### **GBS a inne czynniki**

Przeglądając obszerną bazę publikacji dotyczących tematu kolonizacji bakterią GBS ciężarnych, napotkano na dodatkowe parametry, które były oceniane przez innych autorów.

Opublikowano prace, gdzie oceniono częstość nawrotów GBS pośród zakażonych we wcześniejszych ciążach kobiet lub oceniano zmienność wyniku wymazu pobranego dwukrotnie w ciąży. Są też prace, gdzie poruszono temat transmisji szpitalnej GBS (Stapleton RD i wsp., 2005; Asrat T i wsp., 2006; Kurz E i Davis D, 2014; Colicchia LC i wsp., 2015).

Informacja na temat częstości nawrotu infekcji GBS w kolejnych ciążach byłaby cenna i mogłaby się przyczynić do powstania odmiennych wytycznych, jeśli chodzi o postępowanie z tą grupą pacjentek. Być może w tej grupie wymaz w kierunku GBS powinien być pobierany wcześniej niż rekomenduje Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

Ten parametr wstępnie zaplanowany do oceny w badanym materiale ostatecznie okazał się niemożliwy do oszacowania. Fakt pracy retrospektywnej ma ten minus, że dokumentacja medyczna nie zawierała tej informacji. Dane o zakażeniu paciorkowcem w poprzedniej ciąży nie zostały odnotowane w historii choroby. Prawdopodobnie osoba zbierająca wywiad nie zadała takiego pytania. Chcąc uzyskać odpowiednie dane wyodrębniono z grupy badanej pacjentki, których obecna ciąża był co najmniej drugą. W dokumentacji medycznej pacjentek obecne były numery telefonów kontaktowych, lecz niestety w związku z wejściem w życie ustawy o ochronie danych osobowych w dniu 10 maja 2018 roku i po rozmowie z prawnikiem szpitala, kontakt z pacjentkami i zebranie szczegółowego wywiadu byłoby niezgodne z prawem.

W opublikowanych pracach podejmowany jest temat nawrotu GBS w kolejnych ciążach. W pracy z Taiwanu oceniono czynniki ryzyka nawrotu infekcji GBS w kolejnych ciążach. Intensywność wzrostu kolonii podzielono na 3 stopnie: lekki, średni i ciężki. Wykazano zależność pomiędzy stopniem kolonizacji a odstępem czasowym pomiędzy ciążami. Tak więc kobiety z najwyższym stopniem kolonizacji miały 70% prawdopodobieństwa nawrotu. Kobiety, u których odstęp czasowy między ciążami był mniejszy niż 12 miesięcy miały 60% ryzyko nawrotu infekcji w porównaniu z tymi, których kolejna ciąża pojawiła się po 36 miesiącach. Skoro wiemy, że kolonizacja GBS utrzymuje się ponad 12 miesięcy, być może słuszym było by poinformowanie pacjentek dodatnich o planowaniu kolejnej ciąży po tym czasie (Cheng PJ i wsp., 2008). Podobnie Hansen i wsp. w swojej pracy wykazał, iż status kolonizacji paciorkowcem u badanych ciężarnych nie zmienił się w powtórnej ocenie rok po porodzie (Hansen SM i wsp., 2004).

Wykazano, że kolonizacja we wcześniejszej ciąży wpływa na kolonizację w aktualnej ciąży też w pracy Colicchia i wsp. (Colicchia LC i wsp., 2015). W polskiej publikacji z 2014 roku przeanalizowano wyniki wymazów w kierunku GBS pobranych od pacjentek w chwili przyjęcia do szpitala pomimo, iż ich status GBS był znany na podstawie wymazów pobranych między 35-37 tygodniem ciąży. W tej grupie 12 ciężarnych miało dodatni status GBS w rutynowym skrinigu, zaś w ponownie pobranych wymazach szpitalnych nie wyhodowano paciorkowca typu B (Prośniewska M i Bigos M, 2014). Odwrotne wyniki opisuje Asrat i wsp. W tej publikacji z 2006 roku 10% pacjentek z ujemnym wynikiem posiewu GBS w czasie między 35-37 tygodniem ciąży wykazało wyniki dodatnie posiewów w czasie okołoporodowym. Ten fakt wskazuje na to, że ta grupa pacjentek mogłaby nie otrzymać antybiotykowej profilaktyki, gdyby oprzeć się tylko na pierwszym wyniku (Asrat T i wsp., 2006). Nie ma jednoznacznych wyjaśnień dlaczego tak się dzieje. Być może inna dominująca flora bakteryjna w pochwie może utrudniać izolację i wykrycie paciorkowca i może to być powodem wyników fałszywie ujemnych (Kubota T, 1998). Według Kurz najlepszy czas na przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku GBS to 35 do 37 tydzień ciąży. Tylko u 4% kobiet wynik zmienia się z negatywnego na pozytywny w czasie od uzyskanego wyniku do porodu (Kurz E i Davis D, 2014). Wiarygodność testu na obecność GBS wynosi 5 tygodni w przypadku, gdy ten czas jest dłuższy zaleca się powtórne pobranie wymazu. Zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii u ciężarnych, które miały raz dodatni i raz ujemny wynik testu w przeciągu 5 tygodni przed porodem jest uzasadnione (Bigos M i wsp., 2012; Prośniewska M i wsp., 2014).

Rozprzestrzenianie się bakterii GBS może być następstwem transmisji szpitalnej z pracowników opieki zdrowotnej na pacjenta. Szczególnie przez tych pracowników, którzy są w bezpośrednim kontakcie z pacjentem (Stapleton RD i wsp., 2005). Jedna z prac wskazuje na prawdopodobne przeniesienie GBS opornego na wiele leków, co może skutkować zakażeniem noworodków, które są pacjentami intensywnej terapii. W efekcie może się u nich rozwinąć późna postać zakażenia GBS (Nagano N i wsp., 2011).

### **GBS a szczepienie, szybkie testy**

Od kilku lat trwają badania nad szczepionką przeciwko paciorkowcowi grupy B. Wiąże się z tym duże nadzieje, ponieważ szczepionka może zredukować powikłania związane z kolonizacją GBS w ciąży.

Szczepienie ciężarnych przeciwko GBS może zredukować ryzyko kolonizacji i narastania zakażenia, które niesie ryzyko porodu przedwczesnego, lecz pod warunkiem, że będzie zalecane w odpowiednim okresie ciąży (Carreras-Abad C i wsp., 2020). Podanie szczepionki odpowiednio wcześnie może uchronić przed ogólnoustrojowym zakażeniem, a co za tym idzie też przed rozwojem cukrzycy ciążowej (Edwards J.M. i wsp., 2019). Aby zredukować zachorowalność i umieralność kobiet, płodów i noworodków szczepienie musiałyby nastąpić na początku drugiego trymestru. Wtedy mogłoby dojść do wyindukowania produkcji przeciwciał przeciwko specyficznym serotypom GBS. Szczepienie matek w ramach programu rządowego może być opłacalną strategią (Kwatra G i wsp., 2016; Madhi SA i wsp., 2016). Oceniono, iż wskaźnik przezłożyskowego transferu swoistych przeciwciał wynosi 0,5-0,7.

Niestety produkcja przeciwciał poszczepiennych jest znacznie gorsza u kobiet zakażonych HIV (Madhi SA i wsp., 2018).

W badaniach nad szczepionką w 2017 roku uzyskano obiecujące wyniki. Po zaszczepieniu ciężarnych w okresie od 28 do 38 tygodnia ciąży trójwalentną szczepionką zawierającą serotypy Ia, Ib, III, oznaczono poziom specyficznych przeciwciał przeciwko serotypom GBS u noworodków tych matek. Zaobserwowano wysoki poziom przeciwciał utrzymujący się do 90 dni po porodzie. Uznano więc, że immunizacja matki może ochronić płód i noworodka przed chorobą inwazyjną GBS. Szczepionka jest dobrze tolerowana, ma podobny profil bezpieczeństwa do placebo (Madhi SA i wsp., 2017)



## 6. Podsumowanie wyników

1. 13,2% pacjentek rodzących w Szpitalu Średzkim w latach 2015 - 2017 była skolonizowana GBS.
2. Kobiety mieszkające w miastach są częściej skolonizowane GBS w stosunku do mieszkank wsi.
3. Starszy wiek matki oraz wcześniej przebyty poród sprzyjały zgłoszeniu się do porodu w późniejszej fazie porodu i otrzymaniu niepełnej profilaktyki okołoporodowej.
4. Nie stwierdzono, aby choroby współistniejące lub powikłania występujące w trakcie ciąży, takie jak otyłość, cukrzyca, nadciśnienie indukowane ciążą, zapalenie dróg moczowych wpływały na częstość występowania kolonizacji GBS u ciężarnej.
5. Występowanie anemii ciężarnej sprzyja nosicielstwu GBS.
6. Kolonizacja paciorkowcem GBS u matki nie wpływa na sposób i czas ukończenia ciąży oraz nie zwiększa ryzyka porodu przedwczesnego.
7. Noworodki, których matki otrzymały niepełną profilaktykę antybiotykową wymagały dłuższego pobytu w szpitalu.
8. Dzięki zastosowaniu co najmniej jednej dawki profilaktyki antybiotykowej nie obserwowano wczesnych zakażeń noworodka (EOD).
9. Wśród noworodków, które powróciły do szpitala po 7 dobie życia nie rozpoznano późnej postaci zakażenia paciorkowcem typu B (LOD).

## 7. Wnioski

1. Częstość występowania kolonizacji *Streptococcus* grupy B (GBS) u pacjentek rodzących w Szpitalu Średzkim w latach 2015-2017, większa u ciężarnych z miast niż mieszkanek wsi, była niższa (13,2%) od średniej notowanej na terenie Polski 20% (3,5% - 25%).
2. Jednym z czynników sprzyjających nosicielstwu GBS jest anemia ciężarnej.
3. Regularna kontrola kliniczna i laboratoryjna jest niezbędna celem określenia ryzyka kolonizacji GBS i związanych z tym powikłań.
4. Wdrożenie odpowiednich procedur okołoporodowych jest warunkiem prewencji ciężkim powikłaniom zakażeń noworodka.

## 8. Streszczenie

### **Analiza epidemiologiczna nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet ciężarnych i jego skutków klinicznych u noworodków**

*Streptococcus agalactiae* to bakteria należąca do paciorkowców beta-hemolizujących grupy B (GBS), która może kolonizować przewód pokarmowy, szczególnie jego końcowy odcinek - odbył oraz pochwę u kobiet. Obecność GBS stwierdza się u 10-30% zdrowych kobiet, bez manifestacji objawów stanu zapalnego. Obecność tej bakterii u kobiet ciężarnych może być zagrożeniem zarówno dla matki, jak i dla noworodka. W Europie częstość ciężarnych skolonizowanych paciorkowcem wynosi od 6% do 36%, zaś w Polsce jest zależna od regionu od 2% do 28%.

Cele pracy: Głównymi celami pracy była: 1. Ocena nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet ciężarnych regionu średzkiego w zależności od wybranych czynników epidemiologicznych oraz położniczych; 2. Analiza zależności pomiędzy obecnością paciorkowca u matek a stanem klinicznym noworodka. Przeprowadzona analiza miała ma celu uzyskanie odpowiedzi na następujące szczegółowe pytania: 1. Jakie dane epidemiologiczne wpływały na nosicielstwo GBS u ciężarnych?; 2. Czy wywiad położniczy i przebieg obecnej ciąży (powikłania, choroby współistniejące) sprzyjał częstości kolonizacji GBS?; 3. Jak obecność GBS wpłynęła na czas i sposób rozwiązania ciąży?; 4. Czy u noworodków matek GBS (+) pomimo otrzymania pełnej lub niepełnej profilaktyki antybiotykowej doszło do rozwoju zakażenia paciorkowcem lub innych powikłań?; 5. Czy wystąpiły objawy wczesnej lub późnej postaci zakażenia paciorkowcowego (EOD i LOD) u dzieci nowonarodzonych w badanym okresie?

Materiał i metody: Praca ma charakter badań retrospektywnych. Do badania włączono 409 ciężarne pacjentki, które rodziły w Oddziale Ginekologiczno - Położniczym Szpitala Średzkiego Serca Jezusowego w Środzie Wielkopolskiej w latach 2015-2017. Grupę badaną stanowiło 307 pacjentek z potwierdzoną obecnością GBS w wymazach z pochwy i/lub odbytu. Tę grupę podzielono zależnie od otrzymania pełnej lub niepełnej okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej na dwie podgrupy. Do grupy A (n=165) zaliczono pacjentki, które otrzymały pełną, zaś do grupy B (n=142) niepełną profilaktykę okołoporodową zgodną z rekomendacjami PTG. Pacjentkom jako profilaktykę antybiotykową podawano ampicylinę. Za pełną profilaktykę uznaje się podanie 2 dawek leku. Grupę kontrolną stanowiły 102 pacjentki z ujemnym wynikiem testu w kierunku GBS.

Wyniki: Średnia wieku badanych to 28,87 lat (16-42 lata). Kobiety z grupy A (śr. wieku 28,14 lat) zgłaszały się do szpitala we wcześniejszej fazie porodu niż z grupy B (29,73 lat) (p=0204). Nie stwierdzono zależności między występowaniem GBS a liczbą przebytych ciąż. Natomiast większość (73%) z tych pacjentek, które co najmniej raz były w ciąży, nie otrzymała pełnej profilaktyki antybiotykowej (p=0018). Otyłość, cukrzyca ciężarnych, nadciśnienie indukowane ciążą, zakażenie układu moczowego, niedoczynność tarczycy nie zwiększają ryzyka kolonizacji matek bakterią GBS. W całej badanej grupie oraz w kontroli większość porodów została rozwiązana siłami natury (65% vs. 68%). Dzieci matek, które otrzymały pełną profilaktykę okołoporodową najszybciej opuściły szpital po urodzeniu (3,12±1,14 dni), najpóźniej dzieci matek z grupy B (p=0,0014). Nie stwierdzono różnic w wartościach stężeń parametrów zapalnych (WBC, CRP) u dzieci matek z grupy badanej i kontroli (p=0,0847). Pięcioro noworodków z całej grupy badanej wymagało przekazania do ośrodków o wyższym stopniu referencji, przy czym u żadnego z nich nie rozpoznano EOD

Wnioski: 1. Częstość występowania kolonizacji *Streptococcus* grupy B (GBS) u pacjentek rodzących w Szpitalu Średzkim w latach 2015-2017, większa u ciężarnych z miast niż mieszkanków wsi, była niższa (13,2%) od średniej notowanej na terenie Polski 20% (3,5% - 25%); 2. Jednym z czynników sprzyjających nosicielstwu GBS jest anemia ciężarnej; 3. Regularna kontrola kliniczna i laboratoryjna jest niezbędna celem określenia ryzyka kolonizacji GBS i związanych z tym powikłań; 4. Wdrożenie odpowiednich procedur okołoporodowych jest warunkiem prewencji ciężkim powikłaniom zakażeń noworodka.

## 9. Streszczenie w języku angielskim

### **Epidemiological analysis of group B streptococcus (GBS) carriage in pregnant women and its clinical effects in newborns**

*Streptococcus agalactiae* is a beta-hemolytic group B streptococcus (GBS - Group B *Streptococcus*) which can colonize the gastrointestinal tract, especially its final section – anus and vagina in women. The presence of GBS is found in 10 - 30% of healthy women without the manifestation of inflammatory symptoms. The presence of this germ in a pregnant woman is serious clinical problem and can be a threaten for a mother and the newborn as well. In Europe, the frequency of pregnant women colonized with streptococcus ranges from 6% to 36%, while in Poland it depends on the region from 2% to 28%.

Objectives of the study. The main objective of the study were: 1. Evaluate the carrier of group B streptococci (GBS) in pregnant women Środa Wielkopolska region depending on epidemiological and obstetric factors. 2. Analysis of the relationship between the presence of streptococcus in mothers and the clinical condition of the newborn. The analysis carried out was aimed at answering the following detailed questions: 1. What epidemiological data influenced GBS carriage in pregnant women? 2. Did the obstetric history and the course of the current pregnancy (complications, comorbidities) favor the frequency of GBS colonization? 3. How did the presence of GBS affect the time and the method of termination of pregnancy? 4. Whether in newborns of GBS (+) mothers despite receiving full or incomplete prophylaxis antibiotic treatment you have developed a streptococcal infection or other complications? 5. Were there any symptoms of early or late-stage streptococcal infection (EOD and LOD) in newborn babies during the period studied.

Material and methods: The work is a retrospective research. The study included 409 pregnant patients who gave birth at the Gynecology and Obstetrics Ward in a Heart of Jesus Hospital in Środa Wielkopolska in 2015-2017. The study group consisted of 307 patients with confirmed presence of beta-haemolytic streptococcus in vaginal and rectal swabs. This group was divided into two subgroups depending on the receipt of complete or incomplete perinatal antibiotic prophylaxis. Group A (n = 165) included patients who received full, and group B (n = 142) included patients who received incomplete perinatal prophylaxis in accordance with the recommendations of the PTG. Patients were treated with ampicillin as antibiotic prophylaxis. Full prophylaxis is considered to be the administration of 2 doses of the drug. The control group consisted of 102 patients who tested negative for GBS.

Results: The average age of the respondents was 28.87 years (16-42 years). Women from group A (mean age 28.14 years) presented to the hospital at an earlier stage of labor than women from group B (29.73 years) ( $p = 0.0204$ ). There was no correlation between the incidence of GBS and the number of pregnancies. However, the majority (73%) of those patients who were pregnant at least once did not receive complete antibiotic prophylaxis ( $p = 0.0018$ ). Obesity, gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, urinary tract infection, and hypothyroidism do not increase the risk of maternal GBS colonization. In the entire study group and in the control group, most deliveries were terminated by natural forces (65% vs. 68%). Children of mothers who received complete perinatal prophylaxis left the hospital after birth as soon as possible ( $3.12 \pm 1.14$  days), at the latest those of mothers from group B ( $p = 0.0014$ ). There were no differences in the values of inflammatory parameters (WBC, CRP) in children of mothers from the study and control groups ( $p = 0.0847$ ). Five newborns from

the entire study group required to be transferred to centers with a higher degree of reference, and none of them were diagnosed with EOD

Conclusions: 1. The incidence of group B Streptococcus (GBS) colonization in patients giving birth at the Gynecology and Obstetrics Ward in a Heart of Jesus Hospital in Środa Wielkopolska in 2015-2017 was higher in urban pregnant women than in rural women, it was lower (13.2%) than the average for 20% in Poland (3, 5% - 25%); 2. One of the factors contributing to GBS carriage is pregnant anemia; 3. Regular clinical and laboratory monitoring is necessary to determine the risk of GBS collision and related complications; 4. The implementation of appropriate perinatal procedures is a prerequisite for the prevention of severe complications of neonatal infections.



## 10. Spis tabel i rycin

### TABELE:

<b>Tabela 1.</b> Najważniejsze chorobotwórcze gatunki bakterii z rodzaju Streptococcus.....	str.13
<b>Tabela 2.</b> Cechy różnicujące główne grupy paciorkowców.....	str.15
<b>Tabela 3.</b> Rozkład wieku badanych kobiet w poszczególnych grupach.....	str.43
<b>Tabela 4.</b> Rozkład masy ciała kobiet ciężarnych w poszczególnych grupach.....	str.44
<b>Tabela 5.</b> Charakterystyka grupy ze względu na pochodzenie badanych kobiet.....	str.45
<b>Tabela 6.</b> Rozkład ilości poprzednich ciąż w grupie badanej i kontrolnej.....	str.46
<b>Tabela 7.</b> Porównanie pierworódek a wieloródek w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.....	str.47
<b>Tabela 8</b> Liczba kobiet, a liczba wcześniejszych porodów w grupie badanej i kontrolnej.....	str.49
<b>Tabela 9.</b> Liczba kobiet z/bez wcześniejszego porodu w grupie badanej i kontrolnej....	str.50
<b>Tabela 10.</b> Liczba przebytych poronień i przynależność do grup.....	str.52
<b>Tabela 11.</b> Przebyte poronienia, a przynależność do grupy.....	str.52
<b>Tabela 12.</b> Tydzień ciąży w dniu porodu w poszczególnych grupach.....	str.53
<b>Tabela 13.</b> Zagrożenie przedwczesnym porodem w poszczególnych grupach.....	str.55
<b>Tabela 14.</b> Charakterystyka badanych grup ze względu na stosowanie antybiotyku w ciąży.....	str.55
<b>Tabela 15.</b> Charakterystyka badanych grup ze względu na NIC.....	str.56
<b>Tabela 16.</b> Cukrzyca ciążowa – GDM - w poszczególnych grupach.....	str.57
<b>Tabela 17.</b> Otyłość w poszczególnych grupach.....	str.58
<b>Tabela 18.</b> Stężenie hemoglobiny w mmol/l u kobiet przed porodem z podziałem na grupy.....	str.59
<b>Tabela 19.</b> Zakażenie układu moczowego w poszczególnych grupach.....	str.60
<b>Tabela 20.</b> Niedoczynność tarczycy w poszczególnych grupach.....	str.61
<b>Tabela 21.</b> Płeć noworodka w poszczególnych grupach.....	str.62
<b>Tabela 22.</b> Średnia waga urodzeniowa noworodka w poszczególnych grupach.....	str.63

<b>Tabela 23.</b> Liczba dni pobytu noworodka pod opieką Oddział Noworodkowego w poszczególnych grupach.....	str.66
<b>Tabela 24.</b> Przedłużająca się żółtaczka noworodków w poszczególnych grupach.....	str.67
<b>Tabela 25.</b> Liczba leukocytów u noworodków w poszczególnych grupach.....	str.69
<b>Tabela 26.</b> Temperatura noworodka bezpośrednio po urodzeniu w poszczególnych grupach.....	str.70
<b>Tabela 27.</b> Temperatura noworodka w pierwszej dobie w poszczególnych grupach.....	str.70
<b>Tabela 28.</b> Temperatura noworodka w drugiej dobie w poszczególnych grupach.....	str.70
<b>Tabela 29.</b> Temperatura noworodka w późniejszym czasie w poszczególnych grupach.....	str.70
<b>Tabela 30.</b> Noworodki przekazane do ośrodków o wyższym stopniu referencji.....	str.75

## **RYCINY:**

<b>Rycina 1.</b> Algorytm doboru antybiotyku przy profilaktyce okołoporodowej – wytyczne PTG.....	str.25
<b>Rycina 2.</b> Charakterystyka badanych pod względem liczby przebytych ciąży w poszczególnych grupach badanych vs kontrola.....	str.46
<b>Rycina 3.</b> Charakterystyka badanych grup pod względem liczby wcześniejszych porodów.....	str.49
<b>Rycina 4.</b> Charakterystyka badanych grup pod względem liczby poronień.....	str.51
<b>Rycina 5.</b> Sposób rozwiązania ciąży w grupie GBS (+) oraz w grupie kontrolnej.....	str.54
<b>Rycina 6.</b> Występowanie anemii w poszczególnych grupach.....	str.58
<b>Rycina 7.</b> Ocena noworodków w 1,3 i 5 minucie życia w skali Apgar w grupie kobiet z GBS oraz w grupie kontrolnej.....	str.65

## 11. Piśmiennictwo:

Abarriga SA i Whitecomb BW. Peridontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016; 16(1): 344.

Akhlaghi F, Hamed A, Nasab MN. Comparison of group B streptococcal colonization in the pregnant diabetic and non-diabetic women. *Acta Medica Iranica*, 2009;47(2):103.

Alvaresa MD, Subramanian A Tang Y et al. Obesity as an independent risk factor for group B streptococcal colonization. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017;30(23):2876-2879.

Allen VM, Yudin MH, INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012;34(5):482–486.

Ashish K, Wrammert J, Ewald U et al. Incidence of intrapartum stillbirth and associated risk factors in tertiary care setting of Nepal: a case-control study. *Reprod Health*, 2016;13(1):103.

Asrat T, Rumney P, Towers C et al. The accuracy of late third-trimester antenatal screening for group B streptococcus in predicting GBS colonization at delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2006;195(6)S40.

Bayo M, Berlanga M, Agut M. Vaginal microbiota in healthy pregnant woman and prenatal screening of group B streptococci (GBS). *Int. Microbiol*, 2002;5:87-90.

Beitune P, Duarte G, Maffei CML et al. Group B Streptococcus carriers among HIV-1 infected pregnant women: prevalence and risk factors. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*, 2006; 128: 54–58.

Bélarđ S, Toepfner N, Arnold B, et al.  $\beta$ -hemolytic streptococcal throat carriage and tonsillopharyngitis: a cross-sectional prevalence study in Gabon, Central Africa. *Infection*, 2015; 43(2): 177–183.

Berhie KA, Gebresilassie HG. Logistic regression analysis on the determinants of stillbirth in Ethiopia. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2016;2(1):10

Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M et al. Preterm birth associated with group B *Streptococcus* maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*, 2017; 65 (suppl 2): 133–142.

Bossick AS, Peters RM, Burmeister C et al. Antenatal inflammation and gestational diabetes mellitus risk among pregnant African- American women. *J Reprod Immunol*, 2016;115:1–5.

Bigos M, Łysakowska M, Wasiela M. Zakażenia okołoporodowe o etiologii *Streptococcus agalactiae*. *Post.Microbiol*, 2012;51,299-308.

Borchardt SM, Debusscher JH, Tallman PA i wsp. Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing Group B Streptococcal isolates. *BMC Infectious Diseases*, 2006;6:57.

Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*, 1986;314:1665 -1669.

Brimil N, Barthell E, Heindrchs U, Kuhn M, Lutticken R, Spelergerg B. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol*, 2006;296:39-44.

Brzychczy-Włoch M, Wojkowska-Mach J, Helwich E et al. Incidence of maternal GBS colonization and neonatal GBS disease among very low birth weight Polish neonates. *Med Sci Monit*, 2013; 19:34–39.

Brzywczy-Włoch M; Ochońska D; Bulanda M. Carriage of group B streptococci in pregnant women from the region of Krakow and their antibiotic resistance in the years 2008-2012. *Pol J Microbiol*, 2013;62(4): 427-433.

Brzywczy-Włoch M, Bulanda M, Ochojska D et al. Modern methods of *Streptococcus agalactiae* detection. *Postępy Neonatologii*, 2009;1(13):71-74.

Bulanda M, Romaniszyn D, Bakteriologia Szczegółowa. W: Mikrobiologia. Pod Red. Heczko PB, 2006, PZWL,108-116.

Bura M, Michalak M, Padzik M, Gowin E et al. The carriage of potentially pathogenic  $\beta$ -haemolytic streptococci ( $\beta$ -HS) in healthy adult inhabitants of Wielkopolska, Poland. *Fam Med Prim Care Rev*. 2016; 18(3):221-224.

Busetti M, D'Agaro P, Campello C. Group B streptococcus prevalence in pregnant women from North – Eastern Italy: advantages a screening strategy based on direct plating plus broth enrichment. *J Med Pathol*, 2007 ;60(10):1140-1143.

Capan-Melser M, Mombo Ngoma G, Akerey-Diop et al. Evaluation of intermittent preventive treatment of malaria against group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: a nested analysis of a randomized controlled clinical trial of sulfadoxine/pyrimethamine versus mefloquine. *J Antimicrob Chemother*, 2015;70: 1898–1902.

Carlin AF, Lewis AL, Varki A et al. Group B streptococcal capsular sialic acids interact with siglecs (immunoglobulinlike lectins) on human leukocytes. *J Bacteriol*, 2007;189:1231–1237.

Carreras-Abad C, Ramkhelawon L, Heath PT, Le Doare K. A Vaccine Against Group B *Streptococcus*: Recent Advances. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1263-1272.

Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2008;727505.

CDC. Prevention of perinatal Group B Streptococcal Disease. A Public Health Perspective. *MMWR-Recommend Rep*, 1996(RR-7):1-24.

CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR*, 2010;59:1-27.

Chen Z, Wen G, Cao X, et al. Group B streptococcus colonisation and associated risk factors among pregnant women: A hospital-based study and implications for primary care. *Int J Clin Pract*, 2019;73: e13276.

Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM, et al. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2008; 111:704–709.

Cho, C. Y., Tang Y.H., Chen Y.H. et al. Group B Streptococcal infection in neonates and colonization in pregnant women: An epidemiological retrospective analysis. *J. Microbiol. Immunol. Infect*, 2019; 52:265-272.

Cnota W, Mucha D, Mucha J. Zakażenia perinatalne paciorkowcami grupy B, a powikłania u noworodków. Doświadczenia własne. *Gin Perinat Prakt*, 2017;2: 87–92.

Colbur T, Gilbert R. An overview of the natural history of early onset group B streptococcal disease in UK. *Early Hum Dev*, 2007;83:149-156.

Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H et al. Recurrence of group B *Streptococcus* colonization in successive pregnancies. *J Perinatol*, 2015;35(3):173–176.

Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM et al. Point mutation in the group B streptococcal pbp2x gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008;52:2915-2918.

Darabi R, Tadi S, Mohit M et al: The prevalence and risk factors of Group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women. *Electron Physician*, 2017;9(5):4399–4404.

Dechen T.C., Sumit K., Ranabir P.: Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010;2,236–241.

Edwards JM, Watson N, Focht C. et al. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2019;3: 5430493.

Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med*, 1964,271:1221-1228.

El Beitune P, Duarte G, Maffei CM. Colonization by Streptococcus agalactiae during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *Braz J Infect Dis*, 2005;9:276-282.

Fluegge K, Supper S, Siedler A et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin Infect Dis*, 2005;40:760–763.

Follet C, Saliba E, Quentin R et al. Application of the French guidelines for preventing neonatal group B streptococcal disease in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2007;13:322-324.

Gray KJ, Kafulafula G, Matamba M. et al. Group B Streptococcus and HIV Infection in Pregnant Women, Malawi, 2008–2010. *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(10):1932-1935.

Grimwood K, Stone PR, Gosling R et al. Late antenatal carriage B Streptococcus by New Zealand. *ANZJOG*, 2002;42(2):182-186.

Håkansson S, Axemo P, Bremme K et al. Swedish Working Group For The Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Infections. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(1):50-58.

Hanley J. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*, 2008;2008:0323.

Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, et al. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol*, 2004;42(1):83–89.

Hardie JM, Whiley RA. Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, 1997;83:1-11.

Heath PT, Balfour GF, Tighe H et al. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child*, 2009;94:674–680.

Heczko PB, Niemiec T, Lauterbach R et al. Zalecenia dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków spowodowanym przez ten drobnoustrój. *Zakażenia*, 2008;8:87-96.

Heczko PB, Wróblewska M, Pietrzyk A. *Mikrobiologia Lekarska*, PZWL, Warszawa, 2014:2004-2017.

Hensler ME, Liu GY, Sobczak S et al. Virulence role of group B *Streptococcus* beta-hemolysin / cytolysin in a neonatal rabbit model of early-onset pulmonary infection. *J Infect Dis*, 2005;191:1287–1291.

Herbst A, Kallen K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol*, 2007;110:612–618.



Hooper K, McDonald TA. The PBDEs: an emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environ Health Perspect*, 2000; 108:387–392.

Hryniewicz W, Sulikowska A, Szczypa K et al. Rekomendacje doboru testów do oznaczania wrażliwości bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki. Narodowy. NIZP Warszawa 2006:23-25.

Hubalewska-Dydejczyk A, Lewinski A, Milewicz A et al. Management of thyroid diseases during pregnancy. *Pol J Endocrinol*, 2011; 62: 362–381.

Hutto C. Group B Streptococcus. W: Infectious Disease: Congenital and Perinatal Infections: A Concise Guide to Diagnosis. Pod red. Hutto C., Scott GB. Humana Press, 2006.

Jaworowski A, Huras H, Zembala - Szczerba M et al. Ocena realizacji programu profilaktyki zakażenia paciorkowcem grupy B w przebiegu ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków w świetle aktualnych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – badane ankietowe. *Przegl Lek*, 2016;(73) 9:632-636.

Joachim A, Matee MI, Massawe FA, et al. Maternal and neonatal colonisation of group B *Streptococcus* at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*, 2009 ;9:437.

Jones N, Olivier K, Jones Y et al. Carriage of group B streptococcus in pregnant women from OXFORD, UK. *J Clin Pathol*, 2006;59:363-366.

Kayser FH. Bakterie jako patogeny ludzkie. W: Mikrobiologia Lekarska. Pod Red Kayser. 2007: PZWL,4:212-224.

Khatoon F, Nigam A, Sharma NR et al. Prevalence and risk factors for group B streptococcal colonization in pregnant women in northern India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016, 5(12):4361-4364.

Kim EJ, Oh KY, Kim MY et al. Risk factors for group B streptococcus colonization among pregnant women in Korea. *Epidemiol Health*, 2011;33: e2011010.

Kimura K, Suzuki S, Wachino JI et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008;52:2890-2897.

Kleweis, SM, Cahill AG, Odibo AO et al. Maternal obesity and rectovaginal group B streptococcus colonization at term. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2015:586767.

Kociszewska-Najman B, Oslislo A, Szymusik I et al. Intrapartum prophylaxis against Group B Streptococcus infection – own experience. *Ginekol Pol*, 2010;81:913-917.

Koren O, Goodrich JK, Cullender TC et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 2012; 150 (3): 470–480.

Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom noworodków. *Ginekol Pol*, 2008;79:221-223.

Kotiw M, Zhang GW, Daggard G et al. Late-onset and recurrent neonatal group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol*, 2003;6:251–256.

Kowalska B, Niemiec KT, Drejewicz H i wsp. Prevalence of group B streptococcal colonization in pregnant women and their newborns based on the results of examination of patients in the Obstetrics and Gynecology Department of the 71. National Research Institute of Mother and Child—a pilot study. *Ginekol Pol*, 2003;74:1223–1227.

Kovavisarach E, Ying WS, Kanjanahareutai S. Risk factors related to group B streptococcal colonization in pregnant women in labor. *J Med Assoc*, 2007;90:1287–1292.

Kram JJF, Baumgardner DJ, Vander Wyst KB et al. Geographic Distribution of Maternal Group B Streptococcus Colonization and Infant Death During Birth Hospitalization: Eastern Wisconsin. *JPCRR*, 2016;3:66-78.

Kraśnianin E, Skret-Magierło J, Witalis J et al. The incidence of Streptococcus Group B in 100 parturient women and the transmission of pathogens to the newborn. *Ginekol Pol*, 2009,80:285-289.

Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet and Gynecol*, 1998;92(6):926-930.

Kurz E, Davis D. Routine culture-based screening versus risk-based management for the prevention of early-onset group B streptococcus disease in the neonate: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(3):206-246.

Kwatra G, Adrian PV, Shiri T et al. Serotype-specific cell-mediated immunity associated with clearance of homotypic group B Streptococcus rectovaginal colonization in pregnant women. *J Infect Dis*. 2016;213(12):1923–1926.

Lachenauer CS, Kasper DL, Shimada J et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J Infect Dis*, 1999;179:1030-1033.

Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*, 2016;387(10018):587–603.

Le Doare K, Jarju S, Darboe S et al. Risk factors for Group B Streptococcus colonisation and disease in Gambian women and their infants. *J Infect*, 2016;72:283e294.

Lekala LM, Mavenyengwa RT, Moyo SR et al. Risk factors associated with group B streptococcus colonization and their effect on pregnancy outcome. *J Gynecol Obstet*, 2015;3(6):121-128.

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444(7),122:1022–1023.

Madhi SA, Cutland CL, Jose L et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2016; 16(8):923-934.

Madhi SA, Koen A, Cutland CL et al. Antibody kinetics and response to routine vaccinations in infants born to women who received an investigational trivalent group B *Streptococcus* polysaccharide CRM197-conjugate vaccine during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2017; 65(11):1897–904.

Madhi SA, Dangor Z. Prospects for preventing infant invasive GBS disease through maternal vaccination. *Vaccine*, 2017; 35:4457-4460.

Madhi SA. Group B Streptococcus (GBS) vaccine. *Int J Inf Dis*, 2018,73(suppl):31.

Mavenyengwa RT, Moyo SR, Nordbø SA. Streptococcus agalactiae colonization and correlation with HIV-1 and Hepatitis B seroprevalence in pregnant women in Zimbabwe. *Eur. J Obst Gyn Reprod Biol*, 2010; 150: 34-8.

Mavenyengwa RT, Afset JE, Schei B. Group B streptococcus colonization during pregnancy and maternal-fetal transmission in Zimbabwe. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010;89:2505.

McDonald HM, Chambers HM. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2000; 8:220–227.

McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2003;11:203–207.

Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol*, 2017;41(7):409–419.

Mereghetti L, Lanotte P, Rochoux A et al. Application of the French guidelines for preventing neonatal group B streptococcal disease in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2007;13:322-324.

Mitchell K, Brou L, Bhat G et al. Group B Streptococcus colonization and higher maternal IL-1 $\beta$  concentrations are associated with early term births. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013;26(1):56–61.

Mitima KT, Ntamako S, Birindwa AM, et al. Prevalence of colonization by Streptococcus agalactiae among pregnant women in Bukavu, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dev Ctries*, 2014;8: 1195-1200.

Mohamed SG. Prevalence of group B Streptococcus (GBS) Colonization in antenatal Women at Kenyatta National Hospital (KNH). University of Nairobi, 2009: pp22-24.

Motlova J, Strakova L, Urbaskova P et al. Vaginal and rectal carriage of Streptococcus agalactiae and susceptibility to antibiotics. *Indian J Med Res*, 2004;119:84-87.

Musleh J, Al Qahtani N. Group B streptococcus colonization among Saudi women during labor. *Saudi J Med Med Sci*. 2018; 6:18–22.

Nagano N, Nagano Y, Kimura K et al. Genetic heterogeneity in pbp genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008;52:4258–4267.

Nagano N, Nagano Y, Toyama M. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):849-56.

Namugongo A, Bazira J, Fajardot Y et al. Group B Streptococcus Colonization among Pregnant Women Attending Antenatal Care at Tertiary Hospital in Rural Southwestern Uganda. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Microbiology Volume 2016, Article ID 3816184: 1-7.

Nomura ML, Passini Jr, Olivier UM et al. Group B streptococcus maternal and neonatal colonisation in premature rupture of membranes and preterm labor. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009;31(8):397-403.

Ohlsson A, Shah VC. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub4>

Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2019 Feb;68(2):218-225.

Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;169:976-981.

Patten S, Vollman AR, Manning SD et al. Vaccination for Group B Streptococcus during pregnancy: Attitudes and concerns of women and health care providers. *Soc Sci Med*, 2006; 63:347–358.

Perez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor or maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol*, 2017; 66(4):54–460.

Pettersson KS. Perinatal infection with group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2007;12:193–197.

Phares CR, Lynfield R, Farley MM et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA*, 2008;299:2056–2065.

Piper JM, Georgiou S, Xenakis EM et al. Group B streptococcus infection rate unchanged by gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 1999; 93(2): 292-296.

Pritchard DG, Trent JO, Li X et al. Characterization of the active site of group B streptococcal hyaluronanlyase. *Proteins*, 2000;40:126–134.

Prośniewska M, Kalinka J, Bigos M et al. Ocena oporności paciorkowców hemolizujących grupy B na podstawie badań własnych. *Ginekol Pol*, 2014;85:688-694.

Prośniewska M, Kalinka J. Demograficzne i mikrobiologiczne czynniki ryzyka nosicielstwa *Streptococcus agalactiae* u kobiet ciężarnych. *Gin Pol Med Project*, 2014;1:16-24.

Prośniewska M., Bigos M. Problematyka negatywnych okołoporodowych wymazów w kierunku GBS u pacjentek z wcześniejszym dodatnim wynikiem testu przesiewowego. *Perinatol Neonatol Ginekol*, 2014; 7(1): 22-30.

Pruss A, Galant K, Giedrys-Kalemba S. Analysis of screening tests for *Streptococcus agalactiae* in pregnant women from the West Pomeranian region. *Ginekol Pol*, 2015;86:616-621.

Raimer K, O'Sullivan MJ. Influence of diabetes on group B Streptococcus colonization in the pregnant patient. *J Matern Fetal Med*,1997; 6(2): 120-123.

Ramos E, Gaudier FL, Hearing LR et al. Group B streptococcus colonization in pregnant diabetic women. *Obstet Gynecol*, 1997; 89(2): 257-260.

Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol*,1996;174(4):1354-1360.

Romanik M, Nowosielski K, Martirosian G, Poręba R, Sioma-Markowska U. Identification of pregnant women at risk of Streptococcus group B colonisation. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(3):308-12.

Saha SK, Ahmed ZB, Modak JK et al. Group B Streptococcus among Pregnant Woman and Newborns in Marzapur, Bangladesh: Colonisation, Vertical Transmission, and Serotype Distribution. *J Clin Microbiol*, 201755:2406-2412.

Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*, 2002;51:1-24.

Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013;31(4):20-26.

Serafin M, Prośniewska M, Kalinka J. Group B streptococci (GBS) prevalence in pregnant women in Łódź region: an obstetrical approach and neonatal complications. *Archives of Perinatal Medicine*, 2010, 16, 4: 194-197.

Shirazi M, Abbariki E, Hafizi A et al. The Prevalence of Group B Streptococcus Colonization in Iranian Pregnant Women and Its Subsequent Outcome. *Int J Fertil Steril*, 2014;7(4):267-270.



Slotved H, Dayie NTKD, Banini JAN et al. Carriage and serotype distribution of *Streptococcus agalactiae* in third trimester pregnancy in southern Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017;17:238.

Słomko Z, Drews K, Seremak - Mrozikiewicz A. Zakażenia wywołane przez paciorkowce W: Zakażenia Perinatalne tom I. Pod red. Słomko Z, Drews K. *Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej*, 2001:319-324.

Song JY, Lim JH, Lim S et al. Progress toward a group B streptococcal vaccine. *Hum Vaccin Immunother*, 2018;11:1-13.

Stapleton R D, Kahn J M, Evans L E, et al. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2005;106(06):1246–1252.

Strus M, Pawlik D, Brzychczy-Włoch M et al. Group B streptococcus (GBS) colonization of pregnant women and their children observed on obstetrical and neonatal wards of the University Hospital in Cracow, Poland. *J Med. Microbiol*, 2009; 58: 228-233.

Stupak A, Kwaśniewska A, Szesuk M i wsp. The colonization of women genital tract by *Streptococcus agalactiae*. *Arch Perinat Med*, 2010;16:48-50.

Surve MV, Anil A, Kamath KG, et al. Membrane Vesicles of Group B Streptococcus Disrupt Feto- Maternal Barrier Leading to Preterm Birth. *PLoS Pathog*, 2016;12(9): e1005816. doi:10.1371/journal.ppat.1005816.

Szwabowicz K, Panasiuk A. Carrier-state of group B streptococcus in pregnant women--performance standards. *Przegl Epidemiol*. 2012;66:33-8.

Szymankiewicz M. Zakażenia bakteryjne w neonatologii W: Zakażenia w położnictwie i ginekologii, tom 2. Pod red. Niemiec T. Via Medica, 2010:92-101.

Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, et al. Using vaginal GBS 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; 121:1263–1273.

Tsolia M, Psoma M, Gavrili S et al. Group B Streptococcus colonization of Greek pregnant woman and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect*, 2003;9:832-838.

Wald E.R., Bergman I., Taylor H.G., Chiponis D., Porter C., Kubek K. Long-term outcome of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*, 1986;77: 217–221.

Wolny K, Gołda - Matuszak E. Streptococcus agalactiae (GBS) – charakterystyka szczepów izolowanych z dróg rodnych kobiet w okresie rozrodczym. *Med Dośw Mikrobiol*, 2010;62:141-151.

Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Oostvogel PM, et al. Prevalence of colonisation with group B Streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006;124:178–183.

Vanderhoeven JP, Bierle CJ, Kapur P et al. Group B Streptococcal Infection of the Choriondecidua Induces Dysfunction of the Cytokeratin Network in Amniotic Epithelium: A Pathway to Membrane Weakening<sup>1</sup>. *PLoS Pathogens*, 2014;10(3): e1003920.

Verani JR, McGee L and Schrag SJ CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease - Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010;59:1-36.

Wang X, Song Y, Ma L et al. Group B streptococcus detection in China: comparison of different screening methods and different sampling sites. *JMID*, 2016;6:179-183.

Yadeta, TA, Worku, A, Egata, G. et al. Maternal group B Streptococcus recto vaginal colonization increases the odds of stillbirth: evidence from Eastern Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018; 18: 410.

Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SN. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Braz J Infect Dis*, 2006; 10(4):242-246.

Zwart S, Ruijs GJ, Sachs AP, et al. Beta-haemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis*, 2000; 32(4): 377–384.

**WNIOSEK O WYRAŻENIE OPINII O PROJEKCIE EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO / BADAŃ  
NAUKOWYCH DO KOMISJI BIOETYCZNEJ PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM  
IM. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

1. Data złożenia wniosku 27.12.2016
2. Kierownik samodzielnej jednostki organizacyjnej Prof. dr hab. n. med. Iwona Mozer-Lisewska
3. Nazwa i adres jednostki, w której będzie prowadzone badanie Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań; Szpital Średzki Sp. z o.o., ul Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wlkp.
4. Kierownik /kierownicy/ tematu badawczego/ promotor /imię, nazwisko, tytuł naukowy, specjalizacja dr hab. n. med. Agnieszka Adamek, choroby zakaźne
5. Nazwisko badacza / głównego wykonawcy badań, tytuł naukowy/ dr hab n. med. Agnieszka Adamek
6. Członkowie zespołu badawczego /imiona, nazwiska, tytuły naukowe, specjalizacja, stanowiska służbowe/ lek. Anna Grętkiewicz-Tomczyk, ginekologia i położnictwo, starszy asystent
7. Temat badań: Analiza epidemiologiczna nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet ciężarnych i jego skutków klinicznych u noworodków
8. Rodzaj programu badawczego badania retrospektywne obejmujące analizę dokumentacji medycznej chorych
9. Informacja o badaniach oraz wykaz dokumentów załączonych do wniosku:
  - a) założenia badań, metody, opis grupy badanej (wiek, płeć, stan zdrowia, liczebność grupy);
  - b) przewidywany okres prowadzenia badań;
  - c) zasady ubezpieczania pacjentów,
  - d) wzór ogłoszenia o naborze do badań, jeżeli dotyczy;
  - e) formularz informacji dla pacjenta/ochotnika (odrębny dla badań genetycznych);
  - f) formularz świadomej zgody pacjenta/ochotnika lub jego przedstawiciela ustawowego (odrębny dla badań genetycznych).
10. Dane kontaktowe do przedstawiciela zespołu badawczego (e-mail/ telefon): .Agnieszka Adamek; tel. 692641618; email: agnieszkaadamek@ump.edu.pl

Kierownik samodzielnej  
jednostki organizacyjnej

*Iwona Mozer-Lisewska*

Kierownik tematu

*Adamek*

Główny badacz

*Anna Grętkiewicz-Tomczyk*

Dyrektor Szpitala  
Prezes Zarządu  
Szpital Średzki Sp. z o.o.  
Środa Wielkopolska  
*Filip Waligóra*

**BADANIE NIE NOSI CECH  
EKSPERYMENTU  
MEDYCZNEGO**

PRZEWODNICZĄCY  
KOMISJI BIOETYCZNEJ

*Iwona Mozer-Lisewska*  
prof. dr hab. med. Paweł Ciecicki

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
przy  
UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
61-701 Po: nał, ul. Fredry 10  
tel. 61 854 62 51, fax 61 854 61 07

2016 -12- 28

*Makowski*