

INSTYTUT CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI W ŁODZI

Anna Zmelonek-Znamirowska

**Znaczenie kolonizacji ciężarnych paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B w kontekście stanu poporodowego oraz ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków.
Badanie własne przeprowadzone wśród kobiet rodzących
w latach 2019-2022 w Klinice Położnictwa i Ginekologii
Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach**

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Grzegorz Świercz

ŁÓDŹ 2024

*Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania
Panu dr hab. n. med. Piotrowi Kaczmarkowi
za poświęcony czas, konstruktywną krytykę
oraz doświadczenie na rzecz promowania mojej pracy
doktorskiej.*

*Chciałabym również podziękować
Kierownikowi Kliniki i Położnictwa WSZZ
Panu dr n.med. Grzegorzowi Świerczowi za cenne wskazówki,
trafne spostrzeżenia, poświęcony czas oraz wsparcie
w realizacji pomysłów.*

*Dziękuję z całego serca całej mojej Rodzinie za cierpliwość,
wsparcie oraz wiarę w możliwość napisania tej pracy.*

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów.....	10
1. Wstęp.....	16
2. Charakterystyka Streptococcus agalactiae typu B.....	18
2.1. Ogólna charakterystyka Streptococcus agalactiae.....	18
2.2. Biologia i czynniki wirulencji.....	18
2.2.1. Podwójny tryb życia Streptococcus agalactiae.....	18
2.2.2. Czynniki zjadliwości.....	20
2.2.3. Klasyfikacja serologiczna Streptococcus agalactiae.....	25
3. Mechanizmy gospodarza ograniczające inwazyjność GBS.....	27
3.1. Interakcje gospodarz-patogen w patogenezie zakażeń. Znaczenie mechanizmów obronnych i barier tkankowych.....	27
4. Epidemiologia.....	29
4.1. Wskaźniki kolonizacji Streptococcus agalactiae ciężarnych.....	29
4.2. Chorobowość i śmiertelność noworodków związana z paciorkowcem z grupy B.....	29
4.3. Czynniki ryzyka kolonizacji ciężarnych.....	31
4.4. Czynniki ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego u noworodków.....	32
4.5. Drogi transmisji.....	33
4.6. Zakażenie Streptococcus agalactiae w ciąży i u noworodków.....	34
5. Diagnostyka.....	37
5.1. Wyzwania i kontrowersje dotyczące badań przesiewowych u ciężarnych w kierunku Streptococcus agalactiae. Aktualne stanowisko i światowe	

zróżnicowanie praktyk medycznych.....	37
5.2. Techniki pobierania materiału podczas powszechnego badania przesiewowego.....	39
5.3. Przejściowa kolonizacja <i>Streptococcus agalactiae</i>	40
5.4. Kluczowe czynniki ryzyka w diagnostyce GBS u ciężarnych.....	41
5.5. Nowoczesne metody testowania i ich znaczenie w okresie okołoporodowym....	41
5.6. Bezobjawowa bakteriuria.....	42
5.7. Znaczenie diagnostyki dla dalszego przebiegu ciąży i możliwości postępowania.....	43
6. Profilaktyka.....	44
6.1. Zastosowanie i skuteczność profilaktyki antybiotykowej.....	44
6.2. Kryteria i procedury profilaktyki antybiotykowej.....	44
6.3. Rodzaj antybiotyków w profilaktyce śródporodowej.....	45
6.3.1. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii według Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.....	48
6.4. Skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zmniejszaniu inwazyjnej choroby GBS u noworodków.....	49
6.5. Procedury związane z porodem u pacjentek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B.....	49
6.6. Powikłania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej.....	51
6.6.1. Wzrost lekooporności.....	51
6.6.2. Zaburzenia mikrobioty jelitowej noworodka.....	52
7. Znaczenie mikrobiomu.....	54

8. Metody alternatywne	56
8.1. Terapia mikrobiologiczna w profilaktyce i leczeniu. Probiotyki, terapia fagowa i przeszczep mikrobiomu pochwowego	56
8.2. Wpływ chlorku dequalinium na profilaktykę zakażenia w okresie okołoporodowym	57
8.3. Potencjał terapeutyczny czosnku w zwalczaniu infekcji GBS	57
8.4. Rodzaj szczepionek przeciwko Streptococcus agalactiae. Wyzwania i perspektywy	58
9. Postępowanie z noworodkiem	63
9.1. Wyzwania w leczeniu i opiece zdrowotnej nad noworodkiem	63
9.2. Schematy postępowania z noworodkiem	63
9.3. Ocena stanu poporodowego noworodka. Skala Apgar i gazometria krwi pępowinowej jako narzędzia diagnostyczne	65
9.4. Rozpoznanie sepsy o wczesnym początku u noworodków. Wyzwania i predyktory infekcji	66
10. Cel pracy	69
11. Materiał i metodyka	70
11.1. Kryteria włączenia i wyłączenia	70
11.2. Organizacja badania	70
11.3. Problemy badawcze	71
11.3.1. Pytania badawcze	71
11.3.2. Hipotezy	71
11.4. Opis zastosowanych metod statystycznych	74

12. Wyniki.....	75
12.1. Charakterystyka grupy badanej.....	75
12.2. Charakterystyka grup z podziałem na wynik GBS i porównanie grup ze względu na parametry.....	75
12.2.1. Potencjalne zmienne zakłócające.....	75
12.2.1.1. Wskazania do cięcia cesarskiego i jego planowość.....	79
12.2.2. Zmienne podane w celach pracy.....	81
12.2.2.1. Postępowanie w cukrzycy.....	84
12.2.2.2. Czas wystąpienia pPROM.....	85
12.2.2.3. Czas od PROM do porodu.....	86
12.2.2.4. Wskazania do preindukcji porodu.....	86
12.2.2.5. Zastosowanie próżniociągu (vaccum extractorium).....	88
12.2.3. Zmienne zależne od modelowania, opisujące stan poporodowy.....	88
12.2.3.1. Punktacja w skali APGAR.....	89
12.2.3.2. Wartość pH z krwi pępowinowej.....	90
12.2.3.3. Poporodowe zaburzenia oddychania u noworodków.....	91
12.2.3.4. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka.....	91
12.2.3.5. Długość pobytu noworodka w szpitalu.....	92
12.2.4. Zmienne zależne od modelowania, opisujące zakażenia u noworodków.....	93
12.2.4.1. Wrodzone zakażenia noworodka.....	93
12.2.4.2. Rodzaje zakażeń wrodzonych u noworodków.....	94
12.2.4.3. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji.....	95

12.2.4.4. Zastosowanie antybiotyków u noworodków.....	96
12.3. Wpływ rodzaju zastosowanej profilaktyki w grupie ciężarnych skolonizowanych GBS na stan noworodka po porodzie oraz ryzyko jego zakażenia.....	96
12.3.1. Punktacja w skali Apgar.....	97
12.3.2. Wartość pH z krwi pępowinowej.....	98
12.3.3. Wrodzone zakażenia u noworodka.....	98
12.3.4. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji.....	99
12.3.5. Zastosowanie antybiotyków u noworodków.....	100
12.3.6. Zaburzenia oddychania.....	100
12.3.7. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka.....	101
12.3.8. Długość pobytu noworodka w szpitalu.....	102
12.4. Wpływ rodzaju zastosowanego antybiotyku w grupie ciężarnych skolonizowanych GBS na stan noworodka po porodzie oraz ryzyko jego zakażenia.....	102
12.4.1. Punktacja w skali Apgar.....	103
12.4.2. Wartość pH z krwi pępowinowej.....	103
12.4.3. Wrodzone zakażenia u noworodka.....	103
12.4.4. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji.....	104
12.4.5. Zastosowanie antybiotyków u noworodków.....	104
12.4.6. Zaburzenia oddychania.....	105
12.4.7. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka.....	105

12.4.8. Długość pobytu noworodka w szpitalu.....	105
13. Dyskusja	106
14. Wnioski	122
15. Streszczenie	123
16. Summary	125
17. Piśmiennictwo	127
18. Wykaz tabel	146
19. Wykaz rycin	149

Wykaz skrótów

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i> - Amerykańska Akademia Pediatrii
Alp	<i>Alpha-like proteins</i> - białka alfa-podobne
ASB	<i>Asymptomatic Bacteriuria</i> - bezobjawowa bakteriuria
BE	<i>Base Excess</i> - nadmiar zasad
BibA	<i>Bacterial Immunoglobulin-binding Adhesin A</i> - bakteryjna adhezyna wiążąca immunoglobuliny typu A
BMI	<i>Body Mass Index</i> - indeks masy ciała
Bp-2a	<i>GBS pilus subunit 2a</i> - podjednostka 2a pilusa GBS
BV	<i>Bacterial Vaginosis</i> - bakteryjne zakażenia pochwy
CAMP	<i>Cyclic AMP (adenozyno-3',5'-monofosforan) receptor protein</i> - białko receptorowe cyklicznego AMP (proteina receptora cyklicznego AMP)
CBC	<i>Complete Blood Count</i> - pełna morfologia krwi
CC	<i>Clonal Complex</i> - kompleks klonalny
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> - Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centra Kontroli i Prewencji Chorób
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> - choroba koronawirusowa 2019
COFN	<i>Committee on Fetal and Neonatal Care</i> - Komitet ds. Płodu i Noworodka
CPS	<i>Capsular Polysaccharide</i> - polisacharyd otoczkowy
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> - analizę klastrowanych regularnie rozmieszczonych krótkich powtórzeń palindromicznych

CRP	<i>C- reactiv protein</i> - białko C-reaktywne
CTB	<i>Cytotrophoblasts</i> – cytotrofoblasty
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> - kwas deoksyrybonukleinowy
DQC	chlorek dequalinium
DSC	<i>Decidual Stromal Cell</i> - komórki zrębu decydualnego
ECM	<i>Extracellular Matrix</i> - macierz zewnątrzkomórkowa
EMT	<i>Epithelial-to-Mesenchymal Transition</i> - przejście nabłonkowo-mezenchymalne
EOD	<i>Early-Onset Disease</i> - choroba o wczesnym początku
EOGBS	<i>Early-Onset Group B Streptococcal Disease</i> - choroba wywołana przez paciorkowca grupy B (GBS) z wczesnym początkiem
EOGBSi	<i>Early-Onset Group B Streptococcal Infection</i> - wczesna infekcja paciorkowcem z grupy B
EONS	<i>Early-Onset Neonatal Sepsis</i> - wczesne sepsa u noworodków
EOS	<i>Early Onset Sepsis</i> - sepsa o wczesnym początku
Fbs	<i>Fibrinogen Binding Proteins</i> - białka wiążące fibrynogen
FbsA	<i>Fibrinogen Binding Proteins A</i> - białka A wiążące fibrynogen
FbsB	<i>Fibrinogen Binding Proteins B</i> - białka B wiążące fibrynogen
FbsC	<i>Fibrinogen Binding Proteins C</i> - białka C wiążące fibrynogen
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i> - zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu
GDMG1	<i>Gestational Diabetes Mellitus Group 1</i> - cukrzyca ciążowa typu 1
GDMG2	<i>Gestational Diabetes Mellitus Group 2</i> - cukrzyca ciążowa typu 2
GBS	<i>Group B Streptococcus</i> - paciorkowiec grupy B

HA	<i>Hyaluronic Acid</i> - kwas hialuronowy
HRP	<i>High Risk Pregnancy</i> - ciąża wysokiego ryzyka
HvgA	<i>Hyperadhesive Virulence Gene A</i> - gen kodujący hiperzjadliwą adhezynę
HylB	<i>Hyaluronate lyase protein B</i> - enzym hydrolizujący kwas hialuronowy
IAP	<i>Intrapartum Antibiotic Prophylaxis</i> - śródporodowa profilaktyka antybiotykowa
Ig	<i>Immunoglobulin</i> - immunoglobulina
iGBS	<i>invasive Group B Streptococcus</i> - inwazyjna choroba wywołana przez paciorkowca z grupy B
IL-6	<i>Interleukin-6</i> - interleukina 6
IL-8	<i>Interleukin-8</i> - interleukina 8
IL-1β	<i>Interleukin-1 beta</i> - interleukina- 1 beta
IVIG	<i>Intravenous Immunoglobulin</i> - dożylna immunoglobulina
LGA	<i>Large for Gestational Age</i> - płód duży do wieku ciążowego
Lmb	<i>Laminin-binding protein</i> - białko wiążące lamininę
LOD	<i>Late-Onset Disease</i> - choroba o późnym początku
LOGBS	<i>Late-Onset Group B Streptococcal Disease</i> - choroba wywołana przez paciorkowca grupy B (GBS) o późnym początku
LOS	<i>Late Onset Sepsis</i> - sepsa o późnym początku
LZO	lotne związki organiczne
MLSB	<i>Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B</i> - grupa antybiotyków, która obejmuje makrolidy, linkozamidy i streptograminę B
MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i> - wielogenowe typowanie sekwencji
MLVA	<i>Multilocus Variable Number Tandem Repeat Analysis</i> - analiza wielogenowych

zmiennych regionów powtórzeń tandemowych

NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i> - test amplifikacji kwasów nukleinowych
NEC	<i>Necrotizing Enterocolitis</i> - martwicze zapalenie jelit
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> - Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Doskonalej
NPV	<i>Negative Predictive Value</i> - ujemna wartość predykcyjna
NSC	<i>National Security Council</i> - Krajowego Komitetu ds. Kontroli Przesiewowej
NT	Nadciśnienie Tętnicze
PBP	<i>Penicillin-Binding Protein</i> - białko wiążące penicylinę
PbsP	<i>Plasminogen-binding surface protein</i> - białko wiążące plazminogen
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PDVAC	<i>Product Development for Vaccines Advisory Committee</i> - Komitet Doradczy ds. Rozwoju Produktu dla Szczepionek
PilA	<i>Pilus Assembly Protein A</i> - adhezyna odpowiedzialna za stabilizację pilusa
PilB	<i>Pilus Assembly Protein B</i> - białko B szkieletowe trzonu pilusa
PilC	<i>Pilus Assembly Protein C</i> - białko podstawy pilusa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POGBS	<i>Prenatal-Onset- Group B Streptococcal Disease</i> - prenatalna choroba wywołana przez paciorkowca z grupy B
PPV	<i>Positive Predictive Value</i> - dodatnia wartość predykcyjna
PRGBS	<i>Penicillin-Resistant Group B Streptococcus</i> - szczepy paciorkowców grupy B o obniżonej wrażliwości na penicylinę
pPROM	<i>premature Prelabor Rupture Of Membranes</i> - przedwczesne przerwania ciągłości błon płodowych

PROM	<i>Prelabor Rupture Of Membranes</i> - przedporodowe przerwanie ciągłości błon Płodowych
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTB	<i>Preterm Birth</i> - poród przedwczesny
RANZCOG	<i>The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> - Królewskie Australijskie i Nowozelandzkie Kolegium Położników i Ginekologów
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> - Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów
Rib	<i>RNA-binding protein</i> - białko wiążące kwas rybonukleinowy
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą
ScpB	<i>Streptococcal C5a Peptidase B</i> - peptydaza paciorkowcowa C5a typu B
SfbA	<i>Streptococcal fibronectin-binding protein A</i> - białko wiążące fibronektynę
SGA	<i>Small for Gestational Age</i> - płód mały do wieku ciążowego
Sia	<i>Sialic acid</i> - kwas sjałowy
Sip	<i>Surface Immunoglobulin Protein</i> - białko immunoglobuliny powierzchniowej
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> - zespół uogólnionej reakcji zapalnej
SRC	<i>Standardized Risk Coefficient</i> - kalkulatora ryzyka sepsy
Srr-1	<i>Serine-rich repeat protein-1</i> – białko-1 bogate w serynę
Srr-2	<i>Serine-rich repeat protein-2</i> – białko-2 bogate w serynę
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i> - receptory toll-podobne
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> - czynnik martwicy nowotworów alfa

UCBG	<i>Umbilical Cord Blood Gas</i> - gazometria krwi pępowinowej
WHO	<i>World Health Organisation</i> - Światowa Organizacja Zdrowia
ZZO	Zespół Zaburzeń Oddychania

1. Wstęp

Streptococcus agalactiae, zaliczany do paciorkowców z grupy B (GBS- *Group B Streptococcus*) jest gram-dodatnią bakterią β -hemolityczną, pierwotnie wyróżnioną od innych paciorkowców przez Rebecę Lancefield w 1930 roku. Po raz pierwszy została ona wyizolowana z mleka krów cierpiących na zapalenie wymienia. Lancefield opisała kolonizację GBS dróg rodnych u bezobjawowych kobiet, jednak patogeniczność u ludzi została dokładniej opisana dopiero w 1938 roku, gdy opublikowano doniesienia o przypadkach śmiertelnych infekcji poporodowych [1,2,4,116].

Paciorkowiec z grupy B jest gram-dodatnim mikroorganizmem komensalnym ludzkiego przewodu pokarmowego. Kolonizacja pochwy występuje przejściowo u 18% kobiet w ciąży na całym świecie. Częstość występowania GBS w populacji ciężarnych różni się w zależności od regionu. Wskaźniki kolonizacji wahają się od 11% w niektórych częściach Azji do ponad 30% na Karaibach [3,4,40].

Bakterie, o charakterze oportunistycznym, rzadko powodują chorobę u zdrowych dorosłych. *Streptococcus agalactiae* może stanowić poważne zagrożenie dla osób z deficytami układu odpornościowego, takich jak osoby starsze, osoby z chorobami przewlekłymi oraz noworodki [9,41]. Inwazyjna choroba GBS (iGBS) była rzadko identyfikowana u ludzi aż do lat 60. XX wieku, kiedy to zaczęto raportować coraz więcej przypadków inwazyjnych zakażeń u dorosłych i noworodków [2]. W 1970 roku *Streptococcus* grupy B został uznany za główną bakteryjną przyczynę wczesnej sepsy okołoporodowej (EOS). Zakażenie GBS stanowi około 45% wszystkich przypadków potwierdzonego mikrobiologicznie EOS wśród niemowląt urodzonych w terminie i około 25% wszystkich przypadków EOS, występujących wśród niemowląt z bardzo niską masą urodzeniową [3,11]. Choroba paciorkowcowa o wczesnym początku (EOGBS) występuje głównie klinicznie w momencie lub krótko po urodzeniu. Większość niemowląt staje się objawowa od 12 do 24 godzin od porodu [14].

Kolonizacja maczyna szczepami paciorkowca z grupy B zwiększa także ryzyko porodu przedwczesnego oraz następowych powikłań u noworodka charakterystycznych dla wcześniactwa (np. dysplazja oskrzelowo-płucna) [8].

Główne źródło wertykalnej transmisji tego patogenu na noworodka stanowi zdolność GBS do przejściowej kolonizacji pochwy. Przeniesienie może nastąpić w trakcie porodu lub wcześniej drogą wstępującą z pochwy do macicy lub w pewnych

przypadkach przez inwazję nienaruszonych błon płodowych [1,3,4,40]. Ryzyko transmisji pionowej w obecności kolonizacji matczynej wynosi około 40-60%. Spośród skolonizowanych noworodków około 1-2% rozwinię EOGBS, która jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności noworodków. 30–40% przypadków choroby paciorkowcowej o wczesnym początku może mieć czynniki ryzyka obecne podczas lub przed porodem [4]. Jednym z takich czynników jest bakteriuria *Streptococcus* z grupy B występująca u około 2% kobiet w ciąży, świadcząca o ryzyku kolonizacji odbytniczo-pochwowej GBS podczas porodu [2,4,50].

Chociaż większość zakażeń paciorkowcem typu B jest wykrywana podczas porodu, kobiety w okresie poporodowym są również narażone na zwiększone ryzyko iGBS, nawet przy braku innych warunków predysponujących [2,8]. Na całym świecie częstość występowania ogólnoustrojowej inwazyjnej choroby paciorkowcowej u kobiet w ciąży szacuje się na 0,38 przypadków na 1000 ciąż, a śmiertelność wynosi 0,2% [2].

Skuteczna diagnostyka, profilaktyka i leczenie są kluczowe dla zminimalizowania ryzyka powikłań związanych z GBS podczas ciąży i porodu. Zrozumienie mechanizmów zakażenia oraz wpływu paciorkowca z grupy B na organizm matki i noworodka staje się kluczowe dla skutecznej prewencji i leczenia. W kontekście ciąży, istnieje znaczący nacisk na badanie przesiewowe oraz identyfikację kobiet skolonizowanych GBS w celu podjęcia odpowiednich środków profilaktycznych podczas porodu [40].

Celem niniejszej pracy jest dogłębna analiza wpływu kolonizacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz dróg rodnych kobiet ciężarnych przez *Streptococcus agalactiae* na ocenę stanu pourodzeniowego noworodków oraz ocena ryzyka wczesnego zakażenia noworodków przez te bakterie. W pracy skupiono się na zidentyfikowaniu czynników ryzyka związanych z kolonizacją u kobiet ciężarnych oraz ocenie wpływu obecności paciorkowca z grupy B na wyniki neonatologiczne. Dodatkowo, praca ma na celu ocenę skuteczności obecnie stosowanych metod profilaktycznych w redukcji ryzyka transmisji pionowej bakterii oraz minimalizacji negatywnych skutków zakażenia noworodka. W ramach analizy wzięto również pod uwagę nowe kierunki badań oraz potencjalne strategie zapobiegania transmisji *Streptococcus agalactiae*, mające na celu zwiększenie bezpieczeństwa porodów i poprawę opieki nad noworodkami.

2. Charakterystyka *Streptococcus agalactiae*

2.1. Ogólna charakterystyka *Streptococcus agalactiae*

Bakterie z rodzaju *Streptococcus agalactiae* typu B są Gram-dodatnimi, katalazoujemnymi, fakultatywnie beztlenowymi ziarniakami o koloniach ułożonych w łańcuchy. Ze względu na charakterystyczny układ zaliczane są do paciorkowców. Do ziarniaków należą również paciorkowiec grupy A (*Streptococcus pyogenes*) oraz pneumokoki [8,37,116,124].

Klasyfikacja paciorkowców opiera się głównie na ocenie ich zdolności hemolitycznych. Paciorkowce grupy A i B są wiodącymi patogenami posiadających zdolność β -hemolizy i powodujące różne zespoły kliniczne. Bakterie wykazujące β -hemolizę są pogrupowane według antygenów węglowodanowych wyekstrahowanych z ich ścian komórkowych [15,94,116].

Kolonie paciorkowców ułożone są w krótkie lub długie łańcuchy- od pojedynczej pary do ciągłych łańcuchów ponad 30 komórek, w zależności od gatunku i warunków wzrostu [137]. Genom GBS o długości 2,2 Mbp ma ponad 2 100 przewidywanych regionów kodujących [17].

Bakterie wykazują aktywność metaboliczną, uczestniczą w fermentacji glukozy do kwasu mlekowego. Są nieruchliwe, nie tworzą zarodników. Niektóre tworzą kapsuły złożone z kompleksów polisacharydowych lub reszt kwasu sjałowego. W przeciwieństwie do gronkowców są katalazoujemne [137].

Paciorkowce najlepiej rosną w warunkach tlenowych lub beztlenowych (fakultatywnych) w pożywkach wzbogaconych [47,116,124]. Preferowanym podłożem jest agar z krwią owczą, ponieważ spełnia wymagania dotyczące wzrostu, co umożliwia obserwację wzorców hemolizy [137].

2.2. Biologia i czynniki wirulencji

2.2.1. Podwójny tryb życia *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae wykazuje zdolność do prowadzenia podwójnego trybu życia jako bezobjawowy kolonizator oraz zjadliwy patogen. Większość osób skolonizowanych GBS nie doświadcza inwazyjnej choroby paciorkowcowej. Paciorkowiec z grupy B kolonizuje powierzchnie błony śluzowej przewodu

pokarmowego i pochwy, utrzymując się jako bakteria komensalna mikrobioty. Obecność *S. agalactiae* stanowi często pierwszy kluczowy etap w rozwoju endogennych zakażeń. Pomimo postępów w badaniach przesiewowych oraz profilaktyki antybiotykowej, globalne obciążenie chorobą GBS pozostaje nadal znaczące [1,47,77,106].

Pochwa jest uważana za główny rezerwuuar bakterii, a jej kolonizacja u kobiet w ciąży stanowi poważne zagrożenie dla noworodków [1,106]. Zrozumienie mechanizmów kolonizacji błony śluzowej oraz fazy życia patogenów na poziomie molekularnym jest kluczowe w kontroli iGBS. Ścisłe systemy regulacyjne, pozwalające unikać odpowiedzi immunologicznej gospodarza, odgrywają istotną rolę w długoterminowej kolonizacji i przetrwaniu bakterii. Skomplikowany rozwój choroby paciorkowcowej grupy B wymaga właściwej kombinacji czynników związanych z patogenem i gospodarzem. Interakcja paciorkowca z komórkami nabłonka pochwy stanowi istotny aspekt związany z czynnikami wirulencji [1,106].

Czynniki warunkujące przejście GBS z fazy komensalnej do patogennej pochodzą zarówno od samej bakterii, jak i od gospodarza. Wiele z tych samych strategii, których paciorkowiec używa do przetrwania w dolnych drogach rodnych, umożliwia mu inwazję innych obszarów [47]. Szczepy GBS niektórych kompleksów klonalnych mają większy potencjał wywoływania chorób inwazyjnych, podczas gdy inne zawierają głównie szczepy kolonizujące. Kolonizacja i przetrwanie w różnych niszach zależy od zdolności przylegania *Streptococcus agalactiae* do komórek i tkanek gospodarza [1]. Mimo identyfikacji kilku mechanizmów obronnych przed GBS, ich skuteczność może różnić się między osobami i możliwe, że nie są one wystarczające do powstrzymania paciorkowca z grupy B lub wręcz mogą być wykorzystywane przez patogen do rozprzestrzeniania się. Mimo licznych badań prowadzonych w ostatnich latach, nasza wiedza o podwójnym stylu życia *S. agalactiae* jako komensala i patogenu jest nadal niekompletna. Konieczne są bardziej precyzyjne badania, które odsłonią molekularne podstawy systemów przekazu sygnału, bakteryjnych produktów oraz odpowiedzi gospodarza na GBS, aby opracować nowe strategie terapeutyczne pozwalające zablokować działanie *Streptococcus agalactiae*. Wprowadzenie nowych, strategicznie zorientowanych metod zapobiegania kolonizacji i infekcjom związanych z paciorkowcem stanowi pilny priorytet i wymaga dogłębnego zrozumienia dynamiki stanów komensalnych i inwazyjnych tego patogenu [47,74].

2.2.2. Czynniki zjadliwości

Grupa B paciorkowca posiada szereg czynników wirulencji, które umożliwiają mu przyleganie do komórek gospodarza, unikanie jego mechanizmów odporności oraz prowadzą do rozwoju inwazyjnej choroby GBS. Do powstania zakażenia i nasilenia choroby u noworodków przyczynia się ponad dwadzieścia różnych czynników wirulencji, do których zaliczane są przede wszystkim białka adhezyjne, hemolizyny, proteazy, cytotoksyny oraz białka kapsularne [26,106,120].

Pierwszym etapem kolonizacji pochwy przez paciorkowca jest adhezja do komórek nabłonkowych z wykorzystaniem białek adhezyjnych. Zdolność kolonizacji, trwałość, przenoszenie oraz penetracja barier gospodarza przez GBS w dużej mierze zależą od ich adhezji do komórek gospodarza oraz białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Różne czynniki adhezji umożliwiają bakterii zakotwiczenie się do białek ECM, zwiększając jej zdolność do pokonywania bariery nabłonkowej gospodarza oraz rozprzestrzeniania się do innych tkanek. Do czynników adhezji należą białka wiążące fibrynogen (Fbs), białka bogate w reszty serynowe Srr1 i Srr2, hiperzjadliwa adhezyna GBS (HvgA), białko wiążące lamininę (Lmb), pili, białko powierzchniowe wiążące plazminogen (PbsP), białko wiążące fibronektynę (SfbA) i immunogenna adhezyna bakteryjna (BibA). Niektóre adhezyny wykazują dodatkowe funkcje, takie jak inwazja komórkowa i unikanie odporności [1,8]. Wysoce zjadliwe linie klonalne GBS, poprzez ewolucję adhezyn związanych z powierzchnią, osiągnęły zwiększoną zdolność wiązania ze składnikami komórkowymi gospodarza niż mniej patogenne szczepy [8].

Istotnymi adhezynami są białka FbsA, FbsB i FbsC należące do rodziny białek wiążących fibrynogen. Przylegają one do ludzkich komórek nabłonka, promując kolonizację pochwy. FbsA i FbsB najczęściej są wykrywane u zakażonych kobiet w ciąży. Gen FbsB koduje białko adhezyjne fibrynogenu, które chroni bakterie przed opsonizacją oraz β -hemolizynę- toksynę związaną z uszkodzeniem tkanek i inwazją nabłonkową GBS. FbsC wykazuje również kluczowe znaczenie w tworzeniu biofilmu, co może ułatwiać kolonizację przez interakcję z innymi mikroorganizmami przewodu pokarmowego i dróg rodnych. Izolaty paciorkowca typu B o zwiększonych tendencjach inwazyjnych wykazują silniejsze powinowactwo do fibrynogenu w porównaniu z izolatami kolonizującymi [1,8,106].

Główne adhezyny zaangażowane w interakcje GBS z komórkami gospodarza to białka Srr1 i Srr2. Szczepy *Streptococcus agalactiae* mogą wykazywać ekspresję jednego z tych białek. Większość klinicznych szczepów bakterii wykazuje ekspresję Srr1, której aktywność związana jest z fibrynogenem i keratyną, wspierając adhezję do nabłonka pochwy i szyjki macicy. Srr2 głównie obecny jest w szczepach kompleksu klonalnego CC-17.

Dzięki preferencyjnemu wiązaniu fibrynogenu szczep CC-17 uzyskuje przewagę w kolonizacji pochwy oraz inwazji komórek nabłonkowych i śródbłonkowych. Dodatkowo, wiązanie Srr2 z plazminą jest potencjalnym mechanizmem umożliwiającym wykorzystanie szczepom CC-17 mechanizmów krzepnięcia gospodarza do rozprzestrzeniania się do narządów obwodowych [8,106].

Białko powierzchniowe wiążące plazminogen jest białkiem adhezyjnym związanym z powierzchnią bakterii. Jego główną funkcją jest wiązanie plazminogenu, związku prekursorowego dla plazminy, która jest enzymem proteolitycznym. Wiązanie plazminogenu może mieć znaczenie dla zdolności paciorkowca do kolonizacji, inwazji oraz unikania reakcji odpornościowych gospodarza. Promuje inwazję ludzkich komórek pochwy i szyjki macicy, komórek śródbłonka mikronaczyniowego mózgu i astrocytów. Dodatkowo białko powierzchniowe wiążące plazminogen umożliwia bakterii *Streptococcus agalactiae* wiązanie ludzkiej witronektyny, która jest glikoproteiną obecną w ECM. Odpowiada ona między innymi za adhezję komórek oraz za ich możliwość migracji [6,8].

Ważną rolę w adhezji pełni zakotwiczona w ścianie komórkowej immunogenna adhezyna bakteryjna, która bierze udział w wiązaniu paciorkowca z komórkami nabłonkowymi. BibA wspomaga przeżycie GBS we krwi ludzkiej poprzez zakłócanie klasycznego szlaku dopełniacza, wiążąc składnik C4 układu i wykazując w tym mechanizmie aktywność antyfagocytarną. Adhezyna BibA zdaje się być kluczowym czynnikiem wirulencji GBS, wspomagając kolonizację i adhezję do komórek gospodarza oraz zapewniając odporność przeciwko fagocytozie [1].

Wyłącznie w szczepach CC-17 o wysokiej zjadliwości kodowana jest związana z powierzchnią hiperzjadliwa adhezyna GBS-HvgA. Chociaż dokładny ligand dla HvgA nie został jeszcze odkryty, jego ekspresja zwiększa adhezję do komórek nabłonka jelitowego oraz śródbłonka naczyń bariery krew-mózg [8,106].

Kolejną ważną adhezyną jest białko wiążące lamininę, które ułatwia przyłączenie GBS do ludzkiej lamininy, głównego składnika błony podstawnej w tkankach ludzkiego organizmu [1,106]. Obecność Lmb w niemal wszystkich izolatach *S. agalactiae* sugeruje, że ten czynnik jest istotny dla procesu kolonizacji u ludzi [106,120].

Istotnym czynnikiem zwiększającym patogenność paciorkowca z grupy B są także pilusy, które zakotwiczone są w ścianie komórkowej. Wystają one z powierzchni bakterii i składają się z trzech białek stanowiących podjednostki strukturalne. Jednym z białek związanych z pilusem jest białko szkieletowe trzonu pilusa (PilB). Pełni ono rolę w biosyntezie pili na powierzchni komórki bakteryjnej. Końcówkę pilusa buduje białko PilA-adhezyna odpowiedzialna za stabilizację jego struktury. Kluczową rolę w procesie adhezji patogenu do komórek gospodarza odgrywa białko PilC- białko podstawy pilusa. Badania ukierunkowanej mutagenety ujawniły różnorodne role poszczególnych składników pili w procesach kolonizacji i zjadliwości. Brak PilA zmniejsza zdolność przylegania do komórek nabłonka pochwy i szyjki macicy, podczas gdy brak PilB obniża zdolność tworzenia biofilmów, a także obniża odporność na makrofagi i neutrofile. Pilus został zidentyfikowany jako istotny czynnik zwiększający patogenność GBS [1,8,106].

Białko wiążące fibronektynę paciorkowcową umożliwia *S. agalactiae* przyleganie do komórek i tkanek gospodarza poprzez interakcję z fibronektyną, co jest kluczowe dla kolonizacji i inwazji przez tę bakterię [8].

Aktywność hemolityczna w GBS jest spowodowana przez beta-hemolizynę, często zwaną "pigmentem hemolitycznym". Pigment ten produkowany jest przez gen *cylE* z operonu *cyl* [18,59]. Beta-hemolizyny są kluczowym czynnikiem zakaźnym przyczyniającym się do uszkodzania czerwonych krwinek, co objawia się jako klarowne strefy hemolizy wokół kolonii bakterii na pożywkach zawierających czerwone krwinki [18,60,61]. Odpowiednia ekspresja pigmentu hemolitycznego w dolnych drogach rodnych jest niezbędna do przeżycia paciorkowca z grupy B. Pigment hemolityczny wykazuje nie tylko aktywność pigmentacyjną i hemolityczną, lecz także skutecznie przeciwdziała eliminacji przez komórki tuczne, makrofagi i neutrofile. Dodatkowo może przenikać przez ludzkie łożysko przedostając się do płynu owodniowego [18,63]. Poprzez aspirację przez noworodki zakażonego paciorkowcem płynu owodniowego zachodzi kolonizacja płuc. GBS po przekroczeniu bariery płucnej, wykorzystuje kilka czynników wirulencji w celu rozprzestrzenienia się do narządów obwodowych.

Noworodki urodzone przedwcześnie, są szczególnie podatne na toksyczne działanie pigmentu hemolitycznego [62,106].

W mechanizmie kolonizacji swoją rolę odgrywają również toksyny tworzące pory, takie jak enzym hydrolizujący kwas hialuronowy (HylB) i czynnik CAMP [3]. HylB jest enzymem egzolitycznym uwalnianym przez GBS. Poprzez rozszczepianie wysokocząsteczkowego polimeru glikozaminoglikanu kwasu hialuronowego, stanowiącego składnik nabłonkowej macierzy zewnątrzkomórkowej, przełamuje barierę maczyno-płodową i umożliwia przemieszczenie się *S. agalactiae* z pochwy do płodu. Fragmenty disacharydów powstające w wyniku rozszczepienia kwasu hialuronowego (HA) mogą wiązać się z receptorami Toll- podobnymi osłabiając odporność gospodarza, przez co ułatwiona jest wstępująca infekcja. Wraz z innymi czynnikami wirulencji, takimi jak pilusy czy PbsP, układają się one w złożony mechanizm, który umożliwia GBS skuteczną kolonizację pochwy stając się potencjalną przyczyną choroby [1,106].

Czynnik CAMP nazwany został na cześć jego odkrywców Christiego, Atkinsa i Muncha-Petersena. Jest toksyną zdolną do lizy błon erytrocytów, która synergistycznie oddziałuje z betatoksyną paciorkowca. Reakcja ta, czyli tzw. odpowiedź kohemolityczna jest kluczowym elementem testu CAMP, wykorzystywanego do identyfikacji *Streptococcus agalactiae* w próbkach klinicznych [106].

W bezpośrednim sąsiedztwie genu *lmb* znajduje się gen *scpB* odpowiadający za proteazę serynową znaną jako peptydaza C5a paciorkowca typu B (ScpB). Jest to białko związane ze zdolnością do proteolitycznego rozkładu ludzkiego peptydu C5a. Peptyd ten, będący składnikiem układu dopełniacza, odgrywa rolę w procesie zapalnym, m.in. w chemotaksji leukocytów. Działanie ScpB chroni bakterię przed aktywacją dopełniacza [3, 106, 120].

Głównymi strukturami powierzchniowymi GBS zaangażowanymi w zjadliwość są białka C, które obejmują białka powierzchniowe C α (kodowane przez gen *bca*) i C β (kodowane przez gen *bac*) [3]. Oprócz tego, do białek powierzchniowych paciorkowca należą białka alfa-podobne (Alp), takie jak białko Rib, Alp2, Alp3, Alp4 oraz epsilon (Alp1), które są kodowane odpowiednio przez geny - *rib*, *alp2*, *alp3*, *alp4* oraz *epsilon/alp1*. Te struktury powierzchniowe odgrywają istotną rolę w zakaźności i zjadliwości *S. agalactiae* poprzez interakcje z komórkami gospodarza. Wykrywanie ekspresji białek powierzchniowych przy użyciu badań serologicznych lub obecności

ich genów za pomocą technik molekularnych, takich jak PCR lub sekwencjonowanie, może być wykorzystane jako kolejne narzędzie grupowania [9].

Kolejne czynniki wirulencji związane są z interakcją z endometrium oraz z połączeniem maczyno-płodowym. Chociaż specyficzne czynniki wirulencji, które oddziałują z endometrium nie zostały jeszcze zidentyfikowane, inwazja GBS może mieć poważne konsekwencje dla płodu. Połączenie maczyno-płodowe obejmuje komórki zrębu decydualnego (DSC), cytotrofoblasty (CTB) i makrofagi, które są niezbędne do ochrony płodu [106].

Jednym z kluczowych czynników wirulencji jest polisacharyd kapsułkowy GBS (CPS), który kodowany jest w locus cps i który składa się z 16–18 genów [25]. Klasyfikacja serotypów opiera się na bogatym w kwas sjałowy (Sia) polisacharydzie otoczkowym, który pomaga paciorkowcowi w unikaniu odpowiedzi immunologicznej, utrzymywaniu się i przeżywaniu w organizmie gospodarza [1,88]. Kwas sjałowy będący monosacharydem dziewięciowęglowym, występuje również na końcowych strukturach glikanów obecnych na powierzchni komórek gospodarza. CPS odgrywa więc istotną rolę w unikaniu odporności poprzez naśladowanie węglowodanowych epitopów osoby skolonizowanej. Zakłóca również szlaki obronne zależne od dopełniacza, tłumi funkcję fagocytarną neutrofili, ułatwia internalizację bakterii i przeżycie wewnątrzkomórkowe w komórkach dendrytycznych. Dodatkowo CPS pośredniczy w tworzeniu biofilmu, co pozwala patogenowi ukryć się przed systemem odpornościowym, umożliwiając im przetrwanie w niesprzyjających warunkach środowiskowych [1,25,119]. Kluczowe znaczenie dla tworzenia biofilmu ma produkt genu cpsE w operonie syntezy polisacharydów. Gen bierze udział w syntezie podstawowego budulca kapsuły [106].

Pomimo wiedzy na temat wielu czynników wirulencji związanych z GBS, istnieją ograniczone informacje na ich temat w kontekście ciąży i porodu [17].

Różnorodne metody identyfikacyjne, do których zalicza się serotypowanie (bazujące na polisacharydzie kapsułkowym), typowanie białek powierzchniowych, analiza typowania sekwencji wielogenowych (MLST), analiza wielogenowych zmiennych regionów powtórzeń tandemowych (MLVA), a także analizę klastrowanych regularnie rozmieszczonych krótkich powtórzeń palindromicznych (CRISPR), pozwalają lepiej zrozumieć i monitorować zarówno epidemiologię, jak i diagnostykę zakażeń *Streptococcus agalactiae* [9].

MLST, czyli badanie zróżnicowania genetycznego, wskazuje na skoncentrowanie większości ludzkich izolatów *Streptococcus agalactiae* w sześciu kompleksach klonalnych [17,26]. Szczególnie zwraca uwagę hiperwirulentność izolatów CC-17, które niemal wyłącznie charakteryzują się otoczkami typu III i stanowią 18,8% badanych przypadków. Częstość ich występowania była podobna wśród zakażeń związanych i nie związanych z ciążą. Odsetek GBS CC-17 różnił się istotnie w zależności od zaawansowania ciąży. Średnio ocenia się, że paciorkowce CC-17 są odpowiedzialne za 35,2% zakażeń śródporodowych [28].

2.2.3. Klasyfikacja serologiczna *Streptococcus agalactiae*

Na przełomie XIX i XX wieku klasyfikacja paciorkowców oparta na hemolizie i testach biochemicznych była wystarczająca, aby powiązać niektóre gatunki tych bakterii z infekcjami u ludzi i zwierząt. Rebecca Lancefield, opierając się na antygenach węglowodanowych w ekstraktach ścian komórkowych, uporządkowała tę taksonomię poprzez sklasyfikowanie bakterii według serogrup (np. A, B, C), które ogólnie korelowały z wcześniej ustalonymi gatunkami. Najczęściej izolowanymi u ludzi grupami Lancefield są A, B, C, F i G. Spośród nich grupy A (*S. pyogenes*) i B (*S. agalactiae*) stanowią najczęstsze przyczyny poważnych chorób [1,137].

Lancefield zdefiniowała dwa typy antygenów węglowodanowych w ścianie GBS: antygen grupy B, wspólny dla wszystkich szczepów oraz CPS. Polisacharyd otoczkowy pozwala na podział *Streptococcus agalactiae* na 10 serotypów: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII i IX, które są znane z ich aktywności immunologicznej [1,116,120,124,137]. Paciorkowce z grupy B historycznie zostały podzielone na dziewięć serotypów (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII), a dziesiąty serotyp (IX) został opisany w 2007 roku [2].

Serotypy można zidentyfikować za pomocą aglutynacji lateksu i testów molekularnych, takich jak multiplex PCR. Serotypowanie dostarcza cennych informacji, które pozwalają na klasyfikację do podobnych serologicznie grup [9]. Chociaż wskaźniki kolonizacji *S. agalactiae* są podobne na całym świecie, częstość występowania serotypów jest geograficznie zmienna [1,119]. Ponadto dominacja niektórych serotypów może zmieniać się w czasie [1,2].

Na całym świecie serotypy I–V stanowią 98% nosicielstwa i 97% inwazyjnych szczepów niemowlęcych. Serotyp III stanowi około 25% szczepów kolonizujących

i około 62% inwazyjnych szczepów niemowlęcych na całym świecie, jednak w krajach azjatyckich i afrykańskich jego udział wynosi tylko do 10% [2,3,4,10,25]. Najczęstsze występowanie tego serotypu odnotowano na Bliskim Wschodzie i w Afryce Północnej (22%), natomiast najniższe w Indiach i Pakistanie (12%). W regionie Azji i Pacyfiku oraz Afryki Subsaharyjskiej częstość występowania to 19%. Przyczyna różnic w rozpowszechnieniu między regionami pozostaje niejasna [93]. Serotypy Ia, Ib, II, III i V są rozpowszechnionymi kolonizatorami w Stanach Zjednoczonych i Europie. Serotyp Ia jest częsty w Meksyku oraz występuje w wyższych odsetkach w Ameryce Północnej w porównaniu z innymi regionami. Kolonizacja matek CPS Ib w Meksyku i Ameryce Południowej jest znacznie wyższa niż w innych krajach. Serotyp II zajmuje czwarte miejsce w chorobach matek, według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Francji i piąte w przypadkach chorób noworodków na całym świecie. Serotypy IV i V są dominujące odpowiednio w Zjednoczonych Emiratach Arabskich i Egipcie. CPS VI, uważany za rzadki serotyp, jest często zgłaszany w krajach azjatyckich, zwłaszcza w Japonii i Malezji. CPS VII jest stosunkowo rzadko spotykany na całym świecie. Serotyp VIII jest silnie związany z Japonią a jego wysoką częstość występowania u kobiet w ciąży potwierdzono we wczesnych badaniach. Ostatnio scharakteryzowany serotyp IX GBS został zgłoszony w Danii [1,9,88,119].

Częstość występowania różnych serotypów jako kolonizatorów sprawia, że określenie rozwoju choroby jest niezwykle trudne [9]. Znaczenie identyfikacji serotypów GBS polega na ich różnych zdolnościach do wywoływania chorób [1,119]. Wszystkie serotypy mogą powodować zakażenia u noworodków. Serotyp III przeważa w chorobie paciorkowcowej, odpowiadając za prawie połowę przypadków EOGBS na świecie. Zjadliwa forma tego serotypu powoduje inwazyjną chorobę noworodków i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [1,4,119]. Serotypy Ia, Ib, II oraz V są również często związane z chorobą o wczesnym początku (EOD) i chorobą o późnym początku (LOD), jednak ich udział jest znacząco mniejszy w porównaniu z serotypem III [10]. Wyniki te sugerują, że ciągłe monitorowanie rozmieszczenia serotypów jest ważne w badaniach epidemiologicznych i związanych ze szczepionkami [25]. Rosnąca różnorodność serotypów GBS oraz zmiany serotypów stanowią potężne strategie unikania odporności [1,119].

3. Mechanizmy gospodarza ograniczające inwazyjność GBS

3.1. Interakcje gospodarz-patogen w patogenezie zakażeń. Znaczenie mechanizmów obronnych i barier tkankowych

Kluczowe dla patogenezy zakażeń GBS są specyficzne interakcje gospodarz- patogen. Kolonizacja pochwy przez bakterię jest złożonym procesem, w którym decydujące znaczenie mają adhezyny, mechanizmy unikania odporności oraz zdolność do interakcji z nabłonkiem [58].

Jednym z mechanizmów obronnych gospodarza, który może zapobiegać infekcji wstępującej do macicy, jest złuszczenie się nabłonka pochwy, ułatwione przez przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT). Proces ten, polegający na skoordynowanej utracie połączeń komórek nabłonkowych, prowadzi do złuszczenia komórek oraz potencjalnego usuwania z pochwy komórek zawierających bakterie patogenne [58].

Wzrost zawartości hialuronianu w szyjce macicy podczas ciąży, osiągający szczyt podczas porodu, odgrywa istotną rolę w strukturze ECM oraz w procesach migracji komórek, ich adhezji, regulacji reakcji zapalnej poprzez oddziaływanie z receptorem toll-podobnym 2 i 4 (TLR-2, TLR-4) i jest kluczowym dla utrzymania funkcji bariery nabłonkowej. Zmniejszenie stężenia HA jest powiązane z infekcją wstępującą [58].

Mechanizmy gospodarza, które ułatwiają transport *S. agalactiae* do macicy, nie są do końca znane, ale mogą obejmować mikroflorę pochwy, stan odżywienia, genetykę oraz anatomię szyjki macicy. Trudności w ustaleniu momentu przedostania się GBS do macicy (inwazja często zaczyna się bezobjawowo, a objawy pojawiają się dopiero w momencie gwałtownego rozwoju infekcji) sprawiają, że proces ten jest trudny do śledzenia [58].

Łożysko i macica stanowią wielowarstwową barierę z bogatym udziałem komórek odpornościowych, która oddziela tkanki matki i płodu. Patogeny zawarte we krwi są zdolne atakować łożysko i zyskiwać dostęp do krążenia płodowego przez kosmki kosmówkowe łożyska. Natomiast patogeny z pochwy matki mogą przedostać się do macicy przez szyjkę macicy, gdzie mogą napotkać ochronną warstwę mięśnia macicy i błon kosmówkowo-owodniowych, co staje na drodze do płynu owodniowego. Oba te obszary, macica i błony płodowe tworzą unikalne środowisko odpornościowe, które może albo wspomóc klirens patogenu, albo ułatwić jego inwazję,

w zależności od zakaźności patogenu i reakcji gospodarza. Inwazja paciorkowca do jamy owodniowej powoduje uwolnienie immunologicznych mediatorów i cytokin, mogąc doprowadzić do rozwoju niekorzystnych dla ciąży wyników [58]. Przedostanie się GBS do płynu owodniowego powoduje wzrost poziomu cytokin/ chemokin IL-1 β , TNF- α , IL-6 i IL-8. Zakażenie GBS może przyczynić się do przedwczesnego pęknięcia błon (pPROM) poprzez osłabienie błon kosmówkowo-owodniowych łożyska, ostatecznie doprowadzając do porodu przedwczesnego (PTB) [58]. pPROM stanowi zdarzenie występujące w 3-10% ciąż [109]. Do osłabienia błon przyczynia się wiele czynników, w tym metaloproteinazy macierzy, apoptoza, stres oksydacyjny i inne proteazy neutrofilowe. Krajowe i regionalne rozbieżności w wytycznych dotyczących badań przesiewowych oraz stosowania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej (IAP) zmniejszają możliwość zastosowania odpowiednich działań interwencyjnych umożliwiających skuteczne kontrolowanie niepożądanych skutków iGBS [58].

4. Epidemiologia

4.1. Wskaźniki kolonizacji *Streptococcus agalactiae* ciężarnych

Streptococcus agalactiae typu B jest bakterią oportunistyczną, która przeważnie zasiedla przewód pokarmowy zdrowych kobiet, stanowiąc fizjologiczną florę jelitową [1,16,137]. Wtórnie może jednak przenikać do innych obszarów organizmu, głównie układu moczowo-płciowego, co sugeruje, że przewód pokarmowy jest rezerwuarem GBS i źródłem kolonizacji układu moczowo-płciowego. Prenatalna kolonizacja pochwowo-odbytnicza przebiega na ogół bezobjawowo, może być przejściowa lub trwała [15,24,124]. *S. agalactiae* jest patobiontem, który może przekształcić się z bezobjawowego stanu nosicielstwa w główny patogen bakteryjny, powodujący poważne infekcje inwazyjne GBS [1,8,38,116].

Ponieważ kolonizacja GBS pochwy stanowi kluczowy czynnik ryzyka inwazyjnego zakażenia noworodków, wskaźniki kolonizacji zostały przeanalizowane w wielu różnych krajach. Odnotowano zróżnicowane wskaźniki kolonizacji paciorkowcem z grupy B wśród ciężarnych na całym świecie, oscylujące w przedziale od 5% do 40%, w tym od 10 do 30% w Stanach Zjednoczonych, od 6,5% do 36% w Europie, od 7,1 do 16% w Azji, od 9,1 do 25,3% na Bliskim Wschodzie i od 11,9 do 31,6% w Afryce [1,2,31,119,124]. W Europie wskaźniki kolonizacji *S. agalactiae* typu B wśród ciężarnych wynoszą od 6,6% w Grecji, 7% w Hiszpanii do 16% w Niemczech. W Polsce wskaźniki kolonizacji różnią się w zależności od województwa, na przykład w województwie mazowieckim wynoszą one 19,7%, w Małopolsce 18% a na Śląsku 3,3%. U dzieci matek z potwierdzoną obecnością GBS, wskaźniki kolonizacji sytuują się w przedziale od 9,5% do 34,5% [29].

4.2. Chorobowość i śmiertelność noworodków związana z paciorkowcem z grupy B

Szacuje się, że około 40-60% skolonizowanych *Streptococcus agalactiae* matek przenosi bakterie na swoje noworodki. Większość skolonizowanych dzieci pozostaje zdrowa. Jednakże, u 1-2% z nich rozwijają się infekcje o wczesnym początku [4,32,70,137]. Globalne łączne wskaźniki zapadalności wynoszą 0,49 na 1000 urodzeń [27]. Częstość zakażeń GBS wśród noworodków różni się w zależności od kraju i wynosi (na 1000 żywych urodzeń) 0,2-0,3 w Niemczech, 0,76 w Finlandii, 4,5 we Francji, 5,4 w Austrii, 0,4-1,42 w Wielkiej Brytanii, 0,54 w Norwegii,

a w Hiszpanii 0,4-9,0 [29]. Ryzyko jest znacznie wyższe, gdy występują dodatkowe czynniki osłabiające wrodzoną odporność noworodka, takie jak PTB lub pęknięcie błon owodniowych na ponad 18 godzin przed porodem [1,137].

Szacuje się, że w 2020 r. 19,7 mln kobiet w ciąży na całym świecie zostało skolonizowanych przez GBS, co spowodowało 231 000 przypadków EOGBS, z czego 90 800 wystąpiło w Afryce Subsaharyjskiej, a 4300 w Europie i Ameryce Północnej. Kolejne 162 000 przypadków to infekcje o późnym początku GBS (LOGBS). Stwierdzono, że łącznie spowodowały one od 58 000 do 91 000 zgonów niemowląt, z czego prawie połowę w Afryce Subsaharyjskiej [6,22,60,131].

Dzięki badaniom przesiewowym, profilaktyce okołoporodowej i prewencji wczesnej choroby paciorkowcowej wprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat, uzyskano znaczny spadek częstości zakażeń o wczesnym początku. Na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku odnotowano około 1,7 przypadków wczesnego zakażenia GBS na 1000 żywych urodzeń. W ostatnich latach odsetek ten spadł do 0,34-0,37 na 1000 żywych urodzeń [4,5,8,32,40]. Wskaźniki LOGBS nie zmieniły się przy powszechnym stosowaniu IAP [3].

Kolonizacja matki przez paciorkowce grupy B może prowadzić do prenatalnej choroby GBS (POGBS), która jest mniej znaną postacią zakażenia *S. agalactiae*. Ta forma choroby może rozwinąć się w dowolnym momencie przed porodem, gdy bakterie docierają do płodu *in utero*, jeszcze przed narodzeniem. Bakterie mogą dostać się do płodu poprzez infekcję wstępującą z pochwy, nawet jeśli błony są nienaruszone. Termin "prenatalna choroba GBS" został wprowadzony po raz pierwszy w 2007 roku, a w 2010 roku amerykańskie Centra Kontroli i Prewencji Chorób (CDC) opublikowały zalecenia dotyczące jej zapobiegania. Pomimo to, POGBS nadal nie jest powszechnie uznawana za odrębną jednostkę, a przypadki zakażenia GBS u nienarodzonych dzieci zazwyczaj klasyfikowane są jako EOGBS. Zostało to uzasadnione rzadkim występowaniem poronień i martwych urodzeń związanych z paciorkowcem typu B na całym świecie. Jednak ostatni raport Światowej Organizacji Zdrowia z 2021 roku szacuje, że POGBS może prowadzić do niekorzystnego przebiegu ciąży, przyczyniając się do 46 000 martwych urodzeń i potencjalnie związana jest z 518 000 nadmiarowych porodów przedwczesnych, co stanowi 3,5% wszystkich przedwczesnych porodów na świecie [26,90].

Częstość martwych urodzeń spowodowanych przez GBS jest wysoka w Afryce Subsaharyjskiej, podczas gdy w Azji dostępnych jest niewiele danych na ten temat [6]. EOGBS występuje częściej u noworodków donoszonych, stanowiąc 70% przypadków. Niemniej jednak śmiertelność noworodków jest istotnie wyższa u wcześniaków (19% w porównaniu do 2% u dzieci urodzonych w terminie). W przypadku EOD wskaźniki śmiertelności różnią się na całym świecie. W krajach wysoko rozwiniętych wskaźnik śmiertelności wynosi około 5%, podczas gdy w krajach rozwijających się może sięgać nawet 19-23%. Szacuje się, że globalna śmiertelność związana z EOD wynosi 7% [2,43].

Noworodki, które przeżyły iGBS, są narażone na długoterminowe neurologiczne następstwa, takie jak umiarkowane do ciężkiego upośledzenie neurorozwojowe. Liczba przypadków oszacowano na około 37000 [22,60,131]. W Wielkiej Brytanii i Irlandii codziennie diagnozowane są przypadki zakażenia GBS u dwójki dzieci. Co tydzień umiera jedno dziecko, a jedno obciążone zostaje trwałą niepełnosprawnością [27].

4.3. Czynniki ryzyka kolonizacji ciężarnych

Zakażenia związane z ciążą często występowały przy braku jakichkolwiek schorzeń podstawowych [28]. Ciąża sprzyja szybkiemu namnażaniu się *S. agalactiae* typu B w środowisku pochwy [16,29]. Wiele czynników oddziałuje na siebie i prawdopodobnie wpływa na stan immunologiczny matki, przez co dodatkowo zwiększa możliwość kolonizacji paciorkowcem typu B. Wśród nich wymienia się pochodzenie etniczne, wiek powyżej 40 lat, otyłość oraz obciążony zakażeniem poporodowym noworodka wywiad położniczy. Elementy takie jak poziom higieny osobistej, analfabetyzm, praca w służbie zdrowia, niskie stężenie witaminy D, seks oralny i częste stosunki seksualne również mogą sprzyjać kolonizacji GBS [37,68,124].

W programach opartych na ryzyku starających się zidentyfikować kobiety rodzące, które powinny zostać przebadane pod kątem nosicielstwa paciorkowca typu B oraz profilaktyki antybiotykowej w okresie okołoporodowym, wiek matki i BMI wynoszące 25 lub więcej mogą być uwzględnione jako dodatkowe czynniki ryzyka [6,128]. Badanie przeprowadzone przez Tailand również wskazało na istotność starszego wieku matki [54]. Prace naukowe wykazały, że częstość występowania kolonizacji GBS w odbytnicy i pochwie podczas porodu jest związana z wiekiem matki oraz BMI przed ciążą i wynosi: 5,5% dla niedowagi, 14% dla prawidłowej masy ciała, 21% dla nadwagi i 25% dla otyłości [67,128]. W badaniach na dużej grupie wykazano,

że otyłość wiąże się nawet z ryzykiem sięgającym 33%. W związku z tym wysokie BMI może być brane pod uwagę przy decyzji o zastosowaniu IAP, zwłaszcza przy braku polityki rutynowych badań przesiewowych [122].

Osoby z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, istniejącą uprzednio cukrzycą oraz palące papierosy również narażone są na zwiększone ryzyko kolonizacji GBS [98]. Badania przeprowadzone w Grecji i Gambii wykazały, że rosnąca liczba wizyt przedporodowych i porodów wiązała się z matczyną kolonizacją [54].

W kolejnej ciąży wskaźnik kolonizacji *S. agalactiae* jest wyższy u kobiet, które miały pozytywny wynik GBS wcześniej, sięgając nawet 38,2-53%. Informacje te mogą być pomocne przy podejmowaniu decyzji dotyczących IAP przy nieznanym statusie GBS podczas kolejnych porodów [69].

4.4. Czynniki ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego u noworodków

Ponieważ nie wszystkie osoby skolonizowane przez paciorkowca doświadczają choroby, konieczne jest zrozumienie, w jaki sposób czynniki specyficzne dla organizmu mogą wpływać na rozwój powikłań związanych z nosicielstwem GBS [47]. Głównym czynnikiem ryzyka EOGBS jest kolonizacja odbytniczo-pochwowa matki przez *S. agalactiae* w późnym okresie ciąży. Dodatkowe czynniki ryzyka obejmują pochodzenie etniczne (rasa afroamerykańska), niekorzystną sytuację społeczno-ekonomiczną, poród przed 37 tygodniem ciąży, pPROM, przedłużające się pęknięcie błon płodowych (PROM) przed porodem (>18 h), gorączkę śródporodową ($\geq 38^\circ\text{C}$), bakteriurię GBS w czasie ciąży, niską masę urodzeniową, wcześniejsze urodzenie noworodka z iGBS oraz niski poziom przeciwciał przeciwkapsułkowych [16,18,35,56]. Wykrycie dowolnej liczby paciorkowców z grupy B w posiewie moczu uważane jest za marker ciężkiej kolonizacji dróg rodnych i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem EOGBS u noworodków, niezależnie od wyników posiewów pochwowo-odbytniczych przed porodem [31]. Niższy wiek ciążowy wiąże się z mniej skutecznymi mechanizmami obronnymi u noworodków, a także niższymi poziomami ochronnych przeciwciał matczynych. Przedłużony czas trwania PROM sprzyja procesowi kolonizacji wstępującej i zakażenia płodu. Gorączka śródporodowa matki może wskazywać na rozwijającą się infekcję bakteryjną i stanowi ważny czynnik predykcyjny zakażenia noworodków o wczesnym początku [3]. Noworodki otyłych matek mogą być bardziej narażone na rozwój choroby, ze względu na podwyższony poziom markerów stanu

zapalnego we krwi pępowinowej. Związek między stężeniem mediatorów stanu zapalnego u otyłej matki i jej noworodka może wynikać z przewlekłego stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia ze zwiększonym wydzielaniem prozapalnych adipokin i cytokin [67,128]. Dodatkowo, praktyki położnicze takie jak badania pochwowe i amniotomia mogą sprzyjać wstępującej infekcji bakteryjnej. Śródporodowe czynniki kliniczne przewidujące EOGBS, takie jak gorączka śródporodowa matki i czas od wystąpienia pęknięcia błon, nie są predykcyjne dla LOGBS [3].

4.5. Drogi transmisji

Siedemdziesiąt procent przypadków EOGBS dotyczy niemowląt urodzonych w terminie (powyżej 37 tygodnia ciąży). 60% zakażeń występuje u noworodków matek, które uzyskały ujemny wynik posiewu odbytniczo-pochwowego między 35. a 37. tygodniem ciąży, ze względu na możliwość przejściowej kolonizacji paciorkowców grupy B w tej okolicy. Aż do 33% matek, które uzyskały dodatni wynik GBS między 35. a 37. tygodniem ciąży, nie jest skolonizowanych podczas porodu. Z kolei około 10% kobiet, których noworodki zostają zakażone podczas porodu, uzyskuje negatywny wynik testu w 35-37 tygodniu ciąży. *Streptococcus agalactiae*, kolonizując jelita i/lub drogi moczowo-płciowe kobiety w ciąży, może przenosić się do płynu owodniowego, łożyska lub szyjki macicy [32,38,91]. Obecność paciorkowca w pochwie jest silnym predyktorem pojawienia się EOGBS [31]. Bez podjęcia działań zapobiegawczych istnieje ryzyko kolonizacji noworodka, który może nabyć bakterie poprzez transmisję pionową podczas porodu [43]. Istnieje także możliwość wstępującej infekcji do płynu owodniowego, nawet przy zachowanej ciągłości błon płodowych. Paciorkowiec z grupy B może kolonizować jamę ustną noworodka, a następnie drogi oddechowe i przewód pokarmowy w wyniku transmisji wertykalnej od matki. Większość noworodków skolonizowanych GBS nie wykazuje żadnych objawów zakażenia [29,32,38].

W przypadku późnego zakażenia kolonizacja matek nie jest jednak powszechnie obecna, co sugeruje, że poziome nabycie paciorkowców grupy B od opiekunów niemaczynych może być również częścią patogenezы [3]. Jednak proces nabycia bakterii w późnych infekcjach jest mniej klarowny. Wskazuje się na możliwość pionowego przeniesienia z matki na noworodka, zakażenia szpitalnego lub skażenia mleka kobiecego [1].

4.6. Zakażenie *Streptococcus agalactiae* w ciąży i u noworodków

Paciorkowce typu B zasiedlają przewód pokarmowy, ale skóra wokół odbytu, krocze i pochwa są najprawdopodobniej skolonizowane ze względu na bliskość odbytnicy. Bakterię tę można wyizolować u około 15-35% kobiet na całym świecie [52,87]. Większość ciężarnych z kolonizacją GBS dróg rodnych nie wykazuje żadnych objawów klinicznych [24,32]. Obecność paciorkowca typu B zwiększa jednak u matki ryzyko infekcji dróg moczowych, zapalenia błon płodowych, zapalenia błony śluzowej macicy, infekcji skóry i tkanek podskórnych oraz sepsy [24]. Matczyne zapalenie sutka oraz ropień piersi mogą być również spowodowane przez GBS. Do rzadkich powikłań należy zapalenie wsierdzia, zapalenia kości oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [32].

Streptococcus agalactiae stanowi także czynnik ryzyka poronienia, przedwczesnego porodu i urodzenia martwego dziecka [24,38,47]. Kolonizacja matek GBS zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia przedwczesnego porodu o 21-85% [6,32]. Termin „poród przedwczesny” definiuje się jako urodzenie dziecka przed zakończeniem 37 tygodnia ciąży. Mimo, że istnieje wiele przyczyn samoistnych porodów przedwczesnych, szacuje się, że ponad 40% z nich ma swoje źródło w infekcjach wewnątrzmacicznych [37]. Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży jest szczególnie podwyższone w przypadkach bakterii GBS, uważanej wskaźnik silnej kolonizacji dróg rodnych [2,50].

Kolonizacja GBS przez matkę jest głównym czynnikiem ryzyka choroby, przy czym przenoszenie zakażenia na noworodki wynosi od 40% do 70%, z czego 1% do 2% może rozwinąć zakażenie [41]. Kolonizacja pochwy koreluje z transmisją patogenu i wynikającymi z tego infekcjami inwazyjnymi u noworodka, prowadzącymi do poważnych konsekwencji, takich jak zapalenie płuc i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka [37,87]. U noworodków matek z dodatnim wynikiem nosicielstwa paciorkowca typu B stwierdza się ponad pięciokrotny wzrost prawdopodobieństwa rozwoju martwiczego zapalenia jelit (NEC) [95].

Objawy zapalenia płuc i sepsy oraz śmiertelność związana z infekcją *S. agalactiae* są częstsze u noworodków urodzonych poniżej 27 tygodnia ciąży. Ryzyko zgonu w tej grupie jest proporcjonalnie wyższe przez pierwsze 2 lata życia [5].

Noworodkowa choroba GBS jest infekcją inwazyjną dotykającą noworodki w pierwszych tygodniach życia i może być przyczyną zachorowalności i śmiertelności w tym okresie [53]. Na podstawie momentu wystąpienia klasyfikowana jest jako EOGBS, która objawia się w pierwszym tygodniu życia (0-6 dni) oraz jako LOGBS, z początkiem objawów po upływie 7-90 dni [3-6,9,53]. W przypadku skrajnych wcześniaków lub niemowląt z zaburzeniami odporności objawy infekcji mogą pojawić się po 3 miesiącach życia. Tę postać zakażenia nazywa się „chorobą o bardzo późnym początku” [3].

Większość przypadków EOGBS (68%) rozwija się w ciągu pierwszych 24 godzin po urodzeniu, a w 95% przypadków w ciągu pierwszych 48 godzin [6,43,80]. Ta postać zakażenia jest infekcją nabytą poprzez pionowe przeniesienie patogenu z matki na płód *in utero* lub podczas porodu drogami natury [8,9,22,53]. Ryzyko infekcji wzrasta zwłaszcza w przypadku przedłużającego się porodu lub przedwczesnego pęknięcia błon płodowych [130]. Według Absalon J. i wsp. obecność genomowego DNA GBS w około 5% próbek łożyska pobranych przed porodem świadczy o możliwości zakażenia *in utero*. Potwierdzeniem są przypadki kolonizacji bakterią 2,6% noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie u matek z zakażeniem paciorkowcem [22]. EOGBS może manifestować się w postaci zapalenia płuc czy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [43]. Charakteryzuje się szybkim postępem, często przechodząc w postać sepsy [48]. Około 5-25% przypadków bakteriemii może ewoluować do sepsy [43,87].

Choroba o wczesnym początku wywołana przez paciorkowca z grupy B wiąże się z wysokim wskaźnikiem śmiertelności sięgającym około 5-7 % w krajach rozwiniętych [4,87]. Choroba EOGBS charakteryzuje się wyższą śmiertelnością niż LOGBS (10,5% vs 8%) [48]. Rozpoznanie EOGBS uzyskuje się na podstawie posiewu krwi lub rzadziej, płynu mózgowo-rdzeniowego [80].

Choroba o późnym początku spowodowana jest z transmisją poziomą, często związaną z karmieniem piersią, zakażeniami szpitalnymi lub społecznymi źródłami zakażenia [8,9,53,130]. Może rozwijać się wolniej, typowo prowadząc do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub innego rodzaju zakażeń ogniskowych, takich jak zakażenie dróg moczowych, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroby układu oddechowego i zapalenie tkanki łącznej [48]. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może prowadzić do odległych powikłań neurologicznych, takich jak drgawki, upośledzenie funkcji

poznawczych, utrata słuchu, ślepotą lub porażenie mózgowe. Na zaburzenia neurologiczne cierpi około 50% noworodków, które przeżyją zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [5,6,33,37,87]. Ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanym GBS jest porównywalne do ryzyka po ciężkim zapaleniu opon mózgowych związanym z innym patogenem bakteryjnym [6].

Poza przypadkami EOGBS rozpoznaje się także u noworodków wczesne infekcje okołoporodowe spowodowane innymi patogenami. Dominującymi patogenami u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie są *Escherichia coli* (*E. coli*) oraz GBS. *E. coli* odpowiada za 60% wszystkich przypadków EOS u wcześniaków oraz 21% u noworodków urodzonych o czasie [45,132]. *E. coli* ma zbliżone do paciorkowca wskaźniki kolonizacji pochwy. Bakteria ta jest powszechnym kolonizatorem ludzkiego jelita oraz dróg rodnych. Razem ze *S. agalactiae* stanowią główną przyczynę EOS noworodków i związanej z nią śmiertelności. Badania przesiewowe oraz stosowanie IAP nie ma wpływu na występowanie sepsy o wczesnym początku wywołanej przez *E. coli*, a wręcz zwiększa oporność tej bakterii na ampicylinę [45,47].

Właściwości biochemiczne podobne do *Streptococcus agalactiae* typu B wykazuje odkryta w 2006 roku gram-dodatnia bakteria beta-hemolityczna *Streptococcus pseudoporcinus*. Izolowana jest z żeńskiego układu moczowo-płciowego. Wykazują one reakcję krzyżową z popularnym testem do identyfikacji GBS, co wzbudza obawy co do możliwości terapeutycznych opartych na błędnej identyfikacji bakterii jako *S. agalactiae* typu B. Częstość występowania i znaczenie kliniczne *S. pseudoporcinus* w układzie moczowo-płciowym oraz związek z wynikami okołoporodowymi matek i noworodków nie są jeszcze dobrze zrozumiane. Obecność tej bakterii może wiązać się z nieco większym ryzykiem konieczności hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodkowej. Antybiotykowrażliwość *S. pseudoporcinus* może być nieco odmienna niż GBS, ze względu na bardziej rozwiniętą strefę hemolizy na agarze. Identyfikacja *S. pseudoporcinus* jako GBS może prowadzić do nieuzasadnionego stosowania antybiotyków w ciąży, a także zwiększać ryzyko rozwoju opornych bakterii. Z drugiej strony, brak stosowania antybiotyków w przypadku tego nowego gatunku może mieć wpływ na zdrowie matek i noworodków w okresie okołoporodowym [13].

5. Diagnostyka

5.1. Wyzwania i kontrowersje dotyczące badań przesiewowych u ciężarnych w kierunku *Streptococcus agalactiae*. Aktualne stanowisko i światowe zróżnicowanie praktyk medycznych.

Badania przesiewowe w kierunku *S. agalactiae* typu B u kobiet ciężarnych są zalecane ze względu na związane z nimi poważne ryzyko dla noworodków oraz możliwość skutecznej i dostępnej profilaktyki. Związek przyczynowo-skutkowy między zachorowalnością na GBS u matki a chorobowością noworodków został ustalony w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, jednak protokoły badań nadal budzą kontrowersje [43]. Nie został opracowany międzynarodowy konsensus co do najlepszego sposobu zminimalizowania ryzyka wczesnego inwazyjnego zakażenia GBS [EOGBSi] [41,102]. W 1996 roku CDC, we współpracy z American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), opublikowało wytyczne dotyczące zapobiegania zakażeniu GBS w okresie okołoporodowym. Postęp w praktyce klinicznej spowodował odpowiednie zmiany wytycznych w latach 2002 i 2010. W 2018 roku aktualizacja wytycznych została przekazana na ACOG i American Academy of Pediatrics (AAP) [3,11,14]. W latach 2019-2020 Komitet ACOG nr 782 i nr 797 wprowadził zmiany w profilaktyce GBS u matek, a AAP wydało wytyczne dotyczące postępowania z chorobą paciorkowcową u noworodków [11,19].

Badania przesiewowe i profilaktyka *S. agalactiae* mają na celu identyfikację kobiet narażonych na ryzyko przeniesienia GBS na noworodka i podawanie tym ciężarnym dożylnych antybiotyków przez co najmniej 4 godziny od rozpoczęcia porodu [3,60,127]. W różnych częściach świata postępowanie różni się [24]. Zastosowanie mają cztery główne strategie identyfikacji rodzących kobiet, którym należy zaoferować profilaktykę antybiotykową w okresie okołoporodowym w celu zapobiegania chorobie paciorkowcowej grupy B u noworodków. Część krajów stosuje powszechne badania prenatalne oparte na posiewie u wszystkich ciężarnych. Inne wykonują diagnostykę podczas porodu z zastosowaniem celowanej reakcji łańcuchowej polimerazy. Niektóre państwa identyfikują kobiety, na podstawie czynników ryzyka. Ostatnia metoda polega na zastosowaniu PCR dla osób uznanych za zagrożone EOGBS. Wyniki z zastosowaniem tej metody można uzyskać po 30-45 minutach [30,43,128].

Nie wszystkie osoby skolonizowane rozwiną zakażenie inwazyjne [8]. Kobiety kwalifikujące się do IAP identyfikowane są zazwyczaj za pomocą dwóch strategii: uniwersalnych badań przesiewowych opartych na hodowli w kierunku kolonizacji GBS lub obecności klinicznych czynników ryzyka transmisji paciorkowca [40]. Metody diagnostyki różnią się w zależności od regionu geograficznego [2]. Na przykład wytyczne ACOG z 2019 roku oraz CDC zalecają badania przesiewowe między 36+0 a 37+6 tygodniem ciąży, podczas gdy powszechne badania przesiewowe nie są obecnie zalecane w Wielkiej Brytanii, Holandii i Nowej Zelandii [19,23,24,40,41,48,77,124]. Polskie rekomendacje PTGiP zalecają pobranie posiewu pomiędzy 35. a 37. tygodniem trwania ciąży [29]. Badania przesiewowe GBS w trzecim trymestrze ciąży są również powszechnie zalecane przez Królewskie Australijskie i Nowozelandzkie Kolegium Położników i Ginekologów (RANZCOG) oraz w kilku krajach europejskich [2,48]. Zalecenia te jednak nie są powszechnie stosowane w krajach i regionach o niższych i średnich dochodach [55]. Uniwersalne podejścia do badań przesiewowych są uważane za opłacalne w regionach, w których częstość występowania zakażenia GBS u noworodków jest wysoka ($> 1,2/1000$ urodzeń). W regionach, w których wskaźnik zakażeń *S. agalactiae* u noworodków jest uważany za niski, często stosuje się podejście oparte na ryzyku [124].

Decyzja o niewykonywaniu powszechnych badań przesiewowych w Wielkiej Brytanii oparta jest na decyzji Krajowego Komitetu ds. Kontroli Przesiewowej (NSC), która obecnie wstrzymuje się od tych badań z obawy, że kobieta może mieć wynik pozytywny kilka tygodni przed porodem, a negatywny podczas porodu [11,21]. Wynika to z przejściowej kolonizacji dróg rodnych u danej kobiety [48,118]. Systematyczny przegląd czasu badań przesiewowych GBS wykazał, że 30% kobiet z dodatnim posiewem w 35 tygodniu lub później zmieniło status na ujemny po urodzeniu [43,48]. Z drugiej strony 71% dzieci z EOGBS nie miało uznanych czynników ryzyka [4,21,76]. Decyzja RCOG opiera się również na obawach dotyczących niepotrzebnego podawania antybiotyków oraz niejasnego długoterminowego wpływu tych leków na matkę i dziecko [27,43]. Dodatkowo nie ma danych naukowych z randomizacją, które potwierdziłyby większą skuteczność powszechnych badań przesiewowych. Niska częstość występowania wczesnej sepsy noworodków (EONS) w Wielkiej Brytanii bez powszechnych badań przesiewowych potwierdza tę decyzję [48]. Optymalna strategia badań jest kwestią dyskusyjną [41].

Analiza światowej polityki dotyczącej GBS wykazała, że około 58% krajów wykorzystywała przesiewowe badania mikrobiologiczne, a 42% bazowała na klinicznych czynnikach ryzyka. Około 62% poddanych analizie państw stosowała politykę antybiotykoterapii okołoporodowej [48].

Jeśli kolonizacja *Streptococcus agalactiae* zostanie zidentyfikowana poprzez przedporodową hodowlę moczu, nie ma potrzeby ponownego potwierdzania wyniku z zastosowaniem hodowli odbytniczo-pochwowej [2]. IAP zalecana jest także w przypadku przebytego zakażenia GBS u noworodka w poprzedniej ciąży [70].

5.2. Techniki pobierania materiału podczas powszechnego badania przesiewowego

W przypadku przeprowadzania powszechnego badania przesiewowego RCOG i ACOG zalecają pobieranie wymazu z dolnej części pochwy i odbytu. Można użyć pojedynczej wymazówki (do pochwy, a następnie odbytu) lub dwóch różnych [70]. Wymazówkę wprowadza się do kanału pochwy na głębokość 2 cm, a następnie do odbytnicy na głębokość 1 cm (pokonując opór zwieracza odbytu) [29,43,124]. Procedura pobierania wymazu odbywa się na zasadzie ślepego pobierania, bez użycia wziernika [43]. Wymazówki z pobranym materiałem umieszcza się w podłożu transportowym i jak najszybciej dostarcza się je do pracowni mikrobiologicznej. Podłoże transportowe przy temperaturze 4°C zapewnia utrzymanie żywotności GBS do 4 dni [4,29]. Opóźnienie w przetwarzaniu próbki zwiększa ryzyko wyników fałszywie ujemnych [43].

Metoda pobierania próbek z dolnego odcinka pochwy i odbytu oparta jest na badaniu z 1977 roku, które wykazało, że posiewy odbytnicze częściej dawały wynik dodatni niż posiewy pochwowe [52]. Prawidłowo pobrane posiewy mają kluczowe znaczenie dla ważnych i wiarygodnych wyników badania w kierunku GBS [124]. Część badań wskazuje, że pobieranie próbek z odbytu jest zbędne i wiąże się z większym dyskomfortem dla pacjentki niż pobieranie próbek z krocza lub skóry okołoodbytniczej. Eliminacja pobierania próbek z odbytu mogłaby istotnie zmniejszyć dyskomfort pacjenta [20,52].

Zgodnie z rekomendacjami RCOG, jak i ACOG, kobiety przeszkolone w pobieraniu własnych próbek z pochwy i odbytu mogą samodzielnie wykonać wymaz. Wyniki są porównywalne z wynikami próbek pobranych przez personel medyczny

[4,70,108]. Pobieranie wymazu przez pracownika medycznego może być uciążliwe i krępujące dla kobiet [70].

W ocenie kolonizacji *S. agalactiae* typu B zastosowanie mają dwa testy: hodowla mikrobiologiczna w 36-37 tygodniu ciąży oraz szybkie testy śródporodowe wykonywane na oddziałach położniczych. System GeneXpert (Cepheid) jest jedynym obecnie dostępnym testem o czułości i swoistości wynoszących odpowiednio 86% i 89%. Laboratoria mikrobiologiczne mogą przetwarzać wymazy z pochwy i odbytu na 2 sposoby: bezpośredni posiew lub stosując wzbogaconą pożywkę hodowlaną. Druga metoda wymaga umieszczenia próbki w bulionie, a następnie inkubacji na pożywce stałej. Badanie to jest uznawane za międzynarodowy „złoty standard” w wykrywaniu GBS [70]. Wynik posiewu dostępny jest po 72 godzinach [94]. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało, że użycie wzbogaconych pożywek hodowlanych oraz posiewu na selektywnym agarze pozwoliło na zidentyfikowanie 97% wszystkich dodatnich wymazów z odbytnicy i pochwy, w porównaniu do 75% w przypadków, gdzie wykonano tylko bezpośredni posiew [70,94].

5.3. Przejściowa kolonizacja *Streptococcus agalactiae*

Podstawowym założeniem podejścia opartego na mikrobiologii jest to, że kolonizacja *S. agalactiae* typu B w czasie badań przesiewowych jest dobrym wskaźnikiem kolonizacji przy porodzie [27,60]. Ujemna wartość predykcja posiewu GBS jest najwyższa (95% do 99%) w ciągu 5 tygodni po pobraniu [43,32,105]. Istnieją trzy wyzwania dotyczące tej strategii. Niektórzy nosiciele paciorkowca eliminują infekcję podczas porodu, co oznacza, że otrzymują antybiotyki niepotrzebnie. Po drugie, odsetek kobiet w ciąży, które są skolonizowane przez GBS podczas badań przesiewowych, może dawać wyniki fałszywie ujemne. Po trzecie, niektóre kobiety w ciąży, które nie były zakażone podczas badań przesiewowych, mogą zostać skolonizowane podczas porodu [38,60].

Wyniki posiewu nie są ostateczne, a 17-25% dodatnich wyników GBS w późnej ciąży zmienia się na ujemne do czasu porodu. Podobnie, 5-7% wymazów z ujemnym wynikiem przechodzi w dodatnie przy porodzie [43]. Dodatkowo w wielu badaniach naukowych udowodniono, że kobiety z większą kolonizacją pochwy pałeczkami kwasu mlekowego są bardziej narażone na brak wykrywalnej kolonizacji GBS w pochwie [127].

5.4. Kluczowe czynniki ryzyka w diagnostyce GBS u ciężarnych

Czynniki ryzyka zostały zdefiniowane jako nosicielstwo paciorkowców grupy B u matki (urodzenie dziecka zakażonego GBS z poprzedniej ciąży, pozytywny wynik hodowli GBS w środkowym strumieniu moczu lub w pochwie), objawy zapalenia błon płodowych (gorączkę u matki powyżej 38,0°), przedłużone pęknięcie błon płodowych przekraczające 18 godzin, oraz PTB [3,7,15,40,43,48]. Kobiety, które były skolonizowane w jednej ciąży, mają szacunkowo 50% ryzyko kolonizacji w kolejnej ciąży [3].

W przypadku pPROM oraz porodu przedwczesnego, zgodnie z algorytmami CDC, u kobiet należy pobrać wymaz z pochwy i odbytu i rozpocząć profilaktykę GBS [3,59,55]. Przedłużające się pęknięcie błon (>12 godzin) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przeniesienia *S. agalactiae* na noworodka. Ponadto wcześniaki są narażone na zwiększone ryzyko zakażenia GBS, EONS oraz ciężkie zakażenie z powikłaniami, szczególnie < 34 tygodniu ciąży [95]. Właściwe stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania u kobiet z pPROM i wysokim prawdopodobieństwem przedwczesnego porodu jest ważne zarówno dla wyników matek, jak i niemowląt [11,95].

5.5. Nowoczesne metody testowania i ich znaczenie w okresie okołoporodowym

W celu poprawy postępowania w ciąży z kolonizacją GBS podczas porodu, niedawno Europejska Konferencja Konsensusu zaleciła IAP w oparciu o test śródporodowy. Ta możliwość otworzyła się wraz z opracowaniem testów molekularnych, opartych na amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT). Stanowi szybką i bardziej czułą alternatywę dla badań przesiewowych opartych na posiewach [11]. Wynik może być dostępny w ciągu 4 godzin. APP zatwierdziło stosowanie tej metody do wykrywania paciorkowca [94]. Porównując testy przedporodowe i śródporodowe, zaobserwowano pewne niezgodne wyniki potwierdzające przerywany i przemijający charakter zakażenia *S. agalactiae*. Zaletą testu śródporodowego jest możliwość oceny statusu kolonizacji GBS u kobiet podczas porodu. Mogłoby to zapobiec nieodpowiedniemu postępowaniu przeciwbakteryjnemu w przypadku przemijającej kolonizacji [129]. Brak informacji na temat wrażliwości na antybiotyki w testach NAAT ogranicza jednak ich przydatność u kobiet z wysokim ryzykiem reakcji alergicznej na penicylinę [11]. Test NAAT może być stosowany w czasie rzeczywistym do przesiewowego badania kobiet rodzących z nieznanym statusem wobec paciorkowca typu B. Jednak ze względu na brak oceny

wrażliwości na antybiotyki nie jest to badanie zalecane jako główne narzędzie określające status kolonizacji ciążarnych [3].

Kolejnym testem, który pozwala na wykonanie szybkiego badania przyłożkowego jest RT-PCR. Cechą charakterystyczną jest szybkość uzyskiwania wyników, umożliwiającą testowanie kobiet o nieznanym statusie nosicielstwa paciorkowca typu B, szczególnie podczas porodu [43,49 50,125]. Nowsze generacje testów PCR, takie jak system Cepheid Xpert GBS, dają wyniki w 30–50 minut [4,104]. CDC uważa test przyłożkowy w okresie okołoporodowym za korzystny w klinicznych warunkach, jeśli zarówno czułość, jak i swoistość wynoszą minimum 90% [4,43,125]. Wydaje się, że noworodki narażone są na mniejsze ryzyko antybiotykoterapii dzięki zastosowaniu szybkiego testu w porównaniu z tradycyjną metodą opieki [27,48]. Ograniczeniem badania jest brak oceny wrażliwości na antybiotyki. ACOG oraz RCOG nie zalecają stosowania PCR jako alternatywy dla kulturowych badań przesiewowych opartych na hodowli [43].

Inne metody izolacji i identyfikacji *S. agalactiae* obejmują test CAMP, serogrupowanie oraz pożywki chromogenne. Każdy z testów charakteryzuje się różną czułością, swoistością oraz kosztami [61].

Według najnowszych zaleceń z Europejskiej Konferencji Konsensusu, istnieje potrzeba wprowadzenia testu w okresie okołoporodowym, co umożliwiłoby bardziej precyzyjne identyfikowanie kolonizacji GBS w tym okresie. Umożliwiłoby to lepsze zarządzanie opieką nad matkami i noworodkami, przy znacznych oszczędnościach dla systemu opieki zdrowotnej [80,129].

5.6. Bezobjawowa bakteriuria

Badanie przesiewowe w kierunku bezobjawowej bakteriurii (ASB) w pierwszym i drugim trymestrze ciąży służy przede wszystkim identyfikacji kobiet, które mogą odnieść korzyść z profilaktyki antybiotykowej. Wiele badań wskazuje na związek między ABS u ciążarnych a ryzykiem przedwczesnego porodu i/lub niższą masą urodzeniową noworodka, choć nie wszystkie badania potwierdzają ten związek [11,121]. Bakteriuria związana z paciorkowcami grupy B u kobiet ciążarnych jest uważana za wskaźnik kolonizacji dróg rodnych tymi bakteriami, co niesie za sobą ryzyko rozwoju EOGBS [18,103,121].

5.7. Znaczenie diagnostyki dla dalszego przebiegu ciąży i możliwości postępowania

Zarówno w przypadku powszechnych badań przesiewowych, jak i w metodzie opartej na czynnikach ryzyka może wystąpić nadmierne stosowanie antybiotyków. Ogólne ekspozycja na antybiotyki nie różni się istotnie między protokołami, natomiast odsetek zachorowań na EOGBS jest zróżnicowany. Kraje stosujące politykę IAP opartą na badaniach bakteriologicznych odnotowały znaczący spadek EOGBS w ciągu ostatnich trzech dekad [4]. Na przykład w Stanach Zjednoczonych publikacja krajowych wytycznych dotyczących zapobiegania EOGBS w roku 1990 zbiegła się ze spadkiem wskaźnika zachorowań z 1,7 do 0,4 na 1000 żywych urodzeń [4,50]. Australijskie populacyjne badanie kohortowe EOGBS w latach 2000-2011 wykazało podobne korzyści związane ze IAP opartą na badaniach przesiewowych. Z drugiej strony, w Wielkiej Brytanii, częstość występowanie wczesnego zakażenia paciorkowcowego, wzrosła z 0,48 do 0,54 przypadków na 1000 żywych urodzeń w latach 2001-2015 [4,38,40]. Podobne wyniki odnotowano w Niderlandach po wdrożeniu podejścia opartego na czynnikach ryzyka w 1999 roku. Ogólne ryzyko śmiertelności zmniejszyło się mniej więcej o połowę w tym samym okresie do 5%, podobnie jak w innych wysoko rozwiniętych krajach [4].

Badania przeprowadzone przez CDC wykazało, że podejście oparte na badaniach przesiewowych było co najmniej o 50% bardziej skuteczne niż strategia oparta na ryzyku. Jednak tylko 58% laboratoriów, które wzięły udział w ankiecie, przeprowadziło procedurę wstępnego wzbogacania podłoża, zgodnie z wytycznymi. Dane te wskazują, że identyfikacja skolonizowanych kobiet paciorkowcem typu B jest potencjalnie zniekształcona przez brak przestrzegania międzynarodowo uznanych procedur [24]. Podczas porodu noworodki matek z dodatnim wynikiem GBS są narażone na infekcje, które mogą ostatecznie doprowadzić do poważnych powikłań. Z tego powodu bardzo ważne jest znalezienie nowych markerów diagnostycznych, które umożliwiają szybką i skuteczną diagnostykę oraz kontrolę procesu chorobowego [44].

6. Profilaktyka

6.1. Zastosowanie i skuteczność profilaktyki antybiotykowej

Zakażeniu o wczesnym początku, z pionową drogą transmisji, można zapobiec poprzez śródporodową profilaktykę antybiotykową. Zakażenie o późnym początku jest przenoszone horyzontalnie i profilaktyka okazuje się nieskuteczna [85].

Profilaktyczne podawanie antybiotyków matkom rozpoczęło się w 1973 roku [2]. W rezultacie szeroko wprowadzono do praktyki IAP u kobiet zidentyfikowanych jako narażone na zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z EOGBS, w oparciu o bakteriologiczne badania przesiewowe, obecność klinicznych czynników ryzyka lub ich kombinację [4]. Podawanie antybiotyków przez co najmniej 4 godziny podczas porodu skutecznie ograniczyło transmisję wertykalną paciorkowca z grupy B i zmniejszyło częstość występowania EOGBSi o 86- 89% [2,40]. Chemioprophylaktyka śródporodowa zdecydowanie wpłynęła na zmniejszenie choroby o wczesnym początku, jednakże nie miała istotnego wpływu na chorobę o późnym początku [5,19,100]. Wskaźniki śmiertelności związane z GBS, pomimo tych zmian, pozostają na wysokim poziomie, oscylując od 3% do 9% [5].

W krajach, w których nie ma polityki w zakresie profilaktyki antybiotykowej w okresie okołoporodowym, około 1,1% niemowląt urodzonych przez matki skolonizowane przez GBS rozwija zakażenie o wczesnym początku, podczas gdy w krajach, w których stosuje się zalecenia dotyczące śródporodowej profilaktyki antybiotykowej ryzyko spada do 0,03% [2]. W przypadku braku IAP około 50% noworodków urodzonych przez matki z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego zostaje skolonizowanych przez paciorkowca grupy B, a spośród nich 1-2% rozwinię EOGBS [3,100].

6.2. Kryteria i procedury profilaktyki antybiotykowej

Zgodnie z rekomendacjami PTGiP profilaktykę zakażenie *S. agalactiae* należy wdrożyć w przypadku:

- kobiet, u których w 35-37 tygodniu wykryto obecność GBS;

- kobiet, u których wynik badania mikrobiologicznego jest ujemny, ale w wywiadzie pacjentka podaje wystąpienie paciorkowcowego zakażenia okołoporodowego, u któregoś z poprzednich dzieci;
- kobiet, u których wynik badania mikrobiologicznego jest ujemny, ale wcześniej w obecnej ciąży stwierdzono obecność *S. agalactiae* w moczu;
- kobiet, u których poród rozpoczął się przed wykonywaniem planowych badań na nosicielstwo paciorkowca;
- kobiet, u których nieznane są wyniki badań przesiewowych, a temperatura ciała przekracza 38°C.

Profilaktykę należy rozpocząć niezwłocznie po przyjęciu do szpitala [29].

6.3. Rodzaj antybiotyków w profilaktyce śródporodowej

Antybiotyki beta-laktamowe, w szczególności penicylina, ampicylina i cefalosporyny, są uważane za leki pierwszego rzutu w profilaktyce, ponieważ są bardzo skuteczne, mają wąskie spektrum działania, przechodzą przez łożysko, osiągają bakteriobójcze stężenie w płynie owodniowym i krwi pępowinowej oraz rzadziej stanowią przyczynę powikłań związanych z antybiotykami [2,89]. Najlepiej przebadanymi pod kątem zapobiegania zakażeniom noworodka są penicylina G i ampicylina [3].

Penicylina G podawana matce łatwo przenika przez łożysko, osiągając maksymalne stężenie we krwi pępowinowej po pierwszej godzinie. Po 4 godzinach następuje gwałtowny spadek stężenia antybiotyku. Odzwierciedla to eliminację antybiotyku przez nerkę płodu do płynu owodniowego [3,43].

Biorąc pod uwagę 4 godziny lub więcej stosowania podczas porodu, penicyliny są skuteczne w ponad 85% w zapobieganiu EOGBS u noworodków urodzonych o czasie i wcześniaków skolonizowanych kobiet. Krótszy czas stosowania wydaje się także korzystny [4]. Ampicylina zmniejsza kolonizację pochwy i zapobiega kolonizacji noworodków w 97% przypadków, jeśli zostanie podana co najmniej 2 godziny przed porodem [3,86]. Część badań oceniających idealny przedział czasowy dla profilaktyki beta-laktamowej wykazało, że jest ona najbardziej skuteczna, kiedy podana jest co najmniej 4 godziny przed porodem [16,111]. W innych badaniach nie stwierdzono, aby skuteczność prenatalnej IAP po 4 godzinach była istotna w odniesieniu

do kolonizacji GBS u noworodków. Ekspozycje na antybiotyk przez 2 godziny zmniejszyły liczbę kolonii paciorkowca w pochwie. W związku z tym uznaje się, że podanie antybiotyków przed porodem jest ważne, nawet jeśli czas trwania IAP jest krótszy niż 4 godziny, ale dłuższy od 2 godzin [3,92,111].

Jeżeli kobieta w ciąży jest uczulona na penicylinę, zalecany antybiotyk do IAP opiera się na dwóch kryteriach [11]. Po pierwsze należy określić obecność wcześniejszych reakcji alergicznych na penicylinę lub inny antybiotyk beta-laktamowy w wywiadzie. Reakcja ta może być klasyfikowana jako łagodna lub ciężka. Ciężka alergia definiowana jest przez CDC jako anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa lub pokrzywka. Wysypki niepokrzywkowe są zaliczane do łagodnych alergii. Nudności, wymioty, biegunka i zapalenie pochwy nie wskazują na reakcję uczuleniową na antybiotyk. Obciążony wywiad rodzinny, ale negatywna historia osobista alergii na penicylinę, nie wyklucza możliwości jej zastosowania. Prawdziwa alergia na penicylinę, która jest działaniem niepożądanym Ig-E zależnym, jest rzadka (1-5 na 10000) [15,43]. Około 80% pacjentów traci wrażliwość na beta-laktamy po 10 latach [94]. ACOG zaleca stosowanie testów alergicznych u pacjentek z niepewną lub nieudokumentowaną historią reakcji na penicylinę [3]. Można je wykonać wcześniej przed porodem. Testy skórne są metodą dokładniejszego określenia czy pacjent jest naprawdę uczulony na antybiotyk i mają na celu zwiększenie liczby ciężarnych, które mogą bezpiecznie otrzymywać schematy oparte na beta-laktamie [3,11,43,94].

Dla osób z wysokim ryzykiem antybiotyki są wybierane zgodnie z wynikami wrażliwości na leki. Podawanie cefazoliny, która jest antybiotykiem bezpiecznym i korzystnym dla ciężarnych, może zmniejszyć wydatki medyczne [11]. Po drugie, u kobiet z wysokim ryzykiem alergii na penicylinę, należy sprawdzić wrażliwość izolatu na klindamycynę. Jest to konieczne, ponieważ w raportach z 2016 roku wskaźniki oporności GBS na klindamycynę zbliżają się do 42% [3,11,19]. Skuteczność śródporodowej profilaktyki z zastosowaniem tego antybiotyku szacuje się na 86% do 89% [32]. Dodatkowo farmakokinetyka klindamycyny, w tym stopień transportu przez łożysko i stężenie u płodu, nie została dobrze zbadana, co prowadzi do niejasnych zaleceń dotyczących czasu dawkowania [94].

Wankomycyna pozostaje jedyną opcją śródporodowej profilaktyki u kobiet, które zgłaszają alergię na penicylinę wysokiego ryzyka i których szczep jest oporny

na klindamycynę [4,11,50,117]. Lek ten jednak wykazuje niepełny transfer przez łożysko [94%]. ACOG zaleca podawanie wankomycyny w oparciu o masę ciała [3]. Zastosowanie wankomycyny należy bardzo dokładnie rozważyć, ponieważ niepotrzebne narażenie na ten antybiotyk wiąże się z pojawieniem się opornych bakterii, takich jak enterokoki [2,11,96]. Zgłoszono już także oporność GBS na ten antybiotyk [50].

Do działań niepożądanych związanych z wankomycyną zalicza się reakcję nadwrażliwości zwaną „zespołem czerwonego człowieka”, która obejmuje uderzenia gorąca i łagodny świąd. Mogą także wystąpić poważniejsze powikłania sercowo-naczyniowe. Inne istotne działania niepożądane obejmują nefrotoksyczność i ototoksyczność [96].

Chociaż badania wykazały, że alternatywne antybiotyki, takie jak klindamycyna i wankomycyna, mogą osiągać poziom terapeutyczny u płodu, nie wykazano, aby skutecznie zapobiegały chorobie wywołanej przez paciorkowce u noworodków. Mogą one być w rzeczywistości związane ze zwiększoną częstością występowania choroby EOGBS. Dlatego APP nie uważa tych antybiotyków za odpowiednią profilaktykę [89].

Penicylina jest preferowanym środkiem, ponieważ wykazuje mniejsze prawdopodobieństwo wywołania oporności [11]. Wszystkie izolaty kliniczne są uważane za wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe [4,97]. W 2008 roku w USA, Kanadzie oraz w Japonii odnotowano przypadki kliniczne szczepów GBS o obniżonej wrażliwości na penicylinę (PRGBS) [97]. W izolatach w Japonii zmniejszona wrażliwość na penicylinę uznana została za wtórną do zmniejszonej ekspresji białka wiążącego penicylinę (PBP) [2]. W 2014 roku również w Japonii zauważono izolaty wrażliwe na penicylinę, ale o zmniejszonej wrażliwości na cefalosporyny [97]. Występowanie niskich wskaźników oporności na penicylinę i ampicylinę wskazuje na możliwość obecności szczepów GBS o zmniejszonej wrażliwości na beta-laktamy [119]. Jednak penicylina G pozostaje podstawą leczenia chorób inwazyjnych [2].

W ostatnich dekadach odnotowano wzrost częstości występowania szczepów *S. agalactiae* opornych na erytromycynę i klindamycynę [37,61]. Oporność związana jest z nabyciem i ekspresją genów *erm*, co prowadzi do powstania fenotypu MLSB-oporności na erytromycynę i klindamycynę, określonego jako fenotyp M- oporność na makrolidy.

Oporność tylko na klindamycynę związana z genem *linB* prowadzi do powstania fenotypu L-oporność na linkozaminy.

W związku z narastaniem wskaźnika oporności, który w 2016 roku wynosił 54%, erytromycyna nie jest zalecana [3]. Ponadto, ze względu na słabą penetrację bariery łożyska, erytromycyna nie wytwarza terapeutycznych poziomów ani w płynie owodniowym, ani we krwi płodu [3,11,43].

6.3.1. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii według Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Rekomendacje PTGiP różnią się od zaleceń w innych państwach. Rekomendowanym lekiem jest penicylina G podawana dożylnie w pierwszej dawce wynoszącej 5 mln jednostek, a następnie 2,5 mln jednostek co 4 godziny aż do zakończenia porodu. Alternatywą jest ampicylina, którą można podać dożylnie w pierwszej dawce 2g, a następnie 1g co 4 godziny aż do porodu. Jeśli pacjentka zgłasza uczulenie na penicylinę, a szczep nie wykazuje fenotypu MLSB, zaleca się podanie dożylnie erytromycyny w dawce 500 mg co 6h lub klindamycyny w dawce 900 mg co 8 godzin aż do ukończenia porodu. W przypadku szczepu z fenotypem MLSB zaleca się dożylnie wankomycynę 1g co 12 godzin aż do porodu, Jeśli pacjentka podaje uczulenie na penicylinę, ale może przyjmować cefalosporyny, należy podać cefazolinę w początkowej dawce dożylnej 2g, a następnie 1 g co 8 godzin aż do porodu. Gdy nieznana jest informacja o obecności fenotypu MLSB, zgodnie z wytycznymi PTGiP, należy podać cefalosporynę, wankomycynę lub teikoplaninę. Ze względu na brak badań klinicznych nad skutecznością w profilaktyce okołoporodowej teikoplaniny, lek ten należy stosować z ostrożnością. W IAP nie należy stosować innych beta-laktamów niż penicylina, ampicylina i cefazolina [29]. W Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach lekiem z wyboru jest cefazolina. Procedura zastosowania cefalosporyn zamiast penicyliny została wprowadzona w szpitalu przez Zespół Terapeutyczny Szpitala w związku z utrudnionym dostępem do penicyliny G. Postępowanie takie jest zgodne z pracą Sperb Antonello V. i wsp. [112], którzy stwierdzili, że cefazolina może być optymalnym wyborem w sytuacjach, gdy penicyliny są przeciwwskazane lub niedostępne. Według Yang L. i wsp. [55] cefalosporyny mogą być stosowane jako profilaktyka pierwszego rzutu w przypadku zakażenia GBS.

Cefalosporyny, podobnie jak penicylina G i ampicylina, wykazują wąskie spektrum przeciwdrobnoustrojowe. Osiągają wysokie stężenie wewnątrzodniowe. W około 10% istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na cefalosporyny u pacjentów z ciężką alergią na penicylinę [94]. W przypadku ciężarnych, laboratoria powinny przeprowadzać testy wrażliwości na antybiotyki dla wszystkich izolatów GBS [38].

6.4. Skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zmniejszaniu inwazyjnej choroby GBS u noworodków

Od czasu wprowadzenia profilaktyki antybiotykowej w okresie okołoporodowym w USA, częstość występowania inwazyjnej choroby GBS o wczesnym początku spadła z 1,7 przypadków na 1000 żywych urodzeń w 1993 roku do 0,76- 0,77 przypadków w latach 2005-2008 [2]. Kraje o niskim i średnim PKB doświadczają zwiększonej częstości iGBS u noworodków, co wiąże się z brakiem dostępności IAP. Zastosowanie badań przesiewowych w kierunku kolonizacji matek paciorkowcem grupy B oraz IAP istotnie wpłynęło na zmniejszenie obciążenia EOGBS [8]. Wydaje się jednak, że IAP ma niewielki lub żaden wpływ na częstość występowania chorób o późnym początku, porodu przedwczesnego lub urodzenie martwego dziecka [3,8,33,94]. Przez ostatnie 20 lat wskaźnik LOGBS utrzymywał się na stałym poziomie od 0,3 do 0,4 przypadków na 1000 żywych urodzeń [94]. Niewielka liczba bakterii, mimo prawidłowo zastosowanej profilaktyki śródporodowej, może przetrwać w pochwie i odbytnicy. Przetrwałe bakterie mogą stopniowo się namnażać i zostać przeniesione na noworodki w ciągu pierwszego miesiąca po urodzeniu [92].

6.5. Procedury związane z porodem u pacjentek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B

Wskaźniki indukcji porodu stale rosną, a mechanizmy preindukcji porodu często obejmują mechaniczne rozwieranie szyjki macicy przy zastosowaniu cewnika balonowego lub farmakologiczne za pomocą prostaglandyn [83].

U kobiet z dodatnim wynikiem GBS, u których przewiduje się poród drogą pochwową, badania nie wskazują na negatywny wpływ mechanicznego rozwierania szyjki macicy podczas preindukcji na wyniki matczyne lub noworodkowe, a sama obecność paciorkowca nie powinna być uznawana za przeciwwskazanie do tej procedury. Informacje na ten temat są jednak ograniczone [43]. Mechaniczne zmiany szyjki macicy

mogą zwiększyć liczbę bakterii, w tym *S. agalactiae*, w szyjce macicy, ale nie został udowodniony ich związek z zakażeniami. W przeprowadzonych przez Place K. i wsp. analizach ryzyko infekcji u matki i noworodka, przy zastosowaniu cewnika balonowego, było niższe u kobiet z dodatnim wynikiem GBS niż u kobiet z wynikiem ujemnym. Jako czynnik potencjalnie zmniejszający ryzyko zakażenia wskazano na zastosowanie IAP [83].

Chociaż brak dowodów na to, że sztuczne przerwanie ciągłości błon płodowych może zwiększać ryzyko EOGBS, procedura ta może skrócić czas ekspozycji na IAP poprzez przyspieszenie przebiegu porodu. W związku z tym zasadne jest odłożenie amniotomii, zwłaszcza u wieloródek, do momentu odpowiedniego zastosowania IAP [15,43]. U kobiet z negatywnym wynikiem GBS, jeśli czas od pęknięcia błon płodowych do porodu był krótszy niż 12 godzin, obserwuje się zwiększone ryzyko zakażenia noworodka. Jest to wynikiem braku efektu ochronnego profilaktyki antybiotykowej [83].

Chociaż poród przez cesarskie cięcie zmniejsza ryzyko przeniesienia GBS na noworodka kobiet skolonizowanych, nie eliminuje ono ryzyka transmisji zakażenia, gdyż paciorkowiec może przedostać się przez nienaruszone błony płodowe [68].

CDC zalecają rutynowe badania przesiewowe GBS u wszystkich kobiet w ciąży, w tym u kobiet planujących cięcie cesarskie, ze względu na ryzyko przedwczesnego porodu i/lub pęknięcia błon płodowych. Ryzyko u noworodków związane z kolonizacją *S. agalactiae* u matek poddawanych planowanemu cesarskiemu cięciu nie jest jasno określone. CDC potwierdza, że ryzyko wystąpienia EOGBS wśród noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie przed rozpoczęciem porodu i z nienaruszonymi błonami owodniowymi jest niskie [68,111].

Kobiety z dodatnim wynikiem GBS, z zaplanowanym cięciem cesarskim, u których występuje poród lub pęknięcie błon płodowych, powinny otrzymać cefazolinę, która służy zarówno jako profilaktyka śródporodowa, jak i okołooperacyjna [43].

Konieczne do wykonania interwencji położnicze nie powinny być opóźniane wyłącznie w celu zapewnienia odpowiedniego czasu na podanie antybiotyku przed porodem. Interwencje te obejmują, m.in. podanie oksytocyny, sztucznego przerwania ciągłości błon lub planowanego cięcia cesarskiego, z lub bez wcześniejszego odpłynięcia płynu owodniowego [15].

W przypadku postępującego porodu przedwczesnego należy rozpocząć IAP. Jeżeli udało się wyhamować czynność skurczową podczas zagrażającego porodu przedwczesnego, można przerwać śródporodową profilaktykę antybiotykową GBS, a dalsze postępowanie prowadzone jest na podstawie najnowszego wyniku hodowli. W przypadku dodatniej hodowli GBS ponowne badanie nie jest konieczne, a profilaktyka antybiotykowa podczas porodu powinna być zlecona za każdym razem, gdy rozpoczyna się poród. Jeśli wynik hodowli jest niedostępny, zaleca się zastosowanie IAP w każdym przypadku powtarzania się porodu przedwczesnego. Profilaktyka nie jest konieczna, jeśli poród rozpoczyna się w ciągu 5 tygodni od uzyskania negatywnego wyniku posiewu w kierunku paciorkowca z grupy B. Badanie przesiewowe należy natomiast powtórzyć w 36 0/7- 37 6/7 tygodniu ciąży, jeśli od uzyskania ujemnego wyniku minęło 5 lub więcej tygodni [11,15].

6.6. Powikłania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej

Chociaż zapobieganie chorobie EOGBS jest ważne, dożylne podawanie antybiotyków rodzącym kobietom nie jest pozbawione efektów ubocznych, a bezpieczeństwo interwencji nie zostało dokładnie przebadane. Do działań niepożądanych należy wzrost liczby organizmów lekoopornych, łagodne do zagrażających życiu reakcje alergiczne u kobiet, medykalizacja porodu oraz zmiana mikrobiomu jelit noworodków w powiązaniu z późniejszymi skutkami, takimi jak alergie, otyłość i cukrzyca, martwicze zapalenie jelit i infekcje o późnym początku [4,14,80,103].

6.6.1. Wzrost lekooporności

Wzrost oporności na antybiotyki stanowi poważne zagrożenie, ponieważ IAP jest obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA leczeniem GBS dla kobiet w ciąży i jedynym środkiem zapobiegawczym pionowej transmisji paciorkowca typu B [10]. Celem IAP jest szybkie osiągnięcie odpowiedniego poziomu antybiotyków w krążeniu płodowym i płynie owodniowym, przy jednoczesnym uniknięciu potencjalnych neurotoksycznych stężeń w surowicy matki lub płodu [80].

Użytecznym narzędziem do jednoznacznego genotypowania i określania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe jest sekwencjonowanie całego genomu- WGS [25]. Wysoka częstość występowania szczepów opornych na antybiotyki ogranicza możliwości terapeutyczne i zmusza do stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, co przyczynia się do narastania oporności [61,100].

6.6.2. Zaburzenia mikrobioty jelitowej noworodka

Mikrobiota jelitowa, będąca siedliskiem bakterii, archeonów, mikroeukariontów i wirusów, odgrywa kluczową rolę w życiu człowieka. Reguluje odporność jelitową, dostarcza niezbędnych składników odżywczych i bioaktywnych metabolitów, bierze udział w homeostazie energetycznej, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego oraz odporności na patogeny. Powierzchnia błony śluzowej pochwy stanowi główną barierę immunologiczną [65].

Początkowy skład mikrobiomu jelitowego niemowląt zaczyna się formować podczas porodu i krótko po nim [65]. W momencie narodzin jelito noworodka jest po raz pierwszy kolonizowane przez drobnoustroje pochodzące z mikroflory pochwy, skóry, jamy ustnej matki oraz z siary. Rodzaj pionierskich bakterii zależy od kilku czynników, takich jak sposób porodu, wiek ciążowy w chwili porodu, sposób karmienia noworodka, antybiotyki oraz ekspozycja na różne czynniki środowiskowe. Paciorkowce z grupy B uważane są za drobnoustroje komensalne i probiotyczne [79,118].

Zbalansowany skład mikrobioty w jelitach niemowląt i bogata różnorodność gatunkowa są istotne dla optymalnego funkcjonowania organizmu. Kluczową cechą zdrowego mikrobiomu pochwy jest dominacja pałeczek kwasu mlekowego. Przewaga ta jest niezbędna do przywrócenia równowagi ekosystemu pochwy oraz utrzymania niskiego pH, które działa jako bariera chroniąca przed inwazją i kolonizacją patogenów. Uważa się, że jest to istotne dla ochrony zarówno matki, jak i płodu przed infekcją [78].

Antybiotykoterapia okołoporodowa wiąże się ze zmianami zarówno w mikrobiomie matki, jak i noworodka [7,79,123]. Ekspozycja na antybiotyki w okresie okołoporodowym, poprzez niszczenie fizjologicznej flory bakteryjnej, może stworzyć warunki do rozwoju bakterii chorobotwórczych, takich jak na przykład *Escherichia coli* [4,79,123]. Ponieważ *E. coli* jest drugą przyczyną wczesnych zakażeń u noworodków EONS, pojawienie się na dużą skalę bakterii *E. coli*, zwłaszcza opornych na beta-laktamy, stanowiłoby duże zagrożenie [126]. Bardzo ważne jest więc rozsądne stosowanie antybiotyków w okresie okołoporodowym, ponieważ może to pomóc w ograniczeniu problemu oporności wielolekowej w przypadku sepsy u noworodków i niemowląt [45].

W związku z rosnącym zrozumieniem wpływu antybiotykoterapii we wczesnym okresie życia na integralność mikrobiomu wzrasta zaniepokojenie związane z IAP i potencjalnymi negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi dla noworodka. [4,34,115].

7. Znaczenie mikrobiomu

Mikrobiom odgrywa kluczową rolę w regulowaniu wydzielania hormonów, metabolizmie oraz modulacji układu odpornościowego, co sugeruje powiązanie dysbiozy z chorobami autoimmunologicznymi, niedożywieniem i chorobami metabolicznymi. Złożona i indywidualna symbioza między mikrobiotą a gospodarzem sprawia, że nawet niewielkie zmiany w mikrobiomie noworodków mogą mieć istotny wpływ na ich zdrowie w wieku dorosłym [79].

Dysbioza, czyli zaburzenie mikrobiomu, jest powiązana z ryzykiem pogorszenia stanu zdrowia [36,62,79]. Zaburzenia mikrobioty jelitowej mogą prowadzić do zmniejszenia produkcji witamin, zaburzeń wchłaniania składników, pojawienia się alergii pokarmowych, astmy, nadwagi w wieku 2 lat, cukrzycy, wrzodziejącego zapalenie jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna [3,34,36,51]. Mikrobiota wpływa także na rozwój układu nerwowego oraz utrzymanie prawidłowego stanu czynnościowego mikrogleju. Zaburzenia tych procesów mogą stać się przyczyną schorzeń neurologicznych i neurodegeneracyjnych [18,36].

Skomplikowany i dynamiczny proces kształtowania się mikrobiomu noworodków sugeruje, że większość zmian wywołanych antybiotykami w okresie okołoporodowym zmniejsza się z czasem, ale może to zależeć od długości ekspozycji oraz czynników poporodowych, takich jak na przykład sposób karmienia [79,123]. U noworodków narażonych na IAP obserwuje się zmniejszoną liczbę korzystnych bakterii *Bifidobacterium*, niezbędnych do trawienia oligosacharydów mleka [62]. Proces ten jest dodatkowo nasilony w przypadku dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym [62,74]. Krótka ekspozycja na antybiotyk w okresie porodowym może również powodować trwałe zmiany w składzie i różnorodności mikrobiomu [73]. Antybiotyki o szerokim spektrum działania zmniejszają różnorodność mikroflory jelitowej. Oprócz działania na szkodliwe patogeny, mogą równocześnie wyeliminować korzystne drobnoustroje [65,72,123].

Obserwuje się, że stosowanie IAP u noworodków urodzonych drogą pochwową wpływa na mikrobiom nawet przez okres do 6 miesięcy. Mogą zmienić się proporcje drobnoustrojów kolonizujących jelita, szczególnie obniżyć się liczba bakterii komensalnych. Dodatkowym problemem jest zwiększenie oporności patogenów na antybiotyki [79]. U noworodków, u których w okresie okołoporodowym zastosowano

IAP, stwierdzono obecność genów oporności na beta-laktamy oraz na aminoglikozydy, które są często stosowane w okresie okołoporodowym [65,79].

S. agalactiae może być przejściowym lub stałym składnikiem ludzkiej mikrobioty. Nie jest jeszcze jasne, czy bakteria jest naprawdę komensalem w tym środowisku. W procesie kolonizacji pochwy paciorkowcem zachodzą interakcje między GBS a innymi drobnoustrojami. W badaniach potwierdzona została odwrotna korelacja między liczebnością paciorkowca typu B a *Lactobacillus* [47]. Jeśli populacja *Lactobacillus* jest zmniejszona lub wyeliminowana wówczas zwiększa się ryzyko bakteryjnego zapalenia pochwy, infekcji dróg rodnych, infekcji dróg moczowych i kandydozy sromu [78]. Osobniki GBS dodatkowo wykazują wyższy poziom niektórych gatunków *Prevotella*, *Megasphaera* i *Streptococcus* niż osobniki GBS ujemne. Status kolonizacji *S. agalactiae* nie miał wpływu na wykrywanie w pochwie takich patogenów, jak *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* i *Chlamydia trachomatis*. Sama kolonizacja GBS nie wskazuje na zmienioną lub nieprawidłową mikrobiotę pochwy lub bakteryjne zapalenie pochwy (BV), ale odnotowano wyraźne korelacje z poszczególnymi taksonami i paciorkowcem typu B [47,64].

S. agalactiae wpływa na obecność lub brak innych organizmów bezpośrednio poprzez konkurencję niszową lub pośrednio poprzez modulację immunologiczną gospodarza lub jego metabolizmu. Możliwe jest, że obecność GBS w pochwie matki może zmienić transfer jej drobnoustrojów do noworodka. Paciorkowiec z grupy B rozwinął liczne interakcje mikrobiologiczne, które mają charakter synergistyczny lub antagonistyczny. Zrozumienie interakcji między GBS a drobnoustrojami najbardziej narażonymi na iGBS jest kluczowe. Wskaźniki kolonizacji u matek różnią się w zależności od regionu, podobnie jak obciążenie inwazyjną chorobą paciorkowcową. Wiedza na temat dynamiki relacji *S. agalactiae*-drobnoustrój oraz zmienności regionalnej jest istotna przy opracowywaniu i wdrażaniu terapii [47].

W różnych gałęziach medycyny, w tym położnictwie i ginekologii podejmowane są próby zastosowania terapii mikrobiomu. Stosowane są różne metody, w tym interwencje dietetyczne, prebiotyki, probiotyki, synbiotyki, postbiotyki, terapia fagowa i przeszczep mikrobiomu [26].

8. Metody alternatywne

8.1. Terapia mikrobiologiczna w profilaktyce i leczeniu. Probiotyki, terapia fagowa i przeszczep mikrobiomu pochwowego

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach, przynoszą korzyści zdrowotne dla gospodarza. W utrzymaniu równowagi mikroflory jelitowej pomagają prebiotyki, które są związkami organicznymi stanowiącymi pożywienie dla bakterii komensalnych [18,124]. Stosowanie probiotyków i prebiotyków w okresie ciąży oraz laktacji jest uważane za bezpieczne [18]. Jednakże ich skuteczność zależy od konkretnego stanu kolonizacji mikrobiomu lub środowiska jelitowego. Ponadto nie są one ukierunkowane na konkretne choroby i zapewniają jedynie tymczasową odpowiedź terapeutyczną. Zarówno probiotyki, jak i prebiotyki mogą być stosowane do zmiany nie zrównoważonego składu flory bakteryjnej pochwy, koncentrując się głównie na zwiększeniu liczby *Lactobacillus*. Synbiotyki, które łączą probiotyki i prebiotyki, mogą wymagać odpowiedniego środowiska do swojej aktywacji [26,66].

W wielu badaniach przedstawiono twierdzenia dotyczące różnorodności gatunków bakterii, które uważane są za skuteczne probiotyki. Dostępne na rynku suplementy probiotyczne zazwyczaj zawierają gatunki *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. *Lactobacillus* odgrywa istotną rolę w utrzymaniu równowagi mikrobiologicznej układu moczowo-płciowego, określanej jako eubioza. Gatunki *Bifidobacterium* są rzadziej stosowane w celach zdrowotnych u kobiet, gdyż ich działanie odbywa się głównie w przewodzie pokarmowym [124].

Podawanie pałeczek kwasu mlekowego stanowi interesujące alternatywne podejście do zarządzania kolonizacją GBS u kobiet w ciąży. Pałeczki mają potencjał do utrzymania homeostazy pochwy poprzez zajmowanie nisz, utrudniając ekspansję innych bakterii, tworzenie biofilmów, wytwarzanie kwasu mlekowego i produkcję substancji przeciwdrobnoustrojowych oraz regulację lokalnych odpowiedzi immunologicznych błon śluzowych szyjki macicy i pochwy [18,51,124]. Rola wpływu probiotyków na nosicielstwo *S. agalactiae* pozostaje niejasna [2]. Niezbędne są solidne dowody kliniczne i eksperymentalne, które potwierdzą antagonizm między gatunkami *Lactobacillus* a GBS oraz znaczenie *Lactobacillus* w zachowaniu zdrowej błony śluzowej pochwy [47]. Obecnie brakuje wystarczających dowodów, aby rutynowo zalecać stosowanie probiotyków w ciąży, celem redukcji kolonizacji GBS [72].

Terapia fagowa może wymagać szczególnego środowiska do aktywacji, a jej działanie ograniczone jest do zmian aktywności biologicznej mikrobioty. Fagi wiążą się ze specyficznymi receptorami w ścianie komórkowej bakterii i wprowadzają zmodyfikowane materiały terapeutyczne do komórki gospodarza [26].

Przeszczep mikrobiomu pochwowego stanowi kolejną metodę terapii mikrobiologicznej w leczeniu dysbiozy pochwy. W tym postępowaniu mikrobiom dawcy jest weryfikowany i oceniany pod kątem medycznym za pomocą oceny mikroskopowej lub sekwencjonowania nowej generacji. Optymalny mikrobiom pochwy jest przeszczepiany biorcom. Przeprowadzenie procedury skutecznie łagodzi objawy pacjentek i przywraca właściwy skład mikrobiomu pochwowego, w tym wysoką liczbę *Lactobacillus*. Wdrożenie precyzyjnych i konstruktywnych norm regulacyjnych dotyczących procesów badań przesiewowych jest konieczne, aby zmniejszyć ewentualne ryzyko przenoszenia patogennych mikroorganizmów, zwłaszcza tych odpornych na antybiotyki. Aby móc skutecznie stosować terapię mikrobiologiczną w leczeniu GBS, potrzebne są dalsze, badania nad interakcjami między gospodarzem a mikrobiomem [26].

8.2. Wpływ chlorku dequalinium na profilaktykę zakażenia w okresie okołoporodowym

Kolejną rozpatrywaną alternatywną metodą postępowania było zastosowanie chlorku dequalinium (DQC) [4,100]. Związek został uznany za skuteczny i bezpieczny w zwalczaniu bakterii, drożdży i pierwotniaków o szerokim spektrum działania. Zatwierdzono został do stosowania w ciąży [100]. Przegląd Cochrane nie popiera stosowania chlorheksydyny w prewencji EOGBSi [124,80]. W badaniach nie potwierdzono, aby oczyszczanie pochwy chlorheksydyną obniżyło ryzyko choroby EOGBS u noworodków kobiet z dodatnim wynikiem GBS [43]. Stwierdzono, że jakość danych naukowych dotyczących efektywności chlorheksydyny jest niska, a ryzyko błędów systematycznych jest wysokie [80].

8.3. Potencjał terapeutyczny czosnku w zwalczaniu infekcji GBS

W profilaktyce chorób w krajach rozwijających się, takich jak Brazylia, dobrze ugruntowane w medycynie konwencjonalnej są leki ziołowe. W medycynie tradycyjnej do zwalczania infekcji GBS u kobiet w ciąży stosowano czosnek. Narastający problem oporności bakterii na leki budzi istotne obawy, a substancje naturalne mogą stanowić nowe źródło związków, które pomogą w rozwiązaniu tej kwestii. Konieczne są jednak

dalsze badania przedkliniczne oceniające aspekty farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne tych substancji [53].

Czosnek (*Allium sativum* L.) z rodziny *Liliaceae*, ma liczne właściwości terapeutyczne stosowane w tradycyjnej medycynie, choć wiele z nich nie zostało jeszcze naukowo zweryfikowanych. Roślina ta posiada właściwości przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i korzystnie wpływające na układ sercowo-naczyniowy, a także działanie wspomagające u pacjentów z cukrzycą i otyłością [53].

Związki siarkoorganiczne stanowią główne substancje bioaktywne obecne w czosnku. Allicyna, odpowiedzialna za jego charakterystyczny zapach, jest najczęściej opisywanym w literaturze związkiem o potencjalnym działaniu leczniczym. Wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Poza allicyną odkryte zostały również nowe związki izolowane z czosnku o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Przeprowadzone badanie wykazało, że dwa peptydy oraz mieszanina ajoenu (E i Z) były najskuteczniejszymi związkami zawartymi w czosnku w kontekście aktywności przeciwdrobnoustrojowej przeciwko *S. agalactiae*. Ewentualne opracowanie takiej terapii może pomóc w ograniczeniu masowego używania antybiotyków i związanej z tym rosnącej oporności bakterii. Mimo że przeciwdrobnoustrojowe działanie czosnku jest dobrze znane, istnieje nadal niewiele danych na temat jego skuteczności przeciwko GBS [53].

Obecnie żadne z powyższych alternatyw, czyli płyn do płukania pochwy z chlorheksydyną, czosnek lub probiotyki, nie posiadają wystarczającej liczby wysokiej jakości badań, aby uzasadnić ich stosowanie w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności noworodków związanymi z GBS [30].

8.4. Rodzaj szczepionek przeciwko *Streptococcus agalactiae*. Wyzwania i perspektywy

Zdolność *Streptococcus agalactiae* do wywoływania inwazyjnych zakażeń zależy od poziomu przeciwciał matczynych u noworodków. Podczas ciąży immunoglobuliny przekazywane są do płodu przy udziale transportu łożyskowego lub noworodkowi po urodzeniu poprzez karmienie piersią. W ten sposób utrzymuje się ich odpowiedni poziom zapewniający ochronę przed infekcjami w najwcześniejszym okresie życia

[1,22,46,74]. Podanie szczepionki kobietom w ciąży w celu wytworzenia specyficznych przeciwciał wzmacnia naturalny szlak odporności [1,23,39].

Transport przez łożysko naturalnie nabytych matczynych przeciwciał przeciwko GBS został po raz pierwszy opisany w 1976 roku. Od tego czasu ustalono bezpośredni związek między poziomem matczynej immunoglobuliny G (IgG) w stosunku do trzech z dziesięciu znanych polisacharydów otoczkowych GBS a zmniejszonym ryzykiem zakażenia noworodka [82]. Transport łożyskowy kontrolowany jest przez noworodkowy receptor Fc, który reguluje, wraz z postępem ciąży, stopniowy wzrost ilości przeciwciał transportowanych od matki do dziecka. System transportu łożyskowego wykazuje wysoką selektywność dla przeciwciał klasy IgG. Ilość przekazywanych immunoglobulin zależy od ich stężenia u kobiety ciężarnej, czasu szczepienia w trakcie ciąży oraz funkcji łożyska. Stężenie przeciwciał w organizmie matki zależy natomiast od statusu szczepień kobiet lub czasu, jaki upłynął od ostatniego szczepienia lub choroby. Immunoglobuliny zapewniają odporność błon śluzowych neutralizując toksyny a także zapobiegając przyleganiu czynników wirulencji do nabłonków układów oddechowego oraz pokarmowego [46].

Przeciwciała matczyne u noworodka zanikają wykładniczo w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia, a tempo rozpadu jest stałe niezależnie od ilości przeciwciał otrzymanych po urodzeniu. W związku z tym będą się one dłużej utrzymywać u noworodków startujących z wyższego poziomu immunoglobulin matczynych. Pomyślnie opracowanie i wdrożenie szczepionki przeciwko GBS może przyczynić się do przemiany paciorkowca z grupy B w przeważnie nieszkodliwy komensal błony śluzowej [46]. Z drugiej strony, istnieje niewiele systematycznych badań dotyczących potencjalnych zalet szczepień związanych z okresem ciąży [97].

W kontekście profilaktyki *Streptococcus agalactiae* zidentyfikowano dwa odrębne rodzaje sacharydów: wspólny dla wszystkich szczepów węglowodan grupy B oraz CPS, z których ten drugi okazał się kluczowym składnikiem potencjalnych szczepionek. CPS składa się z końcowych grup kwasu sialowego, które zakłócają wiązanie składnika dopełniacza C3, chroniąc tym samym patogen przed alternatywnym szlakiem aktywacji systemu odpornościowego [39,71].

Istnieje 10 serotypów kapsułkowych (Ia, Ib-IX) GBS. Prawie wszystkie CPS GBS składają się ze 150 lub więcej powtarzających się jednostek oligosacharydowych:

galaktozy, glukozy, N-acetyloglukozaminy i kwasu N-acetylneuraminowego (kwas sjałowy). Każdy CPS ma unikalną strukturę zawierającą sacharydy szkieletowe i łańcuchy boczne składające się z mono-, di- lub trisacharydów. Specyficzność serotypowa wynika z określonego rozmieszczenia monosacharydów w każdej jednostce polisacharydowej. Obecność kwasu sjałowego jako czynnika wirulencji jest zachowana wśród wszystkich CPS GBS. Prawie wszystkie paciorkowce z grupy B posiadają również białka powierzchniowe. Najlepiej scharakteryzowane są historycznie oznaczone białka C, obecne w większości szczepów GBS, które nie są serotypem III. Obserwacje na modelach zwierzęcych sugerują, że szczepionka z białkiem beta C może chronić przed zakażeniem. Wszystkie serotypy mogą wywoływać chorobę, ale częstość występowania jest zmienna [39].

Przeciwciała matczyne przeciw polisacharydom otoczkowym GBS zdają się chronić przed chorobą w okresie okołoporodowym [39]. Głównym wyzwaniem w procesie produkcji szczepionek jest stworzenie optymalnej formuły zawierająca wszystkie 10 CPS [42]. Wstępne próby niesprężonych szczepionek polisacharydowych wywołały umiarkowaną odpowiedź. Obecnie opracowywane trój- i sześciowalentne szczepionki skoniugowane wymagają połączenia CPS z odpowiednim białkiem nośnym [2,106]. W związku z tym badane są również nowe potencjalne szczepionki oparte na konserwatywnych białkach powierzchniowych, takich jak ScpB, Lmb, immunogenne białko powierzchniowe Sip, Rib oraz tandemowe powtórzenia α i β z białka C [1].

Dla rozwoju szczepionek obiecujące cele stanowią także inne czynniki wirulencji, takie jak adhezyny, hemolizynowy pigment czy pilus [106]. Z wykorzystaniem wakcynologii strukturalnej zaprojektowano między innymi obiecującego kandydata na szczepionkę hybrydową opartą na sześciu podjednostkach pilusa z wariantu BP-2a. Struktura krystalograficzna podjednostki pilusa BP-2a wykazuje cztery domeny, przypominające domeny IgG: D1, D2, D3 oraz D4. Ponieważ domena D3 wywołuje analogiczną ochronę jak cała podjednostka BP-2a, oczekuje się, że preparat zapewni ochronę przed wszystkimi sześcioma wariantami pilusa obecnymi w szczepach GBS [1].

Zauważa się coraz większe wykorzystanie szczepień u kobiet w ciąży w celu ochrony matki, płodu i niemowlęcia przed zakażeniami [46]. Obecnie do zalecanych w ciąży zalicza się szczepienia przeciwko grypie, krztuścowi i chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19). Zostały one wprowadzone jako nagła lub pilna odpowiedź na wzrost

częstości występowania tych chorób [30]. Przeciwdziałanie infekcji *S. agalactiae* u noworodków i matek również zostało uznane za znaczący cel globalnej strategii zdrowotnej. Komitet Doradczy ds. Rozwoju Produktu dla Szczepionek WHO (PDVAC) opracował "Plan działania na rzecz rozwoju technologii szczepionek przeciwko *Streptococcus* grupy B", z priorytetami w zakresie rozwoju, testowania, licencjonowania i globalnej dostępności szczepionek [46,131]. W 2021 roku uznano za kluczowy kamień milowy w globalnym planie WHO, uzyskanie licencji na przystępną cenowo szczepionkę przeciwko GBS do 2026 roku [131].

Obecnie nie ma dostępnej na rynku szczepionki, jednak trwają intensywne badania, które znajdują się w pierwszej i drugiej fazie badań klinicznych, mające na celu wprowadzenie na rynek odpowiednich preparatów [4,30,87,133,134]. Trójwartościowa szczepionka GBS (Ia, Ib i III) wydaje się być dobrze tolerowana i immunogenna. Również skuteczna i bezpieczna okazała się szczepionka sześciowartościowa obejmująca najczęstsze serotypy (Ia, Ib, II, III, IV i V). Przeszła ona w Stanach Zjednoczonych badania pierwszej i drugiej fazy [11]. Trwają także badania przedkliniczne nad pięciowalentną szczepionką przeciwko GBS opartą na serotypach Ia, Ib, II, III, V oraz koniugowaną szczepionką wielowalentną z polisacharydem kapsułowym [1,106]. Oprócz specyficzności serotypowej, opracowanie globalnie istotnej szczepionki przeciwko GBS stanowi rzeczywiste wyzwanie ze względu na zróżnicowanie geograficzne serotypów oraz zmienność w czasie [1].

Sukces każdej szczepionki zależy od jej przyjęcia w populacji docelowej. Doświadczenia z wcześniejszymi preparatami dla matek sugerują, że akceptacja nowej szczepionki może być trudna. Istnieje nadzieja, że skuteczna szczepionka przeciwko GBS może być zintegrowana z istniejącymi programami szczepień matek, co zmniejszy stosowanie antybiotyków podczas porodu [30].

Pomimo nieustających wysiłków w zakresie opracowywania skutecznych szczepionek przeciw GBS, obecne strategie obejmują IAP. Jednakże, wzrastająca oporność bakterii na antybiotyki zmusza do poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych. Często sugerowanym alternatywnym środkiem terapeutycznym są bakteriofagi, choć ich skuteczność wymaga dalszych badań [10,116]. Mimo, że osiągnięcia techniczne w zakresie szczepionek są obiecujące w zapobieganiu EOGBS,

do tej pory nie udostępniono żadnej skutecznej szczepionki przeciwko *S. agalactiae* typu B [40].

Dożylna immunoglobulina (IVIG) jest alternatywną strategią leczenia zakażenia paciorkowcem typu B w pediatrii [29]. IVIG to zbiorczy preparat ludzkiej immunoglobuliny, który zawiera przeciwciała przeciwko różnym patogenom, w tym GBS. Wykazano, że IVIG skutecznie zmniejsza ryzyko zakażenia u noworodków i poprawia wyniki leczenia niemowląt z zakażeniem *Streptococcus agalactiae*. Jednak IVIG jest drogi i nie jest powszechnie dostępny, a dane na temat jego długoterminowego bezpieczeństwa są ograniczone [35].

Chociaż niektóre mechanizmy obronne gospodarza są skuteczne w zwalczaniu GBS, inne są wykorzystywane lub omijane przez paciorkowca, co umożliwia bakterii uzyskanie przewagi w środowiskach skolonizowanych. Tylko niewielki odsetek osób zakażonych doświadcza inwazyjnych infekcji, co sugeruje, że reakcje gospodarza na *Streptococcus agalactiae* mogą być zróżnicowane. W celu opracowania skutecznej terapii dodatkowe badania nad interakcjami GBS-gospodarz oraz nad mechanizmami obronnymi gospodarza są kluczowe dla zidentyfikowania osób najbardziej narażonych na inwazyjną chorobę paciorkowcową [8].

9. Postępowanie z noworodkiem

9.1. Wyzwania w leczeniu i opiece zdrowotnej nad noworodkiem

Postępowanie z noworodkiem w przypadku zakażeń jest kluczowym elementem opieki zdrowotnej. Infekcje noworodków stanowią istotne obciążenie chorobami, szczególnie w krajach o niskim i średnim PKB. Szacuje się, że rocznie występuje 6-9 milionów przypadków ciężkich zakażeń noworodków, co przyczyniło się do około pół miliona zgonów na całym świecie w 2012 roku. Na całym świecie 91 900 zgonów miało miejsce u dzieci z iGBS, przy czym najwyższe liczby odnotowano w Afryce Subsaharyjskiej i Azji [6]. Co ważne, częstość występowania chorób matczynych, płodowych i noworodkowych jest prawdopodobnie niedoszacowana [10].

Noworodki matek, które otrzymały profilaktykę antybiotykową w okresie okołoporodowym, powinny być obserwowane przez co najmniej 24 godziny. W przypadku wystąpienia oznak zakażenia konieczna jest pełna diagnostyka ze zbadaniem materiału mikrobiologicznego pobranego z pępka i ucha noworodka oraz leczenie empiryczne [29].

9.2. Schematy postępowania z noworodkiem

W przypadku niewystarczającej profilaktyki śródporodowej, Komitet ds. Płodu i Noworodka (COFN) przedstawił trzy różne schematy postępowania z bezobjawowym noworodkiem. Schematy różnią się zależnie od czynników ryzyka ocenianych klinicznie. U noworodka matki skolonizowanej, z niewystarczającą IAP oraz z gorączką, należy przeprowadzić obserwację kliniczną trwającą 36-48 godzin. W drugim schemacie seryjnymi badaniami fizykalnymi oraz oceną parametrów życiowych przez 36-48 godzin obejmuje się wszystkie noworodki, których matki otrzymały profilaktykę okołoporodową krócej niż przez 4 godziny. Wielowymiarowa ocena, uwzględniająca kilka czynników ryzyka okołoporodowego z zastosowaniem kalkulatora ryzyka Kaiser Permanente EOS (SRC) stanowi trzeci schemat postępowania [11, 101]. Kalkulator sepsy noworodków jest najpowszechniejszym narzędziem pomagającym w obiektywnej ocenie ryzyka u niemowląt urodzonych o czasie i późnych wcześniaków. Liczne badania wykazały, że zmniejsza on częstość rozpoznawania sepsy i w związku z tym, niepotrzebne stosowanie antybiotyków [11,75].

Kalkulator ryzyka EOS uwzględnia szereg czynników, które mogą zwiększać lub zmniejszać ryzyko sepsy u noworodka. Na matczyne czynniki ryzyka składają się między innymi: gorączka, kolonizacja paciorkowcem z grupy B, pPROM, czas trwania porodu po pęknięciu błon (szczególnie PROM > 18 godzin), zastosowanie antybiotyków podczas porodu. W kalkulatorze uwzględnia się również wyniki badań noworodka, w tym punktację w skali Apgar, temperaturę ciała, ilość oddechów, tętno oraz wiek noworodka w godzinach. Znaczenie mają także wyniki badań laboratoryjnych. Na podstawie kalkulatora generuje się wynik, który pomaga w decyzji o tym, czy konieczna jest obserwacja noworodka, wdrożenie leczenia antybiotykowego, czy też można bezpiecznie odstąpić od takich środków [101]. Dla noworodków urodzonych przedwcześnie, niezależnie od profilaktyki śródporodowej matki, zaleca się obserwację i badanie białka C-reaktywnego (CRP) co 12 godzin. W razie wystąpienia objawów niewydolności oddechowej, takich jak zespół zaburzeń oddechowych (ZZO), zaleca się badanie mikrobiologiczne krwi i rozpoczęcie antybiotykoterapii empirycznej [11,29,75,85].

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrii najskuteczniejszą obecnie strategią włączenia leczenia sepsy noworodków jest wykorzystanie obiektywnych klinicznych czynników ryzyka w połączeniu z obserwacją niemowląt z niejednoznacznym lub niskim ryzykiem. Metoda ma na celu określenie prawdopodobieństwa wystąpienia sepsy [75]. U kobiet z PROM, które są GBS dodatnie, antybiotyki w profilaktyce powinny być podawane rutynowo [11]. W wersji wytycznych RCOG z 2003 r. zalecono "rozważenie" IAP w przypadku pPROM, należy jednak zauważyć brak jednoznacznych zaleceń dotyczących PROM w terminie. CDC, wytyczne Kanady, Australii i Nowej Zelandii wyraźnie zalecają podanie IAP jeśli dochodzi do przedłużającego się stanu po pęknięciu błon przez >18 godzin i jeśli status GBS jest nieznany [85].

Klinicyści powinni być również świadomi możliwości wystąpienia EOGBS u noworodków matek, które otrzymały negatywny wynik badania przesiewowego w kierunku *Streptococcus agalactiae* [3]. Kluczowa jest wówczas ocena stanu noworodka po urodzeniu [12].

9.3. Ocena stanu poporodowego noworodka. Skala Apgar i gazometria krwi pępowinowej jako narzędzia diagnostyczne

Stan poporodowy noworodka ocenia się między innymi z wykorzystaniem opracowanej w 1953 roku skali Apgar. Jest ona wszechstronną i szeroko stosowaną metodą oceny stanu klinicznego noworodka po urodzeniu [12, 84]. W ocenie stanu noworodka branych jest pod uwagę 5 podstawowych parametrów: zabarwienie skóry, częstość pracy serca, odruchy (reakcje na bodźce), napięcie mięśni i oddech. Za każdy parametr dziecko może otrzymać 2, 1 lub 0 punktów, zatem maksymalnie może uzyskać 10, a minimalnie 0 punktów. Dziecko ocenione na 8-10 punktów określa się, jako urodzone w stanie dobrym. W przypadku otrzymania 4-7 punktów, noworodek wymaga intensywnej obserwacji, a jego stan określa się jako średni. Dziecko w stanie zagrożenia życia, wymagające resuscytacji i zazwyczaj wsparcia oddechowego lub intubacji prowadzonych na oddziale intensywnej terapii ocenione jest na 0-3 punkty [84].

W piśmiennictwie istnieje wiele badań wykazujących związek niskiej punktacji w skali Apgar ze zwiększonym ryzykiem zgonu noworodków i niemowląt oraz z niepełnosprawnością neurologiczną. Bezwzględne ryzyko dla skali Apgar < 7 jest jednak niskie i większość dzieci dorasta bez niepełnosprawności. W wyniku powyższych ustaleń ACOG stwierdza, że skala Apgar nie może być używana do przewidywania śmiertelności noworodków i konsekwencji neurologicznych w przyszłości. Wykorzystywana po porodzie skala Apgar stanowi ważny czynnik oceny klinicznej, ale jako skala subiektywna jest mało wiarygodnym narzędziem predykcyjnym i nie może być jedynym markerem oceny poporodowej oraz pojedynczym wskaźnikiem prognostycznym [12].

Do określenia stanu poporodowego noworodka można zastosować również wyniki gazometrii z krwi pępowinowej (UCBG) i pomiary równowagi kwasowo-zasadowej, które wykorzystywane są do rozpoznania u płodu kwasicy i oceny asfiksji okołoporodowej, głównych przyczyn śmiertelności i zachorowalności noworodków [12]. Gazometria krwi pępowinowej jest ważnym narzędziem w ocenie stanu noworodka po porodzie, szczególnie pod kątem komplikacji neurologicznych. Wytyczne wydane przez National Institute for Clinical Excellence (NICE) i ACOG zalecają pobieranie próbek krwi pępowinowej do analizy gazometrii tylko w przypadkach, gdy dziecko rodzi się w złym stanie i nie zaleca się rutynowego

pobierania próbek krwi pępowinowej [81]. Ośrodki wykonujące ten test rutynowo u wszystkich noworodków, a nie tylko w określonych wskazaniach, uzyskują bardziej wiarygodne wyniki [12].

Badanie gazometrii krwi pępowinowej powinno służyć obiektywnej ocenie stanu noworodka tuż po urodzeniu. Ważne jest właściwe zinterpretowanie dwóch wartości: pH i wartości niedoboru zasad (BE), które umożliwiają rozróżnienie kwasicy oddechowej od metabolicznej [12].

Ze względu na dużą średnicę naczynia, pobranie krwi z żyły pępowinowej jest technicznie łatwiejsze niż z tętnicy pępowinowej. Za prawidłowe wartości pH z krwi żyłnej uznaje się 7,25–7,45. Jeśli wartość pH krwi pobranej z żyły pępowinowej wynosi $> 7,16$, ryzyko kwasicy noworodkowej jest niższe niż 5% [12].

Sama wartość pH, określająca poziom kwasicy, nie jest wystarczająco skutecznym czynnikiem prognostycznym w kontekście przyszłego rozwoju dziecka. Istotne jest raczej, jak długo trwał stan niedotlenienia oraz czy obecna jest jedynie kwasica oddechowa (BE w normie), czy też metaboliczna ($BE < -12$ mmol/L), która skutkuje poważniejszymi konsekwencjami [12].

Prawidłowo przeprowadzona ocena stanu noworodka po urodzeniu decyduje o sposobie jego leczenia (wynik z 1. minucie życia) i pozwala przeprowadzić wstępne rokowanie co do rozwoju neurologicznego dziecka w 1. roku życia (ocena w 5. minucie życia). Prawidłowo przeprowadzona ocena w skali Apgar dobrze koreluje z wynikami UCBG. Badanie te mogą wspólnie być użyteczne w ocenie ogólnego stanu noworodka po urodzeniu [12, 25, 81].

9.4. Rozpoznanie sepsy o wczesnym początku u noworodków: wyzwania i predyktory infekcji

Rozpoznanie sepsy o wczesnym początku u noworodków może być trudne ze względu na niespecyficzne objawy, dlatego konieczna jest dokładna ocena ich stanu. Ocena poporodowa noworodka oraz zmiana jego stanu w ciągu pierwszych 12–24 godzin są silnymi predyktorami wczesnego początku infekcji [3,14, 75,81]. Stan kliniczny noworodka często ewoluuje w ciągu kilku godzin po urodzeniu, a lekarze muszą dokonać oceny, aby odróżnić niestabilność przejściową od objawów klinicznych choroby [3]. Wystąpienie u noworodka tachykardii, tachypnoe, niestabilności temperatury,

zwiększenia dodatkowego zapotrzebowania na tlen i/lub potrzeby ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, wentylacji mechanicznej lub wsparcia ciśnienia krwi mogą być wykorzystywane do przewidywania infekcji o wczesnym początku [3,14].

Sepsa noworodków to obecność bakterii lub wirusów we krwi, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, która prowadzi do ciężkich objawów klinicznych. Sepsa noworodków występuje rzadko. Powszechne są natomiast stany naśladujące uogólnione zakażenie. Na przykład przejściowy przyspieszony oddech noworodka, który jest objawem charakterystycznym dla infekcji u noworodka, jest około 200 razy częstszy niż rozpoznanie EOS [75].

Od początku lat 90. rozpoznanie sepsy opiera się na grupie wyników klinicznych zaprojektowanych do rozpoznania zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS). Kryteria rozpoznania SIRS charakteryzują się niską czułością i swoistością w stosunku do sepsy noworodków. Niepokojące jest to, że większość septycznych niemowląt, u których rozwinęła się dysfunkcja narządów, nie spełniała kryteriów SIRS w momencie uzyskiwania posiewów, przez co rozpoznanie sepsy jest trudne. Złotym standardem w diagnostyce uogólnionego zakażenia noworodków są odpowiednio uzyskane kultury bakterii. Dla EOS wystarcza zwykle sama hodowla krwi. W przypadku sepsy o późnym początku (LOS) badanie obejmuje krew, mocz i płyn mózgowo-rdzeniowy. Niewystarczająca objętość krwi lub jej zanieczyszczenie, są odpowiedzialne za brak wykrycia patogenu lub wykrycie organizmu, który nie jest uważany za patogen, co może skutkować stosowaniem u noworodków przedłużonej antybiotykoterapii [75].

Obecnie nie ma testu, który spełniałby kryteria idealnego biomarkera sepsy noworodków. Najczęściej stosowanymi parametrami laboratoryjnymi w kierunku rozpoznania uogólnionego zakażenia noworodków są pełna morfologia krwi (CBC) z rozmazem, CRP i prokalcytonina. Badania te charakteryzują się dość dobrą czułością, a tym samym rozsądną ujemną wartością predykcyjną (NPV). Jednak swoistość i dodatnia wartość predykcyjna (PPV) są na ogół słabe. Oznacza to, że prawidłowe wyniki mogą być uspokajające, ale nieprawidłowe wykazują mniejszą wartość diagnostyczną, ponieważ inne procesy zapalne w organizmie mogą wpływać na te wartości przy braku sepsy noworodków [75]. Rutynowy pomiar CBC lub markerów stanu zapalnego takich jak CRP i prokalcytonina u noworodków, ze względu na swoje ograniczenia, nie stanowią idealnych parametrów do postawienia rozpoznania EOGBS [3,14,75].

Ponieważ ani badania przesiewowe, ani profilaktyka nie są całkowicie prewencyjne, uzasadnione jest omówienie z rodzicami objawów ostrzegawczych przed wypisem ze szpitala, które obejmują nieprawidłowe zachowanie, wiotkość, trudności z karmieniem, nienormalnie wysoką lub niską temperaturę (wyższą niż 38 °C lub niższą niż 36 °C), szybki lub nieprawidłowy oddech lub zmianę koloru skóry. Rodzice powinni mieć świadomość, że chociaż większość przypadków EOGBS rozwija się w ciągu 48 godzin, około 5% może rozwinąć się między 2. a 7. dniem. Ponadto powinni być świadomi ryzyka wystąpienia od 7. do 89. dnia po porodzie LOGBS, której IAP nie zapobiega [43].

10. Cel pracy

Cel główny:

- 1) Ocena stanu poporodowego noworodków oraz analiza ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego w zależności od wyniku badania przesiewowego kolonizacji paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B przedsionka pochwy oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego ciężarnych.

Cele szczegółowe:

- 1) Ocena kliniczna stanu poporodowego noworodków z zastosowaniem dostępnych skal oraz wyników badań dodatkowych z uwzględnieniem nosicielstwa GBS u matek.
- 2) Ocena wpływu kolonizacji *S. agalactiae* na częstość zakażeń wrodzonych.
- 3) Ocena wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na stan poporodowy noworodka.
- 4) Ocena wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na ryzyko wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków.

11. Materiał i metodyka

11.1. Kryteria włączenia i wyłączenia

Cele pracy zostały zrealizowane w oparciu o 2010 ciężarnych, które w okresie od czerwca 2019 roku do sierpnia 2022 roku urodziły w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach oraz w ciąży przeprowadzono u nich w Pracowni Badań Prenatalnych diagnostykę prenatalną w I i II trymestrze

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

- poród w Klinice Położnictwa i Ginekologii;
- wykonanie badań prenatalnych w Pracowni Badań Prenatalnych.

Kryteria wyłączenia:

- nieznany wynik posiewu w kierunku paciorkowca *Streptococcus agalactiae* typu B;
- skrajne wcześniactwo (noworodek w wieku < 28 tygodnia);
- ciąża wielopłodowa;
- nieprawidłowy wynik badań genetycznych, uzyskany prenatalnie lub poporodowo;
- stwierdzenie u noworodka wad mogących stanowić przyczynę zaburzeń oddychania.

11.2. Organizacja badania

Badaniem retrospektywnym objęto urodzone w latach 2019- 2022 w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach noworodki pacjentek, u których od stycznia 2019 do grudnia 2021 wykonano badania prenatalne w Pracowni Badań Prenatalnych. W pierwszej kolejności wyeksportowano z programu Astraia wszystkie pacjentki z podanego powyżej zakresu czasowego, u których wykonano w Pracowni Badań Prenatalnych badania I oraz II trymestru. Następnie wyszukano w wewnątrzzpitalnym programie AMMS, ciężarne z programu badań prenatalnych, które urodziły w Klinice Położnictwa i Ginekologii WSZZ w Kielcach. Przeanalizowano dokumentacje wybranych pacjentek. Odrzucono wszystkie przypadki z nieznanym wynikiem śródporodowego badania przesiewowego w kierunku GBS. Wyłączono również ciążę wielopłodową, noworodki urodzone przed 28 tygodniem,

noworodki z nieprawidłowymi wynikami badań genetycznych oraz stwierdzonymi wadami, które mogły stanowić przyczynę zaburzeń oddychania. Zgromadzono dane dotyczące wieku kobiet ciężarnych, BMI na początku ciąży, ryzyka chorób genetycznych, współistnienia chorób przewlekłych, przebiegu ciąży, wyniku posiewu w kierunku paciorkowca *Streptococcus agalactiae* typu B, zastosowania profilaktyki antybiotykowej, przebiegu porodu, wyników biochemicznych parametrów poporodowych oraz posiewów u noworodków z zakażeniami wrodzonymi. Informacje uzyskano z dokumentacji medycznej Pracowni Badań Prenatalnych, ksero karty ciąży, historii choroby ciężarnych, książek porodowych, systemu AMMS oraz historii choroby noworodków. Z analizy dokumentacji medycznej zostały sporządzone notatki, które posłużyły do opracowania danych statystycznych.

11.3. Problemy badawcze

W oparciu o główny cel pracy sformułowano następujące pytania i hipotezy badawcze:

11.3.1. Pytania badawcze:

1. Czy istnieje zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a:
 - 1) wrodzonymi zakażeniami noworodka,
 - 2) podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji
 - 3) zaburzeniami oddychania,
 - 4) częstością hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka,
 - 5) zastosowaniem antybiotyków u noworodków
 - 6) obniżoną punktacją w skali APGAR
 - 7) obniżoną wartością pH u noworodka
2. Czy rodzaj profilaktyki (pełna, niepełna, brak) w grupie pacjentek skolonizowanych GBS wpłynął na wymienione powyżej parametry?
3. Czy w grupie pacjentek skolonizowanych GBS rodzaj zastosowanego antybiotyku wpłynął na analizowane parametry?

11.3.2. Hipotezy

Powyższe problemy sformułowano w postaci następujących hipotez badawczych:

Czy kolonizacja GBS ciężarnej związana jest ze zwiększoną częstością wrodzonych zakażeń u noworodka?

H0: U noworodków matek skolonizowanych GBS stwierdzono zwiększoną częstość zakażeń wrodzonych.

H1: U noworodków matek skolonizowanych GBS nie stwierdzono zwiększonej częstości zakażeń wrodzonych.

Czy istnieje zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a podwyższonymi parametrami stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina) bez cech infekcji?

H0: Istnieje zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a podwyższonymi parametrami stanu zapalnego bez cech infekcji.

H1: Nie istnieje zależność pomiędzy nosicielstwem GBS a podwyższonymi parametrami stanu zapalnego bez cech infekcji.

Czy u noworodków urodzonych przez kobiety z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku GBS występowały częściej poporodowe zaburzenia oddychania?

H0: U noworodków urodzonych przez kobiety z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku GBS występowały częściej poporodowe zaburzenia oddychania.

H1: U noworodków urodzonych przez kobiety z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku GBS nie występowały częściej poporodowe zaburzenia oddychania.

Czy noworodki matek skolonizowanych GBS częściej wymagały hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka?

H0: Noworodki matek skolonizowanych GBS częściej były hospitalizowane w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka.

H1: Noworodki matek skolonizowanych GBS nie były częściej hospitalizowane w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka.

Czy kolonizacja matek GBS związana była z większą częstością zastosowania antybiotykoterapii u noworodka?

H0: Kolonizacja matek GBS była związana z większą częstością zastosowania antybiotykoterapii u noworodka.

H1: Kolonizacja matek GBS nie była związana z większą częstością zastosowania antybiotykoterapii u noworodka.

Czy noworodki urodzone przez kobiety z dodatnim badaniem przesiewowym w kierunku GBS uzyskały mniej punktów w skali APGAR?

H0: Noworodki urodzone przez matki z dodatnim badaniem przesiewowym w kierunku GBS uzyskały mniej punktów w skali APGAR.

H1: Noworodki urodzone przez matki z dodatnim badaniem przesiewowym w kierunku GBS nie uzyskały mniej punktów w skali APGAR.

Czy wartość pH w gazometrii z krwi pępowinowej była obniżona w przypadku kolonizacji matki GBS?

H0: Wartość pH w gazometrii z krwi pępowinowej była obniżona w przypadku kolonizacji matki GBS.

H1: Wartość pH w gazometrii z krwi pępowinowej nie była obniżona w przypadku kolonizacji matki GBS.

Czy w grupie pacjentek skolonizowanych GBS rodzaj zastosowanej profilaktyki (pełna, niepełna, brak) wpływa na wszystkie oceniane w poprzednich pytaniach parametry?

H0: Rodzaj zastosowanej profilaktyki antybiotykowej GBS ma wpływ na wszystkie oceniane parametry.

H1: Rodzaj zastosowanej profilaktyki antybiotykowej GBS ma wpływ na wybrane parametry.

H2: Rodzaj zastosowanej profilaktyki nie ma wpływa na oceniane parametry.

Czy w grupie pacjentek skolonizowanych GBS rodzaj zastosowanego antybiotyku wpływa na oceniane poporodowo parametry?

H0: Rodzaj zastosowanego w profilaktyce GBS antybiotyku ma znaczenie w ocenie dla ocenianych poporodowo parametrów.

H1: Rodzaj zastosowanego w profilaktyce GBS antybiotyku nie ma znaczenia w ocenie dla ocenianych poporodowo parametrów.

11.4. Opis zastosowanych metod statystycznych

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) wykonano wyliczając statystyki opisowe takiej jak średnia, odchylenia standardowe, mediana, kwartyle oraz minimum i maksimum.

Analizę zmiennych jakościowych (tj. nie wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając częstości bezwzględne i procentowe wystąpienia wszystkich wartości, jakie zmienne te mogły przyjmować.

Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera, gdy założenia testu chi-kwadrat dotyczące tzw. liczebności oczekiwanych nie były spełnione.

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a.

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w trzech lub więcej grupach wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa i w razie wykrycia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, testu post-hoc Dunna.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Analizę wykonano w programie R, wersja 4.3.1.

12. Wyniki

12.1. Charakterystyka grupy badanej

Wstępnie do badania retrospektywnego zakwalifikowanych 2099 ciężarnych oraz ich nowonarodzonych dzieci. Po zastosowaniu kryteriów wyłączenia, liczba przypadków poddanych analizie wynosiła 2010. Grupy zostały podzielone zgodnie ze stanem kolonizacji *Streptococcus agalactiae* typ B. W obu grupach przeanalizowano następujące parametry: wiek matki, czas trwania ciąży, wskaźnik BMI, obecność chorób współistniejących, przebieg ciąży, drogę porodu, masę urodzeniową noworodka, wyniki badań prenatalnych, rodzaj profilaktyki antybiotykowej, punktację w skali Apgar, wyniki badań gazometrycznych po porodzie, wystąpienia zakażeń wrodzonych, zaburzenia oddychania u noworodka, wskaźniki stanu zapalnego, hospitalizacja noworodka w oddziale intensywnej terapii noworodka oraz zastosowanie antybiotykoterapii poporodowej u noworodka. Analiza porównawcza obu grup pozwoliła na określenie czynników wpływających na częstość kolonizacji ciężarnych paciorkowcem z grupy, znaczenie kolonizacji w ocenie stanu poporodowego noworodka. Możliwa była także ocena ryzyka wystąpienia EOGBS.

12.2. Charakterystyka grup z podziałem na wynik GBS i porównanie grup ze względu na parametry

12.2.1. Potencjalne zmienne zakłócające

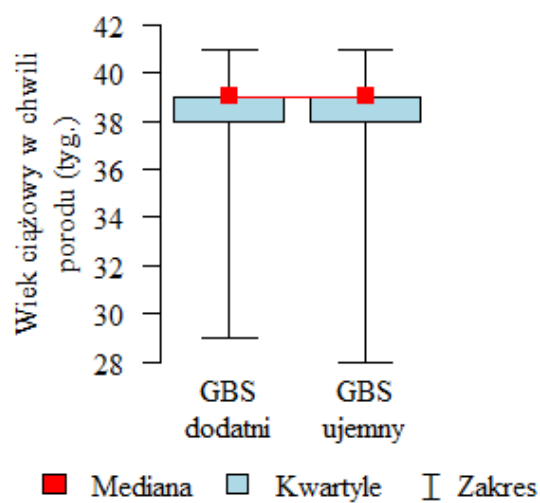
Wstępnie analizie poddano czynniki, które mogły wpłynąć na badany związek przyczynowo-skutkowy. Wśród zmiennych nie uwzględniono danych dotyczących cięcia cesarskiego, które zostaną przeanalizowane w innym miejscu. Nie wykazano różnic statystycznych w kolonizacji między grupami ($p > 0,05$) (Tabela 1, Ryciny 1- 7). Średnia wieku zarówno w grupie GBS dodatniej, jak i GBS ujemnej wynosiła 32 ± 5 lat. Wiek ciążowy również nie był istotny statystycznie i wynosił 38 ± 1 tygodni w obu grupach. BMI dla pacjentek zarówno skolonizowanych paciorkowcem z grupy B jak i nieskolonizowanych wynosiło 24 ± 4 . Nie stwierdzono różnic również co do masy urodzeniowej noworodka czy współwystępowania w ciąży infekcji.

Tabela 1. Potencjalne zmienne zakłócające

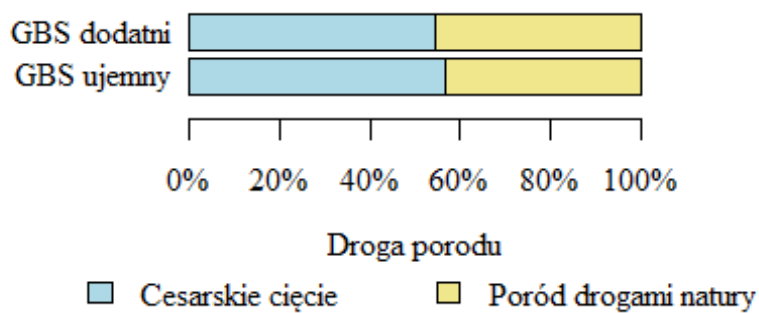
Parametr		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	p
Wiek ciążowy w chwili porodu (tyg.)	Średnia (SD)	38,72 (1,26)	38,68 (1,47)	p=0,834
	Mediana (kwartyle)	39 (38-39)	39 (38-39)	
	Zakres	29-41	28-41	
	n	403	1607	
Droga porodu	Cesarskie cięcie	223 (55,33%)	920 (57,25%)	p=0,524
	Poród drogami natury	180 (44,67%)	687 (42,75%)	
Wiek matki	Średnia (SD)	32,8 (5,01)	32,8 (4,84)	p=0,916
	Mediana (kwartyle)	33 (29-37)	33 (29-36)	
	Zakres	17-45	17-47	
	n	403	1607	
BMI (kg/m ²)	Średnia (SD)	24,04 (4,32)	23,94 (4,3)	p=0,622
	Mediana (kwartyle)	23,18 (21,09-25,91)	23,14 (20,9-26,06)	
	Zakres	15,79-45,98	12,93-45,36	
	n	401	1594	
Masa urodzeniowa noworodka (g)	Średnia (SD)	3388,76 (466,27)	3383,56 (488,87)	p=0,718
	Mediana (kwartyle)	3390 (3130-3700)	3400 (3125-3710)	
	Zakres	1440-4900	600-5090	
	n	403	1607	
Infekcja w okresie okołoporodowym	Nie	296 (73,45%)	1186 (73,80%)	p=0,921
	Tak	107 (26,55%)	420 (26,14%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	1 (0,06%)	
Infekcja górnych dróg oddechowych w okresie okołoporodowym	Nie	363 (90,07%)	1464 (91,10%)	p=0,586
	Tak	40 (9,93%)	143 (8,90%)	
Zakażenie układu moczowego w okresie okołoporodowym	Nie	383 (95,04%)	1502 (93,47%)	p=0,293
	Tak	20 (4,96%)	105 (6,53%)	
Przeziębienie w okresie okołoporodowym	Nie	384 (95,29%)	1531 (95,27%)	p=1
	Tak	19 (4,71%)	76 (4,73%)	
Zapalenie zatok w okresie okołoporodowym	Nie	402 (99,75%)	1588 (98,82%)	p=0,154
	Tak	1 (0,25%)	19 (1,18%)	

Parametr		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	p
Zapalenie ucha środkowego w okresie okołoporodowym	Nie	403 (100,00%)	1600 (99,56%)	p=0,357
	Tak	0 (0,00%)	7 (0,44%)	
Infekcja dróg rodnych w okresie okołoporodowym	Nie	396 (98,26%)	1594 (99,19%)	p=0,098
	Tak	7 (1,74%)	13 (0,81%)	

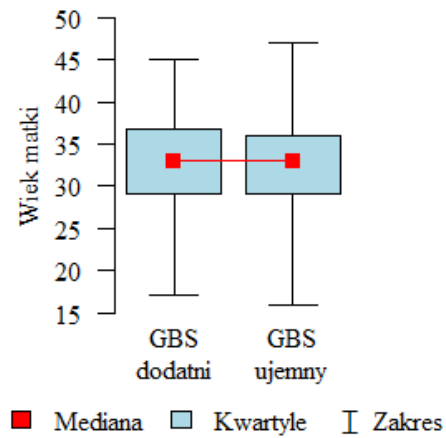
p - Zmienne jakościowe: test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. Zmienne ilościowe: test Manna-Whitney'a



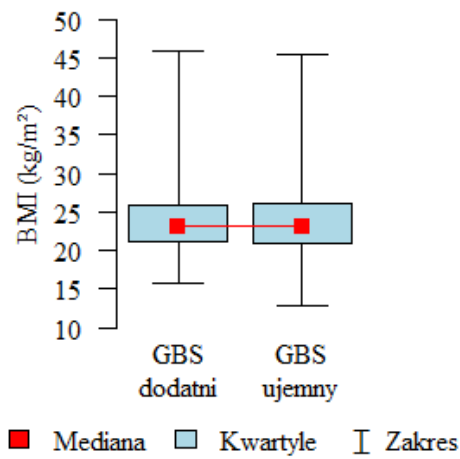
Rycina 1. Wiek ciążowy w chwili porodu



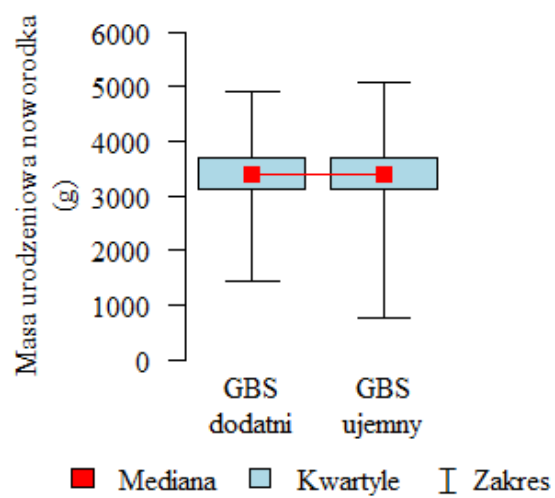
Rycina 2. Droga porodu



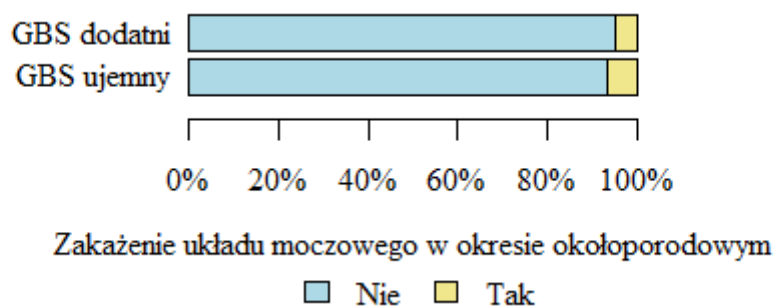
Rycina 3. Wiek matki



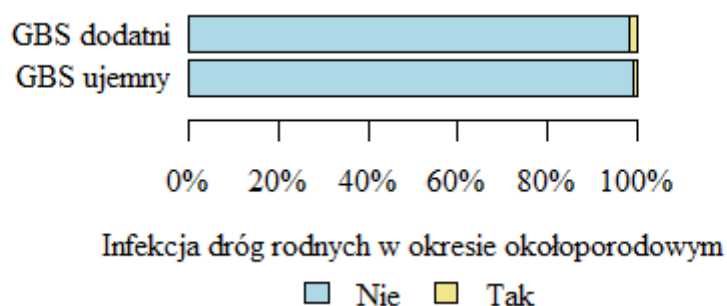
Rycina 4. Wyściowe BMI



Rycina 5. Masa urodzeniowa noworodka



Rycina 6. Wystąpienie zakażenia układu moczowego w okresie okołoporodowym



Rycina 7. Infekcja dróg rodnych w okresie okołoporodowym

12.2.1.1. Wskazania do cięcia cesarskiego i jego planowość

Cięcie cesarskie wykonano u 1143 pacjentek. W grupie tej stwierdzono brak istotnych różnic w kolonizacji ($p > 0,05$) niezależnie od rodzaju cięcia oraz wskazań do jego wykonania. (Tabela 2, Rycina 8).

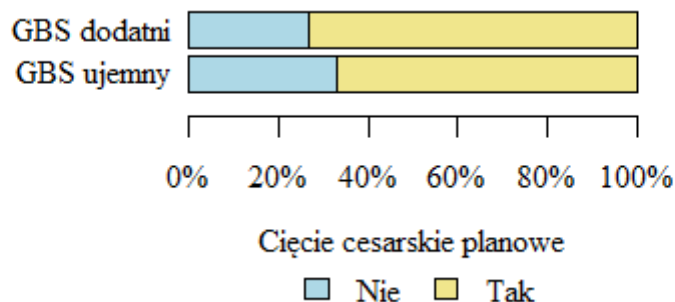
Tabela 2. Rodzaj oraz wskazania do cięcia cesarskiego

	Parametr	GBS dodatni (N=223)	GBS ujemny (N=920)	p
	Stan po 1 cięciu cesarskim	93 (41,70%)	359 (39,02%)	p=0,51
	Zagrażająca zamartwica płodu	29 (13,00%)	152 (16,52%)	p=0,235
Wskazanie do CC **	Brak postępu porodu	21 (9,42%)	94 (10,22%)	p=0,816
	Stan przedrzucawkowy	4 (1,79%)	19 (2,07%)	p=1
	Łożysko centralnie przodujące	1 (0,45%)	7 (0,76%)	p=1
	Wskazania okulistyczne	4 (1,79%)	16 (1,74%)	p=1

Parametr	GBS dodatni (N=223)	GBS ujemny (N=920)	p
Makrosomia płodu	5 (2,24%)	28 (3,04%)	p=0,676
Wskazania neurologiczne	3 (1,35%)	18 (1,96%)	p=0,781
Położenie miednicowe	20 (8,97%)	68 (7,39%)	p=0,514
Stan po 2 i więcej cięciu cesarskim	24 (10,76%)	81 (8,80%)	p=0,436
HRP	22 (9,87%)	75 (8,15%)	p=0,49
Wskazania ortopedyczne	3 (1,35%)	11 (1,20%)	p=0,743
Nadciśnienie tętnicze	2 (0,90%)	16 (1,74%)	p=0,551
Wielowodzie	0 (0,00%)	6 (0,65%)	p=0,604
Łóżysko niskoschodzące	1 (0,45%)	3 (0,33%)	p=0,581
Konflikt serologiczny	0 (0,00%)	2 (0,22%)	p=1
Przedwczesne oddzielenie łożyska	2 (0,90%)	4 (0,43%)	p=0,333
Bezwodzie	1 (0,45%)	2 (0,22%)	p=0,479
FGR	1 (0,45%)	6 (0,65%)	p=1
Wskazania neurochirurgiczne	0 (0,00%)	3 (0,33%)	p=1
Infekcja wewnątrzmaciczna	0 (0,00%)	1 (0,11%)	p=1
Wskazania pulmonologiczne	0 (0,00%)	2 (0,22%)	p=1
Stan po in vitro	5 (2,24%)	15 (1,63%)	p=0,568
Tokofobia	2 (0,90%)	3 (0,33%)	p=0,253
Inne wskazania psychiatryczne	3 (1,35%)	18 (1,96%)	p=0,781
Wskazania kardiologiczne	1 (0,45%)	2 (0,22%)	p=0,479
Astma	0 (0,00%)	3 (0,33%)	p=1
COVID-19	0 (0,00%)	2 (0,22%)	p=1
Cięcie cesarskie planowe	Nie	59 (26,46%)	p=0,123
	Tak	164 (73,54%)	

p -test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera.

** pytanie wielokrotnego wyboru - odsetki nie sumują się do 100



Rycina 8. Rodzaj cięcia cesarskiego

12.2.2 Zmienne podane w celach pracy

Analizując zmienne związane z przebiegiem ciąży oraz występowaniem chorób współistniejących nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w kolonizacji ciężarnych. Nie zauważono różnic między grupami niezależnie od wyników badań prenatalnych I trymestru, rozpoznania w ciąży wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, niewydolności szyjki macicy, podania sterydów, zastosowania preindukcji, pPROM, cukrzycy rozpoznanej w ciąży, cholestazy lub preeklampsji. W większości istotności statystycznej nie zanotowano przy współwystępowaniu chorób sprzed ciąży. Jedyna wartość p poniżej 0,05 wskazująca na istotność statystyczną między grupami została stwierdzona u pacjentek z chorobami związane z nadkrzepliwością krwi (na przykład zespół antyfosfolipidowy, zakrzepica żył głębokich). W grupie tej stwierdzono większą częstość kolonizacji pacjentek paciorkowcem typu B (Tabela 3, Ryciny 9-15)

Tabela 3. Zmienne związane z przebiegiem ciąży i stanem zdrowia ciężarnej.

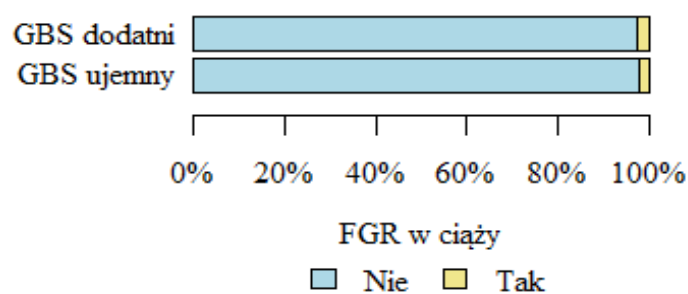
Parametr		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	p
Ryzyko T21	Niskie ryzyko T21	315 (78,16%)	1313 (81,71%)	p=0,121
	Wysokie lub pośrednie ryzyko T21	88 (21,84%)	294 (18,29%)	
Ryzyko T18	Niskie ryzyko T18	393 (97,52%)	1575 (98,01%)	p=0,674
	Wysokie lub pośrednie ryzyko T18	10 (2,48%)	32 (1,99%)	
Ryzyko T13	Niskie ryzyko T13	394 (97,77%)	1581 (98,38%)	p=0,468
	Wysokie lub pośrednie ryzyko T13	9 (2,23%)	25 (1,56%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	1 (0,06%)	
FGR w ciąży	Nie	393 (97,52%)	1571 (97,76%)	p=0,918
	Tak	10 (2,48%)	36 (2,24%)	
Szew szyjkowy lub pessar	Nie	384 (95,29%)	1525 (94,90%)	p=0,848
	Tak	19 (4,71%)	82 (5,10%)	
Cukrzyca przedciężowa	Nie	402 (99,75%)	1593 (99,13%)	p=0,33
	Tak	1 (0,25%)	14 (0,87%)	
Cukrzyca ciążowa	Nie	344 (85,36%)	1374 (85,50%)	p=1
	Tak	59 (14,64%)	233 (14,50%)	
Nadciśnienie ciążowe	Nie	379 (94,04%)	1544 (96,08%)	p=0,097
	Tak	24 (5,96%)	63 (3,92%)	
Preeklampsja	Nie	396 (98,26%)	1586 (98,69%)	p=0,674
	Tak	7 (1,74%)	21 (1,31%)	

Parametr		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	p
Cholestaza	Nie	402 (99,75%)	1595 (99,25%)	p=0,485
	Tak	1 (0,25%)	12 (0,75%)	
Obecność chorób współistniejących	Nie	262 (65,01%)	1021 (63,53%)	p=0,621
	Tak	141 (34,99%)	586 (36,47%)	
Choroby współistniejące **	Małopłytkowość	1 (0,25%)	6 (0,37%)	p=1
	Choroba Hashimoto	6 (1,49%)	35 (2,18%)	p=0,498
	Niedoczynność tarczycy w ciąży	78 (19,35%)	274 (17,05%)	p=0,31
	Inne choroby tarczycy	9 (2,23%)	21 (1,31%)	p=0,254
	Choroby układu moczowego	2 (0,50%)	11 (0,68%)	p=1
	Choroby o podłożu infekcyjnym	20 (4,96%)	102 (6,35%)	p=0,355
	Choroby tkanki łącznej	2 (0,50%)	9 (0,56%)	p=1
	Choroby psychiatryczne	2 (0,50%)	14 (0,87%)	p=0,753
	Choroby neurologiczne	2 (0,50%)	16 (1,00%)	p=0,553
	Schorzenia metaboliczne	5 (1,24%)	25 (1,56%)	p=0,813
	Choroby serca	9 (2,23%)	22 (1,37%)	p=0,302
	Schorzenia z nadkrzepliwością	9 (2,23%)	15 (0,93%)	p=0,04 *
	Choroby o podłożu autoimmunologicznym	7 (1,74%)	20 (1,24%)	p=0,599
	Astma	3 (0,74%)	19 (1,18%)	p=0,597
	COVID-19	9 (2,23%)	48 (2,99%)	p=0,518
	Infekcje dróg rodnych	4 (0,99%)	12 (0,75%)	p=0,543
	Padaczka	3 (0,74%)	16 (1,00%)	p=0,781
	Wrzodzące zapalenie jelita grubego	2 (0,50%)	9 (0,56%)	p=1
	Choroby nowotworowe	2 (0,50%)	4 (0,25%)	p=0,346
	Przewlekłe nadciśnienie tętnicze	5 (1,24%)	33 (2,05%)	p=0,386
pPROM	Nie	394 (97,77%)	1568 (97,57%)	p=0,964
	Tak	9 (2,23%)	39 (2,43%)	
PROM	Nie	367 (91,07%)	1493 (92,91%)	p=0,25
	Tak	36 (8,93%)	114 (7,09%)	
Preindukcja porodu	Nie	339 (84,12%)	1299 (80,83%)	p=0,148
	Tak	64 (15,88%)	308 (19,17%)	
Zastosowanie sterydów w ciąży	Nie	395 (98,01%)	1561 (97,14%)	p=0,423
	Tak	8 (1,99%)	46 (2,86%)	
Zakażenie HSV	Nie	391 (97,02%)	1560 (97,08%)	p=1
	Tak	12 (2,98%)	47 (2,92%)	

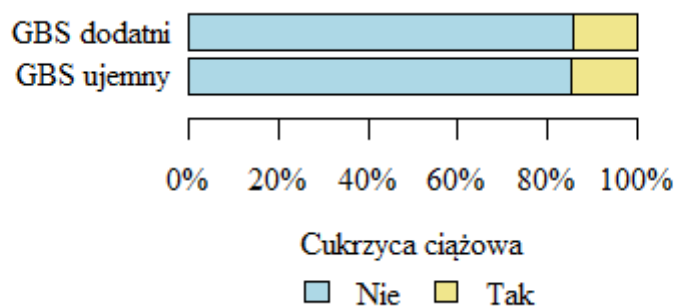
p -test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera.

* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

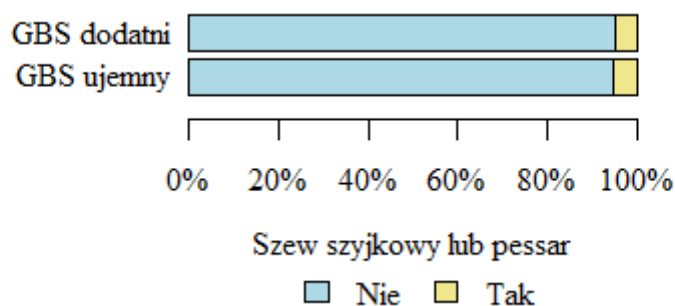
** pytanie wielokrotnego wyboru - odsetki nie sumują się do 100



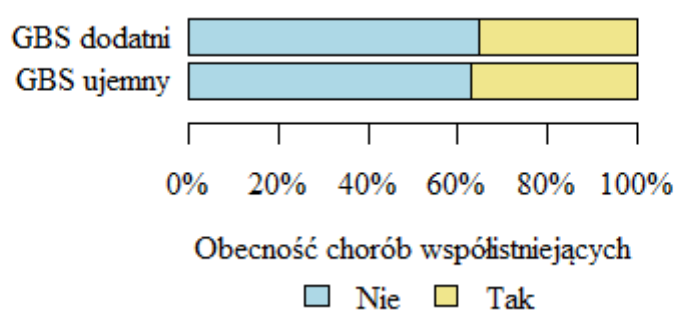
Rycina 9. Kolonizacja ciężarnych z rozpoznaniem FGR



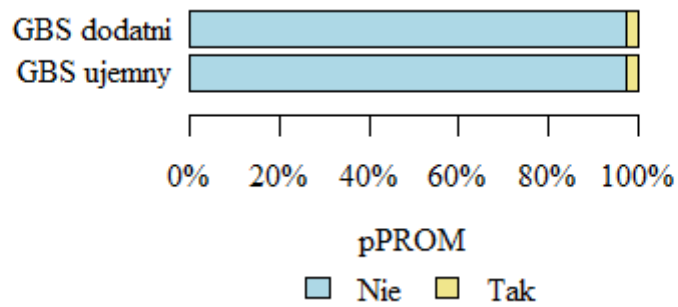
Rycina 10. Kolonizacja GBS u pacjentek z cukrzycą ciążową



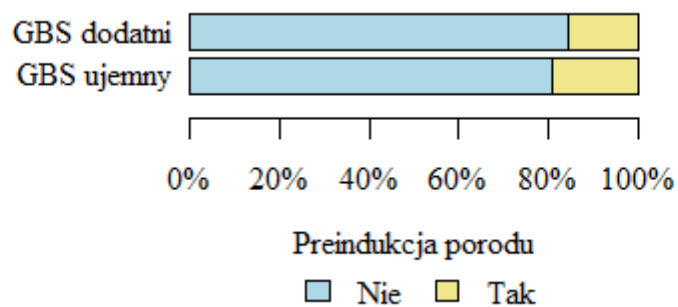
Rycina 11. Niewydolność szyjki macicy a kolonizacja paciorkowcem z grupy B



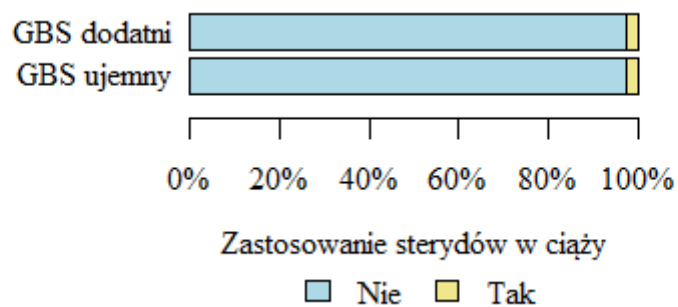
Rycina 12. Kolonizacja ciężarnych z chorobami współistniejącymi



Rycina 13. Kolonizacja ciężarnych w przypadku pPROM



Rycina 14. Rozkład kolonizacji GBS u ciężarnych w zależności od zastosowania preindukcji porodu



Rycina 15. Sterydoterapia a kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B

12.2.2.1. Postępowanie w cukrzycy

Analizując grupę ciężarnych z rozpoznaniem cukrzycy nie stwierdzono korelacji między kolonizacją ciężarnych GBS a postępowaniem w cukrzycy rozpoznanej

przed ciążą oraz w ciąży. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$) w grupach niezależnie od zastosowanej terapii (Tabela 4).

Tabela 4. Kolonizacja GBS ciężarnych w zależności od postępowania w cukrzycy

Postępowanie w cukrzycy	GBS		p
	GBS dodatni (N=60)	GBS ujemny (N=247)	
Dieta	38 (63,33%)	141 (57,09%)	p=0,557
Dieta i insulina	22 (36,67%)	102 (41,30%)	
Brak leczenia	0 (0,00%)	4 (1,62%)	

p - dokładny test Fishera

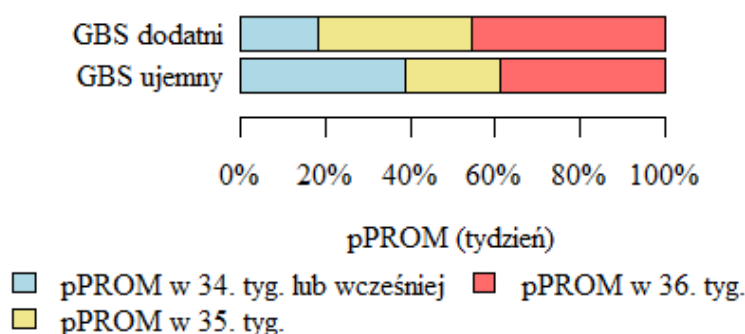
12.2.2.2. Czas wystąpienia pPROM

Nie stwierdzono zależności między kolonizacją ciężarnych paciorkowcem z grupy B a tygodniem ciąży, w którym doszło do przedwczesnego przerwania ciągłości błon płodowych (Tabela 5, Rycina 16). Różnica jest nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Tabela 5. Zależność pPROM od kolonizacji ciężarnych *S. agalactiae* typu B

pPROM (tydzień)	GBS		p
	GBS dodatni (N=9)	GBS ujemny (N=39)	
pPROM w 34. tyg. lub wcześniej	1 (11,11%)	16 (41,03%)	p=0,249
pPROM w 35. tyg.	3 (33,33%)	7 (17,95%)	
pPROM w 36. tyg.	5 (55,56%)	16 (41,03%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 16. Kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B w zależności od pPROM

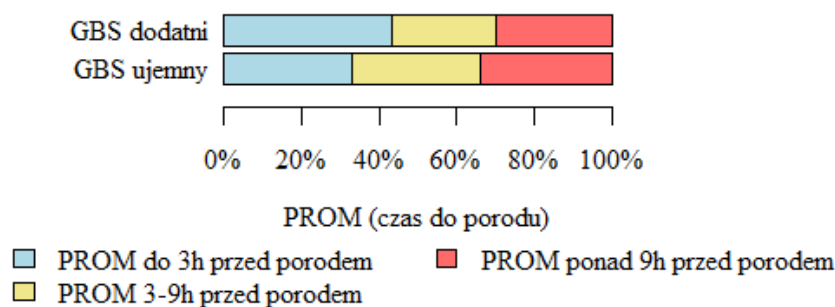
12.2.2.3. Czas od PROM do porodu

W grupie ciężarnych, u których doszło do odpłynięcia wód płodowych w terminie porodu nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p>0,05$) w kolonizacji GBS ciężarnych w zależności od czasu trwania PROM do porodu (Tabela 6, Rycina 17).

Tabela 6. Czas trwania PROM a kolonizacja ciężarnych

PROM (czas od porodu)	GBS		p
	GBS dodatni (N=36)	GBS ujemny (N=114)	
PROM do 3h po porodzie	15 (41,67%)	37 (32,46%)	p=0,594
PROM 3-9h po porodzie	10 (27,78%)	38 (33,33%)	
PROM ponad 9h po porodzie	11 (30,56%)	39 (34,21%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 17. Rozkład grup GBS dodatnich i GBS ujemnych u ciężarnych z PROM

12.2.2.4. Wskazania do preindukcji porodu

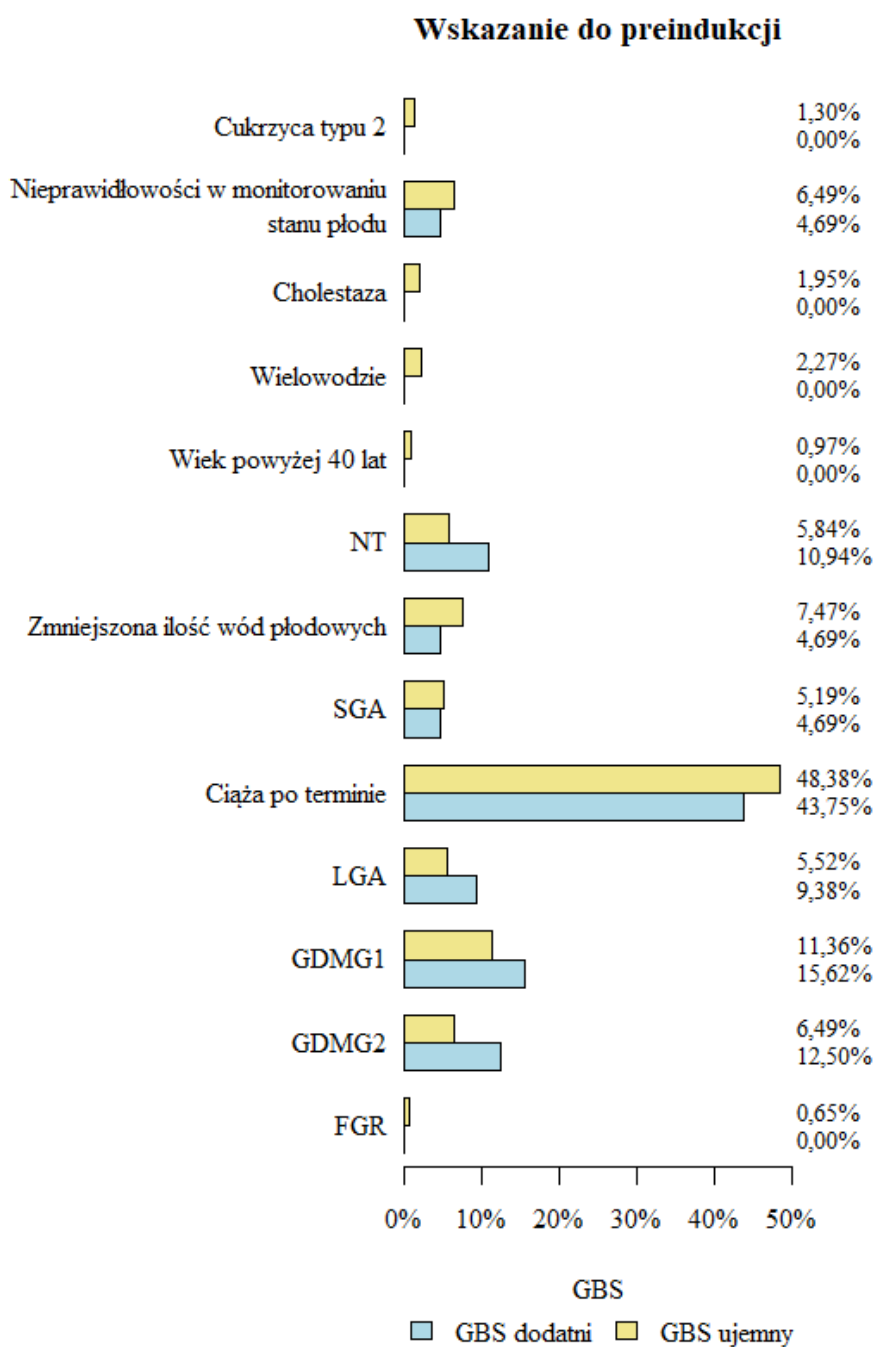
W grupie ciężarnych, u których zdecydowano o indukcji porodu stwierdzono brak istotnych zależności (wszystkie $p>0,05$) między wskazaniami do wykonanie procedury a kolonizacją ciężarnych (Tabela 7, Rycina 18).

Tabela 7. Wskazania do preindukcji porodu

Wskazanie do preindukcji	GBS		p
	GBS dodatni (N=64)	GBS ujemny (N=308)	
FGR	0 (0,00%)	2 (0,65%)	p=1
GDMG2	8 (12,50%)	20 (6,49%)	p=0,116
GDMG1	10 (15,62%)	35 (11,36%)	p=0,459
LGA	6 (9,38%)	17 (5,52%)	p=0,254
Ciąża po terminie	28 (43,75%)	149 (48,38%)	p=0,591
SGA	3 (4,69%)	16 (5,19%)	p=1
Zmniejszona ilość wód płodowych	3 (4,69%)	23 (7,47%)	p=0,593

Wskazanie do preindukcji	GBS		p
	GBS dodatni (N=64)	GBS ujemny (N=308)	
NT	7 (10,94%)	18 (5,84%)	p=0,166
Wiek powyżej 40 lat	0 (0,00%)	3 (0,97%)	p=1
Wielowodzie	0 (0,00%)	7 (2,27%)	p=0,609
Cholestaza	0 (0,00%)	6 (1,95%)	p=0,595
Nieprawidłowości w monitorowaniu stanu płodu	3 (4,69%)	20 (6,49%)	p=0,778
Cukrzyca typu 2	0 (0,00%)	4 (1,30%)	p=1

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera



Rycina 18. Kolonizacja ciężarnych w zależności od wskazań do preindukcji porodu

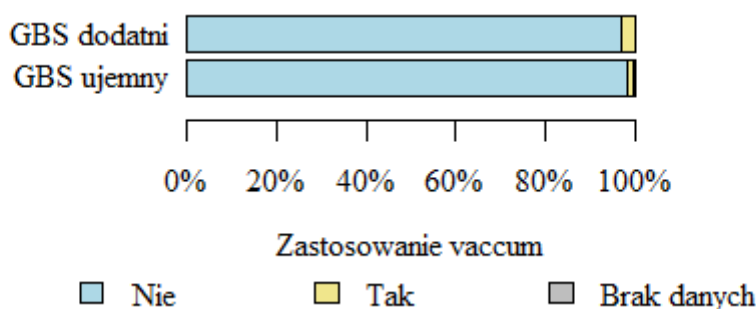
12.2.2.5. Zastosowanie próżniociągu (*vaccum extractorium*)

Grupa pacjentek, u których podczas porodu zastosowano próżniociąg nie różniła się istotnie statystycznie ($p>0,05$) pod względem kolonizacji ciężarnych (Tabela 8, Rycina 19).

Tabela 8. Kolonizacja ciężarnych w grupie z zastosowaniem podczas porodu próżniociągu

Zastosowanie próżniociągu	GBS		p
	GBS dodatni (N=180)	GBS ujemny (N=687)	
Nie	175 (97,22%)	675 (98,25%)	p=0,347
Tak	5 (2,78%)	11 (1,60%)	
Brak danych	0 (0,00%)	1 (0,15%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 19. Rozkład kolonizacji ciężarnych, u których podczas porodu zastosowano próżniociąg

12.2.3. Zmienne zależne do modelowania, opisujące stan poporodowy

Po analizie rozkładu grup GBS dodatnich oraz GBS ujemnych w zależności od wielu wymienionych wyżej czynników, sprawdzono wpływ obecności u ciężarnych *S. agalactiae* typ B na stan noworodka po porodzie. Do oceny dobrostanu noworodka zastosowano punktację w skali Apgar, parametry gazometrii krwi pępowinowej oraz obecność zaburzeń oddychania. W zależności od uzyskanych punktów w skali Apgar stan noworodka został określony jako dobry (8-10 punktów), średni (4-7 punktów) oraz zły (0-3 punkty).

W ocenie stanu noworodka po porodzie na podstawie pomiarów gazometrii krwi pępowinowej zastosowano podział w zależności od pH. Uznano pH za obniżone, jeżeli wynosiło poniżej 7,25. Wartości od niej wyższe przyjęto jako normę.

Do oceny stanu poporodowego wzięto pod uwagę występowanie zaburzeń oddychania u noworodka. Przenalizowano również czy kolonizacja ciężarnych zwiększa ryzyko hospitalizacji noworodka w oddziale intensywnej terapii noworodka oraz czy ma wpływ na długość pobytu w szpitalu.

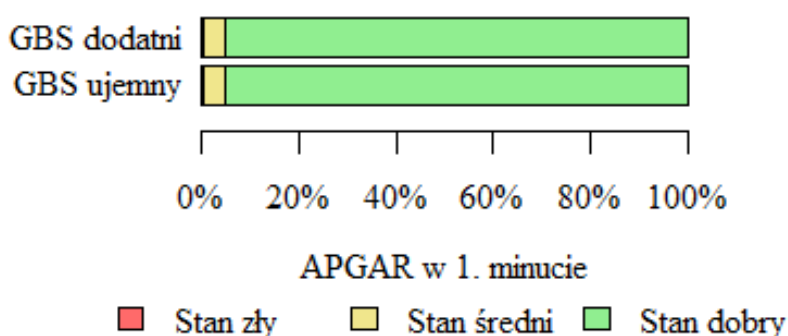
12.2.3.1. Punktacja w skali Apgar

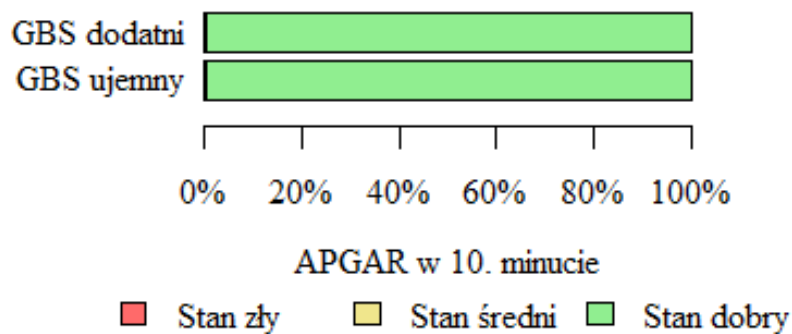
Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w punktacji w skali Apgar w zależności od kolonizacji ciężarnej paciorkowcem z grupy B (wszystkie $p > 0,05$) (Tabela 9, Rycina 20).

Tabela 9. Ocena noworodka po porodzie przy zastosowaniu skali Apgar w zależności od wyniku posiewu w kierunku GBS

Parametr		GBS		p
		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
APGAR w 1. minucie	Stan zły	2 (0,50%)	7 (0,44%)	p=0,902
	Stan średni	18 (4,47%)	68 (4,23%)	
	Stan dobry	383 (95,04%)	1532 (95,33%)	
APGAR w 10. minucie	Stan zły	0 (0,00%)	1 (0,06%)	p=1
	Stan średni	1 (0,25%)	7 (0,44%)	
	Stan dobry	402 (99,75%)	1599 (99,50%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera





Rycina 20. Rozkład punktacji skali Apgar w zależności od kolonizacji GBS ciężarnych.

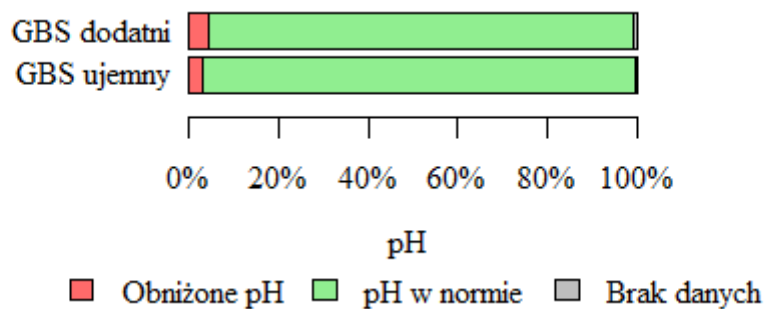
12.2.3.2. Wartość pH z krwi pępowinowej

Stwierdzono brak istotnych różnic w wartości pH u noworodków między grupami GBS dodatnimi oraz GBS ujemnymi (wszystkie $p > 0,05$) (Tabela 10, Rycina 21).

Tabela 10. Wartości pH noworodka po porodzie w zależności od kolonizacji ciężarnych *S. agalactiae* typu B

Parametr		GBS		p
		GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
pH	Obniżone pH	16 (3,97%)	46 (2,86%)	p=0,314
	pH w normie	384 (95,29%)	1557 (96,89%)	
	Brak danych	3 (0,74%)	4 (0,25%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera



Rycina 21. Wartości pH po porodzie noworodków w zależności od kolonizacji ciężarnych

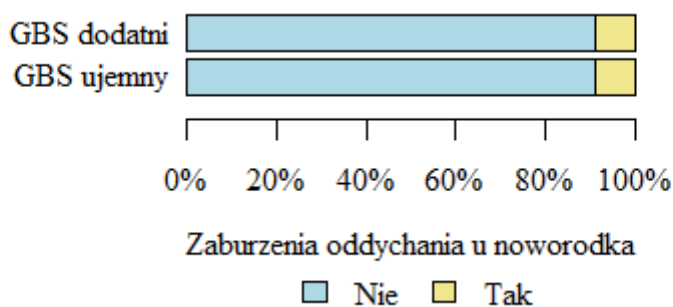
12.2.3.3. Poporodowe zaburzenia oddychania u noworodków

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zaburzeń oddychania u noworodka matek GBS dodatnich (Tabela 11, Rycina 22). Różnica między grupami jest nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Tabela 11. Zaburzenia oddychania po porodzie a kolonizacja ciężarnych

Zaburzenia oddychania u noworodka	GBS		p
	GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
Nie	367 (91,07%)	1467 (91,29%)	p=0,967
Tak	36 (8,93%)	140 (8,71%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 22. Kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B a zaburzenia oddychania u noworodka po porodzie

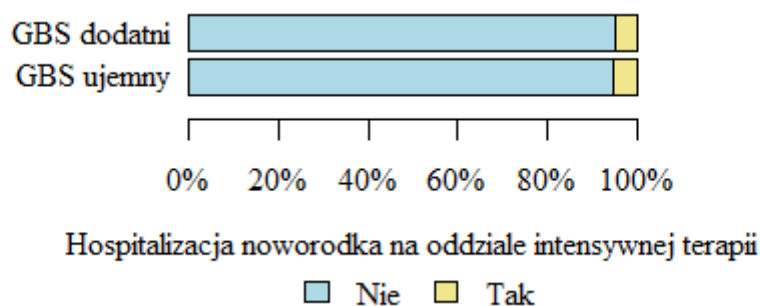
12.2.3.4. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka

Liczba noworodków, które wymagały leczenia w oddziale intensywnej terapii wynosiła 102, z czego u 20 z nich stwierdzono kolonizację matki paciorkowcem z grupy B. 82 noworodki urodzone były przez ciężarne nieskolonizowane. Różnica jest nieistotna statystycznie ($p>0,05$) (Tabela 12, Rycina 23).

Tabela 12. Liczba noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii w zależności od kolonizacji ciężarnej

Hospitalizacja noworodka na oddziale intensywnej terapii	GBS		p
	GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
Nie	383 (95,04%)	1525 (94,90%)	p=1
Tak	20 (4,96%)	82 (5,10%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 23. Hospitalizacja noworodka w oddziale intensywnej terapii

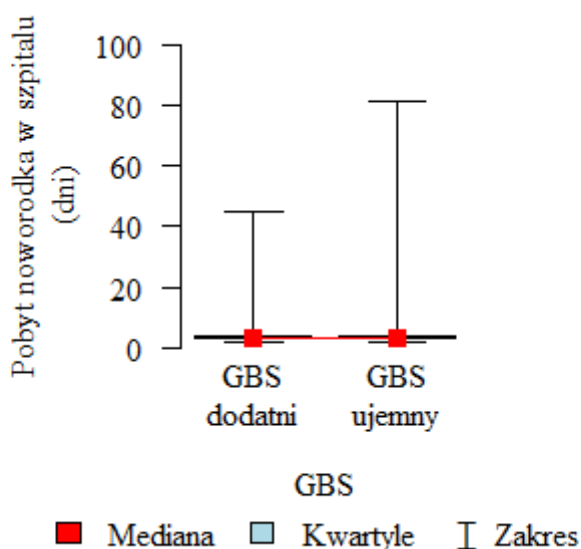
12.2.3.5. Długość pobytu noworodka w szpitalu

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p > 0,05$) dla liczby dni hospitalizacji noworodka (Tabela 13, Rycina 24). Średnio w obu grupach dzieci przebywały w szpitalu 4 dni od porodu.

Tabela 13. Czas trwania hospitalizacji noworodków

GBS	N	Pobyt noworodka w szpitalu (dni)							p
		Średnia	SD	Mediana	Min	Max	Q1	Q3	
GBS dodatni	403	4,22	3,47	3	2	45	3	4	p=0,408
GBS ujemny	1607	4,40	4,89	3	2	81	3	4	

p - test Manna-Whitney'a, SD - odchylenie standardowe, Q1 - kwartyl dolny, Q3 - kwartyl górny



Rycina 24. Ilość dni pobytu noworodka w szpitalu

12.2.4. Zmienne zależne do modelowania, opisujące zakażenia u noworodka

Analizie poddano zależność pomiędzy kolonizacją ciężarnej przez *S. agalactiae* typu B a wystąpieniem zakażenia wrodzonego. Pod uwagę wzięto nie tylko postawione przez lekarzy rozpoznanie zakażenia wrodzonego, ale również wartości parametrów stanu zapalnego oraz konieczność zastosowania antybiotyków po porodzie.

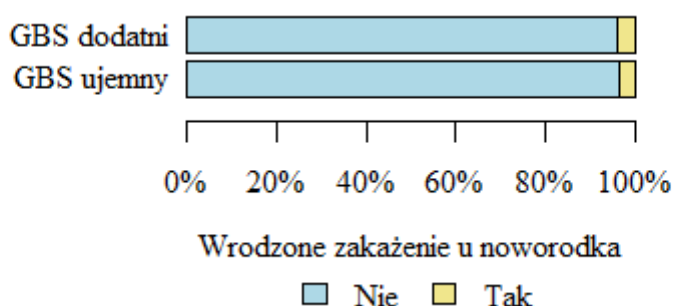
12.2.4.1 Wrodzone zakażenia noworodka

W badanym okresie rozpoznano zakażenie wrodzone u 70 noworodków, z czego 14 w grupie GBS dodatniej, a 56 w grupie GBS ujemnej. Różnice między grupami są nieistotne statystycznie ($p > 0,05$) (Tabela 14, Rycina 25). Dodatkowo przeanalizowano rodzaje zakażeń wrodzonych w zależności od kolonizacji (Tabela 15) oraz rodzaj wyhodowanych w posiewach patogenów (Tabela 16). We wszystkich rodzajach zakażeń nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w obu grupach ($p > 0,05$). Nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia z dodatnim wynikiem posiewu w kierunku *S. agalactiae* typu B.

Tabela 14. Rozpoznanie wczesnego zakażenia u noworodków

Wrodzone zakażenie u noworodka	GBS		p
	GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
Nie	389 (96,53%)	1551 (96,52%)	p=1
Tak	14 (3,47%)	56 (3,48%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 25. Zakażenia wrodzone u noworodków

12.2.4.2. Rodzaje zakażeń wrodzonych u noworodków

Różnice nieistotne statystycznie ($p > 0,05$)

Tabela 15. Zakażenia wrodzone u noworodków

Parametr	GBS dodatni (n=403)	GBS ujemny (n=1607)	p
Wrodzone zakażenie poporodowe	16 (3,94%)	53 (3,26%)	p= 0,54
COVID-19	0 (0,0%)	1 (1,88%)	
Posocznica	1 (6,25%)	1 (1,88%)	p= 0,30
Zakażenie wewnątrzowodniowe	4 (25%)	11 (20,75%)	p= 0,53
Zakażenie swoiste dla okresu noworodkowego **	4 (25%)	12 (22,64%)	p= 0,63
Wrodzone zapalenie płuc	1 (6,25%)	12 (22,64)	p= 0,27
Zapalenie spojówek	5 (31,25%)	13 (24,52%)	p= 0,43
Zakażenie układu moczowego	1 (6,25%)	3 (5,66%)	p= 0,23

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

** pytanie wielokrotnego wyboru - odsetki nie sumują się do 100

Tabela 16. Wyniki posiewów w zakażeniach wrodzonych

Rozpoznanie	Miejsce posiewu	Patogen
Posocznica	krew	Staphylococcus epidermidis Streptococcus sanguinis ziarenkowce Gram +
	pochwa	Staphylococcus aureus
Zakażenie wewnątrzowodniowe	krew	Micrococcus luteus
	odbyt	Escherichia coli Enterococcus faecalis Klebsiella oxytoca ESBL+ Morganella morganii
Wrodzone zapalenie płuc	odbyt	Staphylococcus koagulazoujemny
	rurka intubacyjna	Klebsiella pneumoniae Serratia marcescens

Zakażenia swoiste dla okresu noworodkowego	krw odbyt	Micrococcus luteus Escherichia coli Enterococcus faecalis Klebsiella oxytoca ESBL+
Zapalenie spojówek	oko odbyt	Staphylococcus haemolyticus Escherichia coli Staphylococcus koagulans Escherichia coli Enterococcus faecalis Klebsiella oxytoca Pseudomonas aeruginosa

12.2.4.3. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji

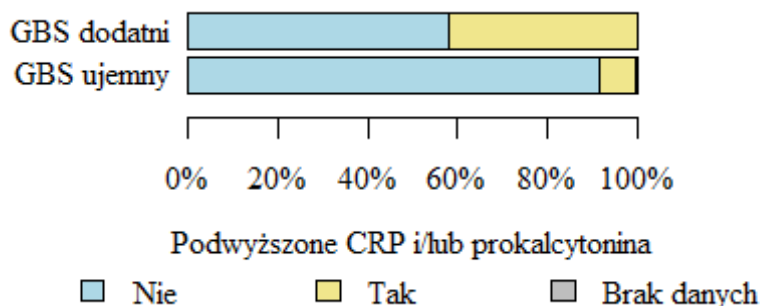
Odsetek noworodków z podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny, wśród noworodków bez cech infekcji, był większy w grupie GBS dodatniej niż w grupie GBS ujemnej (Tabela 17, Rycina 26). W obliczeniach nie uwzględniono noworodków z rozpoznaniem zakażenia wrodzonego.

Różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela 17. Podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego

Podwyższone CRP i/lub prokalcytonina	GBS		p
	GBS dodatni (N=389)	GBS ujemny (N=1551)	
Nie	228 (58,61%)	1442 (92,97%)	p<0,001
Tak	161 (41,39%)	108 (6,96%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 26. Podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego u noworodków bez cech zakażenia

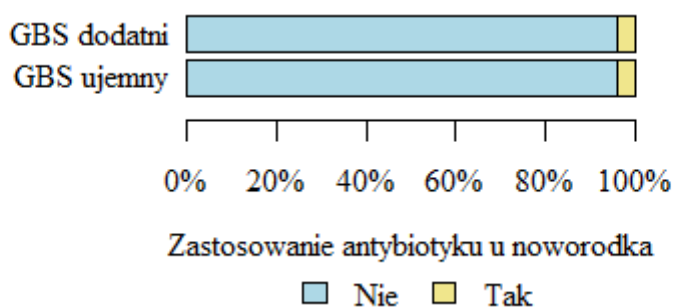
12.2.4.4. Zastosowanie antybiotyków u noworodków

Dodatkowym elementem poddanym analizie w kontekście możliwego wczesnego zakażenia noworodków w przypadku kolonizacji ciężarnej paciorkowcem z grupy B była konieczność zastosowania antybiotyków u noworodków. Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie ($p>0,05$) między grupami GBS dodatnią i GBS ujemną (Tabela 18, Rycina 27).

Tabela 18. Antybiotykoterapia u noworodków

Zastosowanie antybiotyku u noworodka	GBS		p
	GBS dodatni (N=403)	GBS ujemny (N=1607)	
Nie	387 (96,03%)	1548 (96,33%)	p=0,892
Tak	16 (3,97%)	59 (3,67%)	

p - test chi-kwadrat



Rycina 27. Zastosowanie antybiotyków u noworodków

12.3. Wpływ rodzaju zastosowanej profilaktyki w grupie ciężarnych skolonizowanych GBS na stan noworodka po porodzie oraz ryzyko jego zakażenia.

W następnym kroku sprawdzono wpływ rodzaju profilaktyki antybiotykowej w grupie noworodków matek z dodatnim wynikiem posiewu w kierunku *S. agalactiae* na ocenę stanu noworodka po porodzie oraz występowanie zakażeń wrodzonych. W grupie 403 noworodków z grupy GBS dodatniej pełną profilaktykę zastosowano u 236 ciężarnych, profilaktykę niepełną u 157. W 10 przypadkach antybiotyki w ogóle nie zostały podane.

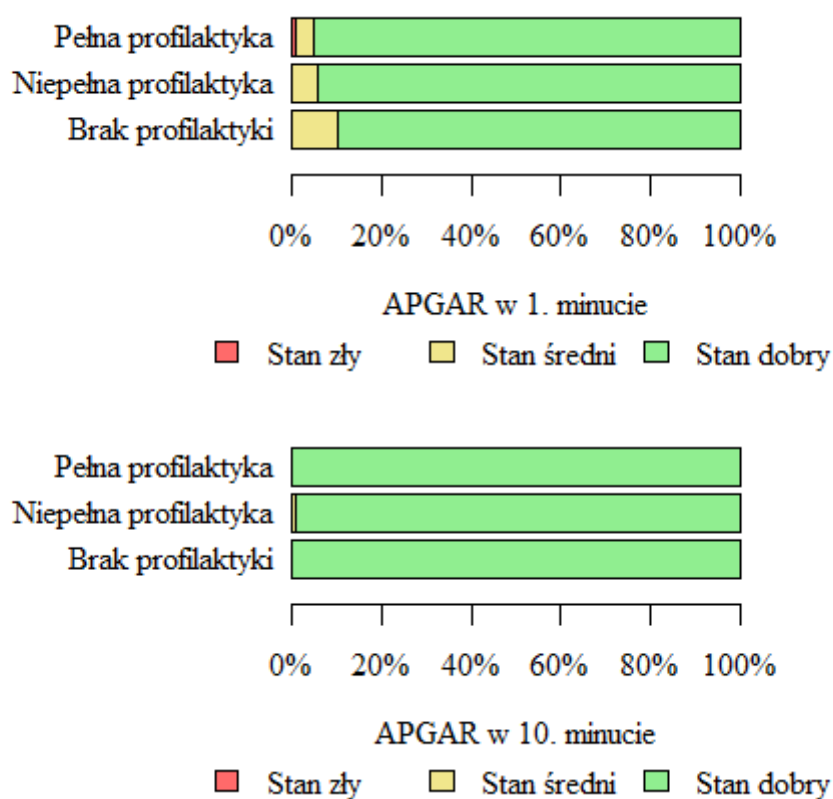
12.3.1. Punktacja w skali Apgar

Nie stwierdzono wpływu rodzaju profilaktyki śródporodowej na punktację w skali Apgar w 1. i 10. minucie po porodzie. Brak jest istotnych różnic między grupami (wszystkie p powyżej 0,05) (Tabela 19, Rycina 28).

Tabela 19. Punktacja w skali Apgar w zależności od profilaktyki GBS

Parametr	Profilaktyka GBS			p
	Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
APGAR w 1. minucie	Stan zły	0 (0,00%)	0 (0,00%)	p=0,296
	Stan średni	8 (3,39%)	9 (5,73%)	
	Stan dobry	226 (95,76%)	148 (94,27%)	
APGAR w 10. minucie	Stan zły	0 (0,00%)	0 (0,00%)	p=0,414
	Stan średni	0 (0,00%)	1 (0,64%)	
	Stan dobry	236 (100,00%)	156 (99,36%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera



Rycina 28. Rodzaj profilaktyki GBS a punktacja w skali Apgar

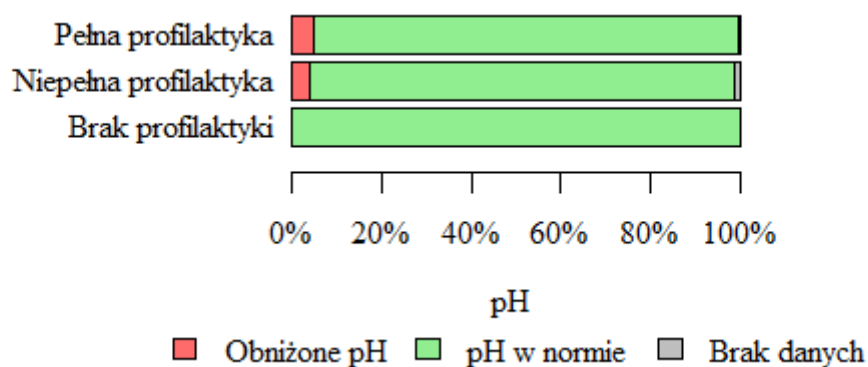
12.3.2. Wartość pH z krwi pępowinowej

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rozkładzie wartości pH między grupami (wszystkie p powyżej 0,05) (Tabela 20, Rycina 29).

Tabela 20. Wpływ rodzaju zastosowanej profilaktyki śródpłodowej na wartości pomiarów pH

Parametr		Profilaktyka GBS			p
		Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
pH	Obniżone pH	11 (4,66%)	5 (3,18%)	0 (0,00%)	p=0,739
	pH w normie	224 (94,92%)	150 (95,54%)	10 (100,00%)	
	Brak danych	1 (0,42%)	2 (1,27%)	0 (0,00%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera



Rycina 29. Rodzaj profilaktyki śródpłodowej a pH z krwi pępowinowej

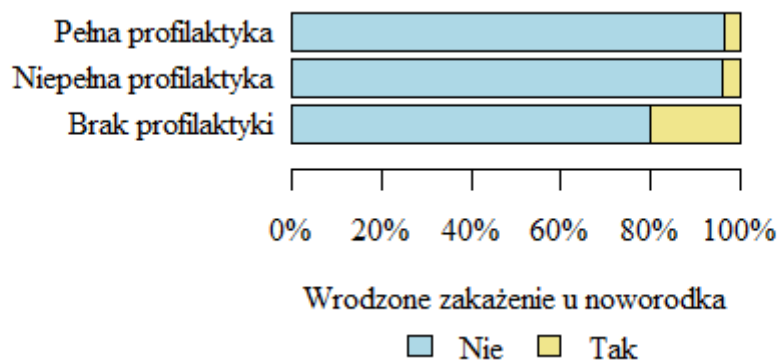
12.3.3. Wrodzone zakażenia u noworodka

Rodzaj zastosowanej profilaktyki nie miał znaczenia w kontekście zakażeń wrodzonych u noworodka. Różnica między grupami jest nieistotna statystycznie ($p > 0,05$) (Tabela 21, Rycina 30).

Tabela 21. Profilaktyka GBS a zakażenia wrodzone u noworodków

Wrodzone zakażenie u noworodka	Profilaktyka GBS			p
	Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
Nie	229 (97,03%)	152 (96,82%)	8 (80,00%)	p=0,07
Tak	7 (2,97%)	5 (3,18%)	2 (20,00%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 30. Zakażenia wrodzone u noworodków a rodzaj profilaktyki GBS

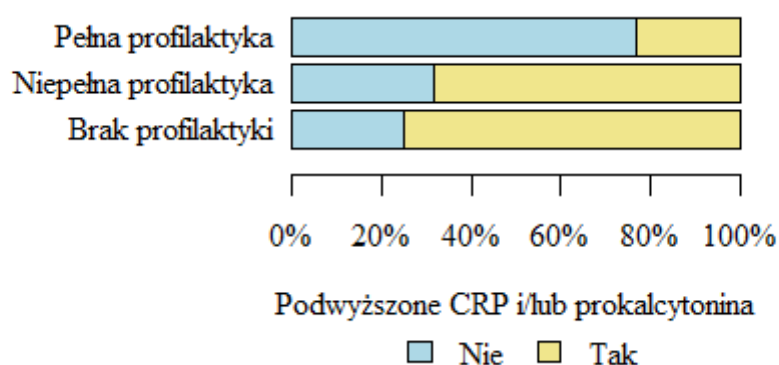
12.3.4. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji

Odsetek noworodków bez cech infekcji z podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny był największy przy braku profilaktyki, a najmniejszy przy pełnej profilaktyce. Różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$) (Tabela 22, Rycina 31). Analiza nie obejmuje noworodków z rozpoznaną wrodzoną infekcją.

Tabela 22. Wartości wskaźników stanu zapalnego w zależności od rodzaju profilaktyki

Podwyższone CRP i/lub prokalcytonina	Profilaktyka GBS			p
	Pełna profilaktyka (N=229)	Niepełna profilaktyka (N=152)	Brak profilaktyki (N=8)	
Nie	178 (77,73%)	48 (31,58%)	2 (25,00%)	p<0,001
Tak	51 (22,27%)	104 (68,42%)	6 (75,00%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 31. Wartości wskaźników stanu zapalnego w zależności od zastosowanej profilaktyki

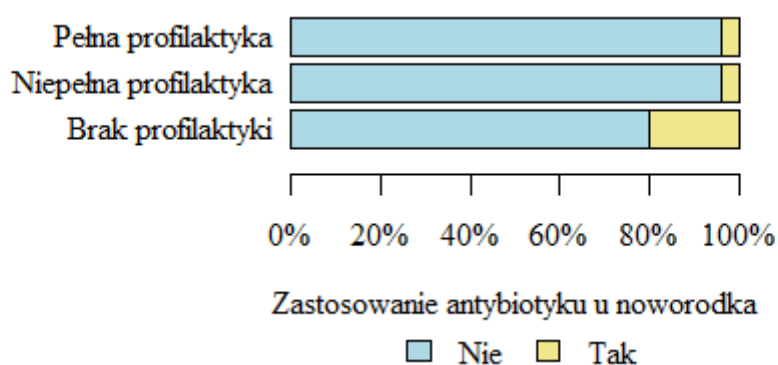
12.3.5. Zastosowanie antybiotyków u noworodków

W grupie GBS dodatniej nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p>0,05$) w zależności od profilaktyki śródporodowej (Tabela 23, Rycina 32).

Tabela 23. Zastosowanie antybiotyków u noworodków w zależności od profilaktyki GBS

Zastosowanie antybiotyku u noworodka	Profilaktyka GBS			p
	Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
Nie	228 (96,61%)	151 (96,18%)	8 (80,00%)	p=0,093
Tak	8 (3,39%)	6 (3,82%)	2 (20,00%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 32. Rodzaj profilaktyki GBS a zastosowanie antybiotyków u noworodków

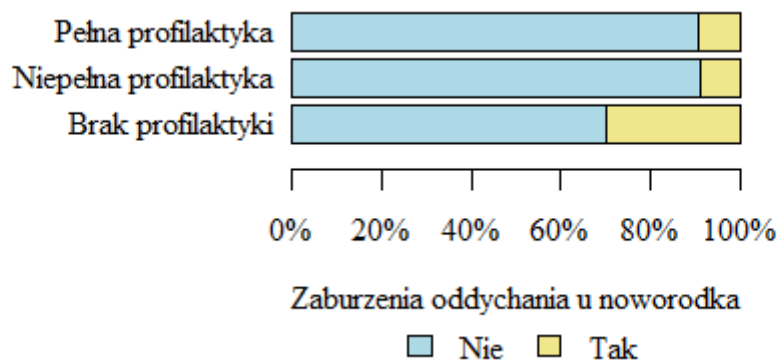
12.3.6. Zaburzenia oddychania

Rodzaj profilaktyki śródciążowej nie wykazał korelacji z występowaniem zaburzeń oddychania u noworodka. Różnica między grupami z pełną, niepełną lub brakiem profilaktyki jest nieistotna statystycznie ($p>0,05$) (Tabela 24, Rycina 33).

Tabela 24. Rodzaj profilaktyki GBS a zaburzenia oddychania u noworodka

Zaburzenia oddychania u noworodka	Profilaktyka GBS			p
	Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
Nie	216 (91,53%)	144 (91,72%)	7 (70,00%)	p=0,098
Tak	20 (8,47%)	13 (8,28%)	3 (30,00%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 33. Rodzaj profilaktyki GBS a zaburzenia oddychania u noworodka

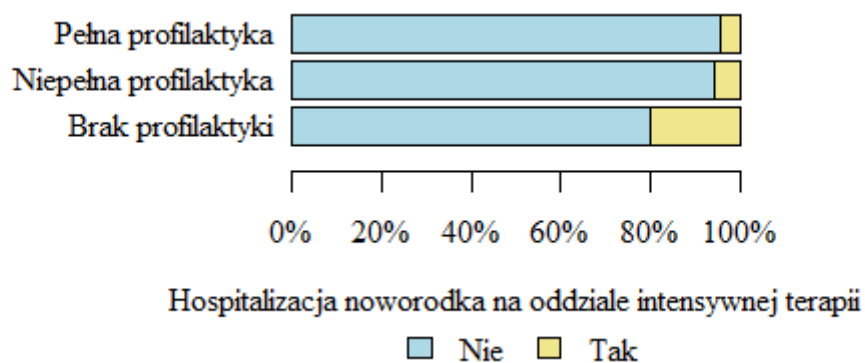
12.3.7. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy rodzajem zastosowanej profilaktyki a liczbą noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii noworodka ($p > 0,05$) (Tabela 25, Rycina 34).

Tabela 25. Liczba noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii noworodka w zależności od zastosowanej profilaktyki śródpodrodowej

Hospitalizacja noworodka na oddziale intensywnej terapii	Profilaktyka GBS			P
	Pełna profilaktyka (N=236)	Niepełna profilaktyka (N=157)	Brak profilaktyki (N=10)	
Nie	226 (95,76%)	149 (94,90%)	8 (80,00%)	p=0,105
Tak	10 (4,24%)	8 (5,10%)	2 (20,00%)	

p - dokładny test Fishera



Rycina 34. Rodzaj profilaktyki a hospitalizacja noworodka w oddziale intensywnej terapii noworodka

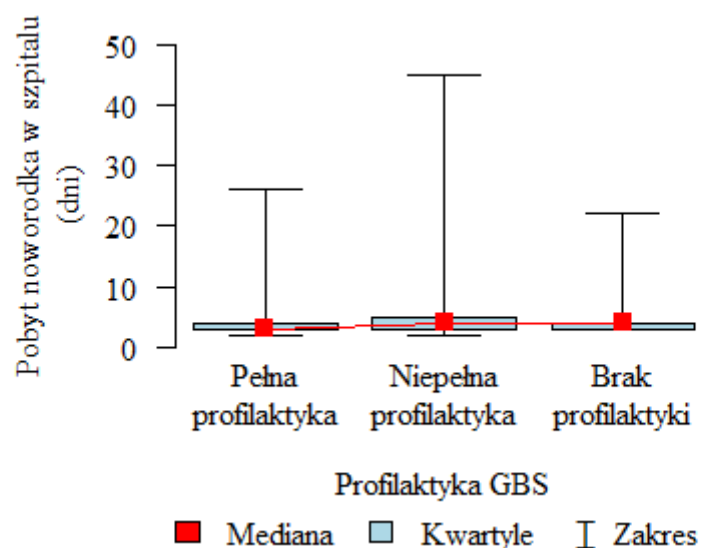
12.3.8. Długość pobytu noworodka w szpitalu

W grupie GBS dodatniej nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w długości pobytu noworodka w szpitalu a rodzajem profilaktyki GBS ($p>0,05$) (Tabela 26, Rycina 35).

Tabela 26. Ilość dni hospitalizacji noworodka z grupy GBS dodatniej w zależności od rodzaju zastosowanej profilaktyki

Profilaktyka GBS	N	Pobyt noworodka w szpitalu (dni)							p
		Średnia	SD	Mediana	Min	Max	Q1	Q3	
Pełna profilaktyka	236	3,86	2,22	3	2	26	3	4	p=0,103
Niepełna profilaktyka	157	4,66	4,58	4	2	45	3	5	
Brak profilaktyki	10	5,90	5,93	4	3	22	3	4	

p - test Kruskala-Wallisa, SD - odchylenie standardowe, Q1 - kwartył dolny, Q3 - kwartył górny



Rycina 35. Długość pobytu noworodka w szpitalu z grupy GBS dodatniej w zależności od profilaktyki GBS

12.4. Wpływ rodzaju zastosowanego antybiotyku w grupie ciężarnych skolonizowanych GBS na stan noworodka po porodzie oraz ryzyko jego zakażenia.

U niemal 400 pacjentek z GBS+ zastosowano cefazolinę, a tylko u 6 klindamycynę. W związku z tak dużą dysproporcją w liczebności grup wyniki analizy nie mogą być uznane za istotne statystycznie. Na podstawie przeprowadzonego badania nie można sformułować wiarygodnych wniosków.

12.4.1. Punktacja w skali Apgar

Wszystkie noworodki z grupy z klindamycyną zostały ocenione na podstawie punktacji w skali Apgar w 1. i w 10. minucie jako urodzone w stanie dobrym (Tabela 27).

Tabela 27. Punktacja w skali Apgar w grupie GBS dodatniej w zależności od zastosowanego antybiotyku

Parametr		Zastosowany antybiotyk		p
		Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
APGAR w 1. minucie	Stan zły	2 (0,52%)	0 (0,00%)	p=1
	Stan średni	17 (4,39%)	0 (0,00%)	
	Stan dobry	368 (95,09%)	6 (100,00%)	
APGAR w 10. minucie	Stan zły	0 (0,00%)	0 (0,00%)	p=1
	Stan średni	1 (0,26%)	0 (0,00%)	
	Stan dobry	386 (99,74%)	6 (100,00%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

12.4.2. Wartość pH z krwi pępowinowej

Tylko u 1 noworodka z grupy z klindamycyną uzyskano obniżoną wartość pH z krwi pępowinowej. U 83% noworodków wartości pH były prawidłowe. W grupie z cefazoliną prawidłowe wyniki gazometrii uzyskano u 95% noworodków (Tabela 28).

Tabela 28. Wartości pH krwi pępowinowej w grupie GBS dodatniej w zależności od zastosowanego antybiotyku

		Zastosowany antybiotyk		p
		Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
pH	Obniżone pH	15 (3,88%)	1 (16,67%)	p=0,224
	pH w normie	369 (95,35%)	5 (83,33%)	
	Brak danych	3 (0,78%)	0 (0,00%)	

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

* Różnica istotna statystycznie (p<0,05)

12.4.3. Wrodzone zakażenia u noworodka

U żadnego noworodka z grupy z klindamycyną nie rozpoznano wrodzonego zakażenia u noworodka, podobnie jak u 97% po zastosowaniu cefazoliny (Tabela 29).

Tabela 29. Rozpoznanie zakażeń wrodzonych u noworodka z grupy GBS dodatniej w zależności od zastosowanego antybiotyku

Wrodzone zakażenie u noworodka	Zastosowany antybiotyk		p
	Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
Nie	375 (96,90%)	6 (100,00%)	p=1
Tak	12 (3,10%)	0 (0,00%)	

p - dokładny test Fishera

12.4.4. Podwyższone wartości CRP i/lub prokalcytoniny bez cech infekcji

Nie stwierdzono w obu grupach różnic w udziale procentowym noworodków z podwyższonymi wartościami parametrów stanu zapalnego (Tabela 30).

Tabela 30. Podwyższone wartości parametrów stanu zapalnego w zależności od zastosowanego antybiotyku

Podwyższone CRP i/lub prokalcytonina	Zastosowany antybiotyk		p
	Cefazolina (N=375)	Klindamycyna (N=6)	
Nie	223 (59,47%)	3 (50,00%)	p=0,691
Tak	152 (40,53%)	3 (50,00%)	

p - dokładny test Fishera

12.4.5. Zastosowanie antybiotyków u noworodków

Żaden z noworodków z klindamycyną nie otrzymał antybiotyku po porodzie, podobnie jak 96% noworodków z cefazoliną (tabela 31).

Tabela 31. Zastosowanie antybiotyków u noworodków w zależności od podanego antybiotyku w profilaktyce GBS

12. Zastosowanie antybiotyku u noworodka	Zastosowany antybiotyk		p
	Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
Nie	373 (96,38%)	6 (100,00%)	p=1
Tak	14 (3,62%)	0 (0,00%)	

p - dokładny test Fishera

12.4.6. Zaburzenia oddychania

Nie obserwowano zaburzeń oddychania po porodzie u 91% noworodków z grupy z cefazoliną oraz u wszystkich noworodków z grupy z klindamycyną (tabela 32).

Tabela 32. Zaburzenia oddychania u noworodka a rodzaj antybiotyku w profilaktyce śródporodowej

13. Zaburzenia oddychania u noworodka	Zastosowany antybiotyk		p
	Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
Nie	354 (91,47%)	6 (100,00%)	p=1
Tak	33 (8,53%)	0 (0,00%)	

p - dokładny test Fishera

12.4.7. Częstość hospitalizacji w ramach oddziału intensywnej terapii noworodka

Noworodki po IAP z klindamycyną nie wymagały leczenia w oddziale intensywnej terapii noworodka. (tabela 33).

Tabela 33. Ilość noworodków wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii noworodka z zależności od zastosowanego w profilaktyce GBS antybiotyku

14. Hospitalizacja noworodka na oddziale intensywnej terapii	Zastosowany antybiotyk		p
	Cefazolina (N=387)	Klindamycyna (N=6)	
Nie	369 (95,35%)	6 (100,00%)	p=1
Tak	18 (4,65%)	0 (0,00%)	

p - dokładny test Fishera

12.4.8. Długość pobytu noworodka w szpitalu

Średnia długość pobytu w szpitalu była podobna w obu grupach (tabela 34).

Tabela 34. Długość hospitalizacji noworodków w zależności od zastosowanego w profilaktyce GSB antybiotyku

Zastosowany antybiotyk	N	Pobyt noworodka w szpitalu (dni)							p
		Średnia	SD	Mediana	Min	Max	Q1	Q3	
Cefazolina	387	4,17	3,40	3	2	45	3,00	4,00	p=0,252
Klindamycyna	6	4,67	2,25	4	3	9	3,25	4,75	

p - test Manna-Whitney'a, SD - odchylenie standardowe, Q1 - kwartył dolny, Q3 - kwartył górny

13. Dyskusja

Streptococcus grupy B to β -hemolityczny gram-dodatni paciorkowiec, który może kolonizować przewód pokarmowy i żeńskie narządy płciowe u zdrowych osób. Kolonizacja pochwy przez GBS u większości kobiet przebiega bezobjawowo. Według Brokaw i wsp. [10] stanowi jednak powód do niepokoju szczególnie w czasie ciąży, ze względu na znaczne ryzyko powikłań u płodu i noworodka. Pionowa transmisja patogenu i wynikające z tego infekcje inwazyjne u noworodka prowadzą do poważnych konsekwencji, takich jak zapalenie płuc i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [37].

Dane epidemiologiczne wskazują, że paciorkowiec grupy B kolonizuje przejściowo drogi rodne u 18% kobiet w ciąży na całym świecie. Częstość występowania GBS w populacji ciężarnych różni się w zależności od regionu, ze wskaźnikami kolonizacji wahającymi się od 11% w niektórych częściach Azji do ponad 30% na Karaibach [3,4,40]. Rozbieżności między krajami mogą wynikać, przynajmniej częściowo, z różnic metodologii pobierania próbek [135]. Badania przeprowadzone w województwach mazowieckim, małopolskim i śląskim wykazały, że częstość kolonizacji GBS u ciężarnych wynosi odpowiednio 19,7%, 18% i 3,3%. U dzieci matek z potwierdzoną kolonizacją GBS, częstość kolonizacji wynosiła natomiast od 9,5% do 34,5% [29]. W niniejszym badaniu spośród 2010 przebadanych kobiet w ciąży, 403 uzyskało pozytywny wynik w kierunku GBS, co oznacza, że wskaźnik kolonizacji ciężarnych wyniósł 20 % i jest zgodny z danymi opisanymi w literaturze.

Bez środków zapobiegawczych od 1% do 2% noworodków urodzonych przez matki z kolonizacją GBS może rozwinąć EOGBS [32]. Niemowlęta w Afryce Subsaharyjskiej mają największe obciążenie iGBS oraz największe na świecie związane z tym ryzyko zgonów [6]. Szacuje się, że w roku 2020 około 20 milionów kobiet w ciąży na całym świecie było skolonizowanych przez GBS, co stanowiło przyczynę 231 000 (114 000 do 455 000) przypadków wczesnego paciorkowcowego zapalenia opon mózgowych oraz dodatkowo 162 000 (70 000 do 394 000) przypadków późnego paciorkowcowego zapalenia opon mózgowych [22,131]. Szacuje się, że zachorowania przyczyniły się do 58 000 do 91 000 zgonów noworodków [131]. W grupie badanej nie zarejestrowano zgonu noworodka. Obecność GBS potwierdzono w posiewie moczu u jednego noworodka, który nie prezentował objawów zakażenia. W badaniu przeprowadzonym w Tajlandii przez Akkaneesermsaeng i wsp. [93], podobnie, żaden

z noworodków urodzonych przez skolonizowane paciorkowcem matki nie rozwinął choroby GBS. Morgan, Zafar oraz Cooper [32] stwierdzili, że większość noworodków podczas porodu narażonych na GBS zostaje skolonizowana, ale nie obserwuje się u nich objawów zakażenia. Odnosząc się do powyższych prac można uznać, że częstość występowania choroby paciorkowcowej u noworodków jest niska.

Należy podkreślić, że w ośrodku, w którym przeprowadzono badanie, posiewy nie obejmowały wszystkich noworodków matek z potwierdzoną kolonizacją GBS. Decyzje o wykonaniu badania podejmowano na podstawie objawów klinicznych lub innych badań laboratoryjnych sugerujących możliwość zakażenia u noworodka. Brak rutynowego pobierania posiewów u bezobjawowych noworodków nie miał wpływu na dodatkową wczesną zachorowalność i śmiertelność w badanej grupie. Pobieranie posiewów u wszystkich dzieci, nie tylko matek skolonizowanych, pozwoliłoby na dokładną ocenę wskaźnika kolonizacji i patogenności *S. agalactiae*.

GBS wykazuje szczególny tropizm do nabłonka pochwy, co determinuje jego kolonizację, która może być przejściowa lub trwała [24]. Kolonizacja pochwy przez paciorkowca typu B stanowi główne źródło wertykalnej transmisji tego patogenu na noworodka. Przeniesienie może nastąpić w trakcie porodu lub wcześniej, poprzez drogę wstępującą z pochwy do macicy, również przy zachowanych błonach płodowych [3,4,32,40,107].

W celu zmniejszenia ryzyka transmisji na płód zastosowanie mają cztery główne strategie identyfikacji rodzących kobiet, którym należy zaoferować profilaktykę antybiotykową w okresie okołoporodowym [128]. Nie ma międzynarodowego konsensusu co do najlepszego sposobu zminimalizowania ryzyka EOGBSi [102]. Wytyczne ACOG z 2019 r. zalecają badania przesiewowe między 36+0-37+6 tygodniem ciąży [128]. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników w rekomendacjach z lutego 2008 roku zaleca pobranie posiewu między 35. a 37. tygodniem ciąży [29]. Niektóre państwa stosują strategię opartą na ryzyku zachorowania na EOGBS (m.in. Wielka Brytania i Holandia). Trzecia strategia identyfikacji ciężarnych polega na zastosowaniu śródporodowego badania reakcji łańcuchowej polimerazy GBS. Ostatnia możliwość to wykonanie badania GBS-PCR u osób uznanych za zagrożone EOGBS. Strategie te różnią się pod względem wydajności [128].

Proma i wsp. [60] stwierdzili, że badania przesiewowe oparte na mikrobiologii i IAP są skutecznym podejściem do zapobiegania chorobie GBS u noworodków, ale kilka czynników utrudnia ich wdrożenie. Nawet w krajach, gdzie te metody diagnostyczne są szeroko dostępne, zalecenia nie są do końca przestrzegane. W badaniu przeprowadzonym w USA, tylko połowa z 85% ocenianych pod kątem kolonizacji ciężarnych została przebadana w 35. tygodniu ciąży lub później. Spośród tych, które były nosicielkami GBS 23% nie otrzymały IAP mimo wskazań. Również w innych krajach o wysokim PKB zalecenia diagnostyki i profilaktyki *Streptococcus agalactiae* nie były przez wszystkich przestrzegane. Poprawa w realizacji zaleceń może potencjalnie zmniejszyć częstość występowania EOGBS. Jednak ze względu na wykorzystywanie do wielu metaanaliz źródeł historycznych, a nie przeprowadzenie nowych badań porównawczych, wskazana byłaby ponowna ocena wskaźnika kolonizacji ciężarnych i noworodków oraz ocena znaczenia obecności paciorkowca z grupy B w EOGBS.

Wykonując badania przesiewowe bardzo ważna jest technika pobrania wymazu. Prawidłowe wykonanie posiewu GBS ma kluczowe znaczenie dla ważnych i wiarygodnych wyników badania [24,124]. Pobrany materiał umieszcza się w podłożach transportowych i jak najszybciej dostarcza się je do pracowni mikrobiologicznej, ponieważ podłoża zapewniają utrzymanie żywotności *S. agalactiae* do 4 dni w temperaturze pokojowej lub w chłodzie [29]. Brak wspólnego stanowiska oraz zróżnicowana technika pobierania wymazów mogą być przyczyną różnicy w wynikach badań dotyczących czynników ryzyka kolonizacji ciężarnych.

W badanej grupie uwzględniono pacjentki, u których posiew w kierunku GBS został pobrany zgodnie z rekomendacjami PTGiP między 35. a 37. tygodniem trwania ciąży oraz poniżej 35 tygodnia w przypadkach porodu przedwczesnego. Diagnostykę przeprowadzono przy użyciu wymazówki wprowadzonej najpierw do pochwy, a następnie do odbytnicy. Analizie zostały poddane tylko te ciężarne, u których znany był ostateczny wynik. W przebadanej grupie ciężarnych, niezależnie od charakterystyki, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w częstości kolonizacji ciężarnych.

W badaniach naukowych przeprowadzonych w celu zrozumienia czynników ryzyka kolonizacji ciężarnych paciorkowcem typu B wyniki nie zawsze są jednoznaczne. Mirsky i wsp. [99] opisali, że kobiety z kolonizacją GBS charakteryzuje zwiększony odsetek osób z przewlekłym nadciśnieniem lub cukrzycą zdiagnozowaną

przed ciążą. Inne badania, na przykład praca Manzanares i wsp. [122], wskazują na otyłość matki, rasę, wiek ciążowy, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz HIV jako potencjalne czynniki ryzyka kolonizacji GBS u ciężarnych. Khalil i wsp. [128] sugerują istotny związek między wiekiem matki oraz przedciążowym wyższym BMI a częstością kolonizacji *S. agalactiae*. U pacjentek z niedowagą kolonizacja wynosiła 5,5%, w przypadku nadwagi 21%, a 25% dla otyłości. Chen, Cao i Xiaochun Fu [59] stwierdzili, że odsetek nosicieli GBS u ciężarnych z wyższym BMI był istotnie podwyższony. Wskazali również na nieistotną statystycznie zależność między wiekiem ciężarnej ≥ 35 lat a zwiększoną częstością nosicielstwa paciorkowca grupy B. Wiek ciężarnej jako czynnik ryzyka, został poruszony również przez Akkaneesermsaeng i wsp. [93], z tą różnicą, że większą kolonizację zaobserwowano u nastolatków. Kociszewska-Najman i wsp. [105] nie zaobserwowali natomiast, aby kolonizacja wiązała się z wiekiem ciężarnej, BMI, statusem socjoekonomicznym, liczbą przebytych ciąż, rodzajem porodu, gorączką w trakcie porodu, porodem przedwczesnym, rzucawką, cholestazą, chorobami tarczycy ani przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego. Kurian oraz Modi [37] wskazali w swojej pracy na takie czynniki zwiększające kolonizację, jak pochodzenie etniczne, poziom higieny, analfabetyzm, otyłość, praca w służbie zdrowia. Na pochodzenie etniczne (rasa afroamerykańska) zwrócili uwagę także Puopolo, Lynfield i Cummings [3]. Przytoczono również wyniki badań przeprowadzonych w Grecji i Gambii, gdzie wskazano na rosnącą liczbę wizyt przedporodowych oraz odbytych porodów jako czynników ryzyka kolonizacji kobiety ciężarnej przez *Streptococcus agalactiae* typ B. W badanej w pracy populacji rozkład grup dodatnich i ujemnych nie wykazał istotności statystycznej niezależnie od wieku ciężarnych, BMI kobiet na początku ciąży, rodzaju porodu, porodu przedwczesnego, pPROM, stwierdzenia infekcji w czasie trwania ciąży czy obecności innych patologii, w tym cukrzycy rozpoznanej w ciąży i przedciążowej, cholestazy, chorób tarczycy, nadciśnienia ciążowego oraz preeklampsji. Na tej podstawie można wnioskować, że obecność powyższych czynników nie miała wpływu na przebieg kolonizacji *Streptococcus agalactiae* typ B wśród ciężarnych. Grupa badana nie była zróżnicowana etnicznie. W badanej grupie nie analizowano czynników socjodemograficznych jak zawód czy wykształcenie. Jediną zmienną z istotnością statystyczną było współwystępowanie kolonizacji GBS z chorobami związanymi ze zwiększoną krzepliwością krwi, takich jak zespół antyfosfolipidowy, mutacja czynnika V Leiden,

zakrzepica żył głębokich, czy trombofilia. W dostępnej literaturze nie znaleziono jednak prac poruszających to zagadnienie.

Brak istotności statystycznej kolonizacji GBS wśród ciężarnych obciążonych cukrzycą rozpoznaną w ciąży lub cukrzycą przedciążową jest zgodny z wynikami pracy Tano [114], który również nie stwierdził istotnych różnic w częstości występowania cukrzycy między grupami GBS- dodatnimi i GBS- ujemnymi. Odmiennego zdania byli Chen, Cao, Xiaochun Fu [59], według których cukrzyca może być jednym z czynników ryzyka kolonizacji GBS w czasie ciąży. Autorzy ci, w swoich wynikach nawiązali również do grupy ciężarnych z rozpoznaniem cholestazy, wśród których nie obserwowano zwiększonej kolonizacji paciorkowcem typu B, co jest zgodne z niniejszą pracą. Oprócz kwestii współwystępowania cukrzycy w pracy dodatkowo wykazano brak wpływu na kolonizację stosowania insulinoterapii, jak również diety cukrzycowej.

W wielu analizach poruszana jest kwestia pPROM, które definiuje się, jako odpłynięcie płynu owodniowego przed skończonym 37 tygodniem ciąży. Autorzy prac jako patogenezę, opisują przerwanie ciągłości błon płodowych związane z ich infekcją. Nie precyzują jednak, jaki patogen został najczęściej wyizolowany. Tano i wsp. [114] stwierdzili, że występowanie pPROM i PROM było wyższe w grupie GBS dodatniej, ale nie stwierdzono istotnych różnic. Jest to zgodne z wynikami pracy, gdzie nie wykazano różnic statystycznych w kolonizacji pacjentek paciorkowcem z grupy B z pPROM i PROM. Dodatkowo w grupie pacjentek, u których odpłynięcie płynu owodniowego wystąpiło poniżej 34 tygodnia ciąży częściej wynik w kierunku GBS był ujemny (wynik nieistotny statystycznie). W pracy Grundy i wsp. [13] podano wzrost częstości pPROM w grupie pacjentek, w których posiewach z pochwy uzyskano *Streptococcus pseudoporcinus*. Ten niezależny gatunek gram-dodatniego paciorkowca wykazuje silniejsze powiązanie z pPROM w porównaniu do GBS.

Gizachew i wsp. [136], ocenili kolonizację ciężarnych w zależności od czynników położniczych, takich jak rodzaj porodu lub czas trwania ciąży. Uzyskali wynik zgodny z badaniem, gdzie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, jeśli chodzi o obecność lub brak paciorkowca z grupy B, w zależności od masy urodzeniowej noworodka, czasu trwania ciąży, drogi porodu, zastosowania próżniociągu oraz rodzaju cięcia cesarskiego (planowe lub ze wskazań nagłych). Analizując bardziej szczegółowo, kolonizacja GBS

była bez związku z wystąpieniem wskazań do wykonania cięcia cesarskiego. Nie obserwowano różnic statystycznych między innymi w przypadku przedwczesnego oddzielenia łożyska, zagrażającej zamartwicy płodu lub współwystępowania COVID-19. Na tej podstawie można wnioskować, że kolonizacja pacjentek GBS nie ma wpływu na powyższe czynniki związane z ciążą i porodem. Tym samym, zmniejsza się znaczenie wpływu *S. agalactiae* na stan noworodka po porodzie.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono również różnic w kolonizacji paciorkowcem w grupach z małowodziem, wielowodziem oraz zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. W dostępnych publikacjach naukowych brak jest badań dotyczących tych zależności. Brak jest również odniesień do zagadnień związanych z kolonizacją GBS a przedwczesnym oddzieleniem łożyska, zagrażającą zamartwicą płodu lub COVID-19.

W celu dokładnego wyznaczenia czynników ryzyka kolonizacji GBS ciężarnych i zniwelowania różnic w metodologii przeprowadzanych badań należałoby ujednolicić schematy diagnostyki. Wskazane również byłoby uwzględnienie stosowanych przez ciężarną leków dopochwowych i suplementów diety. Jednym z często stosowanych leków jest progesteron, który według Ma'ayeh i wsp. [113] wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, immunomodulujące i przeciwzapalne. Chociaż biologiczny mechanizm zmniejszonej kolonizacji GBS u kobiet stosujących dopochwowe tabletki progesteronowe jest niejasny, to jednak rozważa się możliwość zmiany w podatności gospodarza i odpowiedzi immunologicznej na infekcję. Receptory progesteronu są obecne na komórkach odpornościowych, co sugeruje, że progesteron może mieć bezpośredni wpływ na odpowiedź immunologiczną. Udowodniono wpływ progesteronu na komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty T, limfocyty B i uwalnianie cytokin. Podawany dopochwowo ma miejscowe działanie przeciwzapalne na styku matka-płód i szyjka macicy. Wspomagając cytolizę komórek nabłonka zwiększa uwalnianie glikogenu. Wraz ze wzrostem poziomu wolnego glikogenu wzrasta również częstość występowania pałeczek kwasu mlekowego, a tym samym odczyn w pochwie staje się bardziej kwaśny. W modelach zwierzęcych kolonizacja GBS była częściej odnotowywana w środowisku bardziej zasadowym.

Pacjentkami w badanej grupie, u których zastosowano dopochwowo progestageny były ciężarne z niewydolnością szyjki macicy. Nie stwierdzono różnic istotnych

statystycznie w kolonizacji ciężarnych, u których został założony na szyjkę szew okrężny lub pessar w stosunku do pacjentek bez objawów niewydolności szyjki macicy. Pacjentki z powyższymi procedurami zawsze dodatkowo wspomagane są farmakologicznie progestagenem podanym dopochwowo. Analiza może z jednej strony wskazywać na brak opisanego powyżej działania progesteronu na GBS, a z drugiej pokazuje, że należałoby rozważyć zasadność udziału pacjentek leczonych dopochwowo preparatami progesteronu w analizach kolonizacji GBS ciężarnych.

Brokaw i wsp. [10] opisali ograniczenie kolonizacji GBS przez pałeczki kwasu mlekowego na poziomie mikrobiomu. Z kolei Menichini i wsp. [18] wykazali, że bakterie są w stanie wchodzić w interakcje i agregować się z komórkami paciorkowca z grupy B, prowadząc do eliminacji GBS. Ponadto pałeczki kwasu mlekowego konkurują z innymi bakteriami o adhezję do komórek błony śluzowej pochwy oraz o składniki odżywcze. Wpływ na replikację GBS mają również substancje przeciwdrobnoustrojowe wytwarzane przez *Lactobacillus*, takie jak nadtlenek wodoru i bakteriocyny. Badanie przeprowadzone przez Hansona i wsp. [124] w 2014 roku sugeruje, że przyjmowanie probiotyków w okresie prenatalnym może potencjalnie zmniejszyć kolonizację GBS. Autorzy wskazują na potrzebę przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia tej hipotezy. Pałeczki kwasu mlekowego mogą być traktowane jako czynniki biologiczne zmniejszające infekcje wywołane przez GBS. W ramach badań porównawczych, wykorzystując analizę genów kodujących 16S rRNA z zastosowaniem sekwencjonowania nowej generacji, Shabayek i wsp. [78] przeprowadzili analizę składowych mikrobiomu w pochwie kobiet w ciąży. Porównali grupę kobiet w ciąży z wynikiem dodatnim w hodowli GBS z grupą kobiet z wynikiem ujemnym w trzecim trymestrze ciąży. U kobiet z wynikiem ujemnym w hodowli GBS dominował rodzaj *Lactobacillus* (88%). Natomiast u kobiet z wynikiem dodatnim obserwowano bardziej zróżnicowaną strukturę mikrobiologiczną, z wyraźnym zmniejszeniem obecności *Lactobacillus* (56%). W porównaniu z innymi rodzajami bakterii, takimi jak *Gardnerella*, *Streptococcus* (w tym GBS), *Ureaplasma*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus* i *Staphylococcus*, oraz *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus* został zidentyfikowany jako istotny czynnik wpływający na kolonizację GBS.

Celem pracy była ocena wpływu kolonizacji ciężarnych *Streptococcus agalactiae* typu B na stan poporodowy noworodka. Do oceny stanu klinicznego noworodka po porodzie wszechstronnie stosowana jest skala Apgar, która pomaga zidentyfikować

noworodki wymagające wsparcia w procesie adaptacji poporodowej. Skala jest subiektywna i obarczona dużym prawdopodobieństwem błędu [12]. Prawdłowo przeprowadzona ocena stanu noworodka po urodzeniu decyduje jednak o sposobie jego leczenia i pozwala przeprowadzić wstępne rokowanie co do rozwoju neurologicznego dziecka w 1. roku życia [25]. Dodatkowym badaniem, które powinno obiektywnie ocenić stan dziecka po urodzeniu jest gazometria krwi pępowinowej. UCBG i pomiary kwasowo-zasadowe są wykorzystywane do określenia kwasicy płodu i oceny asfiksji okołoporodowej. Obecnie brak jest konsensusu wśród towarzystw naukowych, u których noworodków należy wykonać UCBG [12]. Argumentem przemawiającym za rutynowymi badaniami jest dostarczenie z gazometrii krwi pępowinowej obiektywnych informacji o dziecku oraz umożliwienie kontroli jakości opieki okołoporodowej. Wytyczne wydane przez National Institute for Clinical Excellence (NICE) i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zalecają pobieranie próbek krwi pępowinowej do analizy gazometrii tylko w przypadkach, gdy dziecko rodzi się w złym stanie. Nie zaleca się rutynowego pobierania próbek krwi pępowinowej [12]. W naszym ośrodku badanie wykonuje się u wszystkich noworodków, niezależnie od przebiegu ciąży, powikłań okołoporodowych czy stanu noworodka po urodzeniu.

Chen, Cao, Xiaochun Fu [59] nie wykazali wpływu kolonizacji paciorkowcem z grupy B na punktację w skali Apgar. W pracy Kociszewska-Najman i wsp. [105] wyniki w skali Apgar rozkładały się podobnie w grupie GSB dodatniej oraz GBS ujemnej, co potwierdza przeprowadzoną w powyższym badaniu analizę. Noworodki ocenione zostały w 1. i 10. minucie życia i na podstawie punktacji Apgar określono ich stan jako dobry, średni lub zły. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rozkładzie pacjentek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B. Podobne wyniki dotyczyły pomiarów gazometrycznych krwi pępowinowej noworodka. Wśród noworodków z obniżonym lub prawidłowym pH nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w rozkładzie grupy GBS dodatniej oraz GBS ujemnej. W dostępnej aktualnie literaturze nie udało się uzyskać informacji na temat wpływu kolonizacji *S. agalactiae* typu B na poporodową ocenę wartości gazometrycznych u noworodka. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że obecność paciorkowca w dolnym odcinku przewodu pokarmowego lub w pochwie nie ma wpływu na punktację w skali Apgar oraz wyniki pomiarów gazometrycznych krwi pępowinowej.

Streptococcus typu B jest główną przyczyną zakażeń i śmiertelności noworodków na całym świecie [8,32,107]. W wielu pracach opisano, że u 1% do 2% noworodków matek skolonizowanych GBS dochodzi do wczesnych zakażeń paciorkowcowych. W niniejszej pracy u 3,4% noworodków postawiono rozpoznanie wrodzonego zakażenia. Nie stwierdzono w grupie noworodków z zakażeniami różnic statystycznych w rozkładzie grup GBS dodatnich oraz GBS ujemnych. W grupie 70 noworodków z tym rozpoznaniem tylko u 16 stwierdzono kolonizację GBS u matki. Grupa ta stanowi 17% noworodków z zakażeniem, około 4 % w całej grupie ze stwierdzoną u ciężarnych kolonizacją paciorkowcem z grupy B oraz 0,7% całej grupy badanej. Posocznice rozpoznano u 2 noworodków, z czego 1 przypadek dotyczył grupy GBS dodatniej (1,4% w grupie z rozpoznaniem zakażenia, oraz 0,05% wszystkich noworodków). W wykonanych posiewach nie uzyskano jednak wzrostu *S. agalactiae*. Patogenami wyizolowanymi z krwi od pacjentów z sepsą były *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sanguinis*, ziarenkowce Gram-dodatnie. Wśród pozostałych zakażeń stwierdzono wrodzone zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, zapalenie spojówek, zakażenia wewnątrzodniowe oraz zakażenia nieswoiste dla okresu noworodkowego. W żadnym z pobranych od noworodków posiewów nie wyhodowano *Streptococcus agalactiae* typu B. W posiewach z okolic odbytu noworodków z zakażeniem wewnątrzodniowym oraz z zakażeniem swoistym dla okresu noworodkowego stwierdzono obecność *E. coli*. Bakteria ta została wyhodowana również w posiewie z oka od noworodka z zapaleniem spojówki. Wyniki pracy zgodna są z doniesieniami Alotaibi i wsp. [35], że zwiększone stosowanie IAP może wpłynąć na częstość występowania wczesnej sepsy o innej patogenie niż zakażenie GBS. W wyniku zastosowanej profilaktyki może dojść do pojawienia się bakterii Gram-ujemnych opornych na antybiotyki kolonizujących noworodka po urodzeniu. Przedporodowe podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania może według Doenhardt i wsp. [45] zwiększać częstość występowania EOD *E. coli*. Ko i wsp. [132] wykazali, że wprowadzenie polityki zapobiegania GBS u noworodków doprowadziło do wzrostu liczby zakażeń *E. coli* opornych na ampicylinę u niemowląt urodzonych w terminie w ciągu ostatniej dekady. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań celem ustalenia, czy IAP mogło zmniejszyć liczbę patogenów wrażliwych na ampicylinę, odkrywając tym samym oporne na ten antybiotyk bakterie *E. coli*. Mejia, Robertson, Patras [47] uznali, że konieczne są dalsze badania mające na celu scharakteryzowanie współwystępowania GBS i patogennych szczepów *E. coli* w drogach

rodnych jako prekursora chorób inwazyjnych, takich jak infekcje dróg moczowych lub sepsa u noworodków.

W tym miejscu warto zwrócić uwagę na fakt, że według licznych publikacji wczesnym objawem zakażenia GBS mogą być zaburzenia oddychania. W przeprowadzanej analizie częstość ich występowania nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami noworodków matek skolonizowanych i nieskolonizowanych przez GBS. Interesujące jest również doniesienie Naumkina, Kravchenko, Kuklina [110], że zakażenie *S. agalactiae* typu B jest częstsze w oddziałach intensywnej terapii noworodków. Yahya, Hathcock [111] natomiast nie zaobserwowali istotnych różnic między grupami pod względem statusu GBS, w kontekście przyjęcia na oddział intensywnej opieki noworodkowej i rozpoznania zapalenia płuc u noworodków. W badanej grupie nie zauważono wpływu kolonizacji GBS u matek na częstość hospitalizacji w tym oddziale.

Według rekomendacji PTGiP z 2008 [29] u noworodków poniżej 34 tygodnia ciąży, niezależnie od zastosowania profilaktyki śródporodowej u skolonizowanej matki, jeżeli nie występują objawy kliniczne infekcji, należy prowadzić obserwację dziecka przez okres 24-48h oraz zalecane jest wykonanie badania stężenia CRP w surowicy krwi – 2-3 razy co 12h. Według Cantey i Lee [107] poziomy CRP wzrastają naturalnie w ciągu pierwszych 1 do 2 dni życia do poziomów, które zbliżają się do nieprawidłowych. Badania oceniające CRP w diagnostyce EOS konsekwentnie wykazywały czułość od 50% do 70% z niedopuszczalnie wysokimi wynikami fałszywie dodatnimi. Białko CRP według autorów nie jest użytecznym narzędziem w diagnostyce sepsy noworodków. Prokalcytonina również wykazuje ograniczenia czułości i swoistości, dlatego jej pomiar nie ma zastosowania w miejsce oznaczenia poziomu CRP. W niniejszym badaniu uwzględniono w analizie grupę noworodków bez cech infekcji, u których w pierwszej dobie po porodzie wykonano badanie białka C-reaktywnego i/lub prokalcytoniny. Stwierdzono, że odsetek noworodków z podwyższonymi wartościami tych parametrów był większy w grupie GBS dodatniej oraz w grupie z brakiem profilaktyki śródciężowej. Różnice były istotna statystycznie. Podczas hospitalizacji noworodki z tej grupy nie prezentowały dodatkowych objawów mogących wskazywać na zakażenie oraz nie wymagały zastosowania antybiotykoterapii. W badaniu nie zastosowano jednak podziału noworodków ze względu na czas trwania ciąży. Pomimo istotności statystycznej wykazano brak użyteczności stosowania pomiarów stężenia białka CRP

oraz prokalcytoniny u noworodków z grupy GBS dodatniej niewykazujących cech infekcji.

Przewód pokarmowy jest rezerwuarem GBS i źródłem kolonizacji układu moczowo-płciowego. Kolonizacja pochwowo-odbytnicza *S. agalactiae* może być przejściowa [3,14,15]. Z powodu zmieniającej się kolonizacji matki między badaniem przedporodowym a porodem lub na skutek błędnej techniki pobierania próbek z pochwy i odbytnicy albo błędu w analizie laboratoryjnej istnieje możliwość wystąpienia EOGBS u noworodków matek, które uzyskały ujemny wynik badań przesiewowych [3,14].

W latach 2019–2020 zasady profilaktyki GBS u matek zostały zmieniona przez ACOG [15]. Badania przesiewowe mają na celu identyfikację kobiet z najwyższym ryzykiem kolonizacji i przeniesienia paciorkowca z grupy B na noworodki. Badania mają wskazać pacjentki, u których powinna być zastosowana profilaktyka okołoporodowa [3,12]. Niezależnie od planowanego sposobu porodu, wszystkie kobiety w ciąży powinny przejść badania przedporodowe w kierunku GBS w 36 0/7-37 6/7 tygodniu ciąży. Badaniami nie są objęte ciężarne z bakteriurią GBS podczas ciąży lub pacjentki z wywiadem wcześniejszego noworodkowego zakażenia GBS. Wskazany czas badania zapewnia 5-tygodniowe okno dla porodów, które występują do wieku ciążowego co najmniej 41 0/7 tygodnia [15]. Według wielu autorów rozsądne jest powtórzenie badań przesiewowych GBS, jeśli kobieta w ciąży, której pierwotna kultura była ujemna, nie rodzi w 5-tygodniowym oknie dokładności badań przesiewowych. W pracy Morgan, Zafar, Cooper [32] oszacowano, że 33% pacjentek, które mają dodatni posiew GBS w 35-37 tygodniu, nie jest skolonizowanych podczas porodu. Natomiast około 10% kobiet z negatywnym wynikiem badanie zostało skolonizowane podczas porodu. W pracy nie uwzględniono czasu jaki minął od wykonania badania do porodu. Możliwe, że część pacjentek z dodatnim wynikiem posiewu była podczas porodu w grupie GBS ujemnej i odwrotnie.

Według Proma i wsp. [60] większa czułość metod diagnostycznych i krótszy czas oczekiwania na wyniki mogą okazać się skuteczniejsze w badaniach przesiewowych w okresie okołoporodowym, potencjalnie minimalizując powyższe problemy. Lacey i wsp. [41] uważają, że idealnie byłoby, gdybyśmy byli w stanie przeprowadzić badania przesiewowe pod kątem kolonizacji GBS na początku porodu, tak aby tylko te kobiety, które były skolonizowane podczas porodu, otrzymywały antybiotyki. W związku

z powyższym istnieje potrzeba opracowania dokładnego testu przyłóżkowego, w którym wyniki są dostępne w ciągu kilku minut. Metodą, którą można by zastosować, jest pomiar w próbce z pochwy stężenia lotnych związków organicznych (LZO). W badaniu Lacey i wsp. [41] o wysokiej czułości i swoistości, profile LZO z wymazów z pochwy pobranych od kobiet w ciąży, które były skolonizowane GBS, miały chemicznie różniące się wymazy od kobiet nieskolonizowanych. Technologia ta mogłaby rozwijać się jako test przyłóżkowy. Pozytywny wynik mógłby pomóc klinicyście w szybkim i odpowiednim podaniu antybiotyków w okresie okołoporodowym, zmniejszając ryzyko EOGBS. Pozwoliłoby to na leczenie 10% kobiet, które mogą być ujemne podczas badań przesiewowych, ale przed porodem zmienia się na dodatnie. Z drugiej strony wysoka ujemna wartość predykcyjna testu mogłaby być wykorzystana do poinformowania rodzin o niskim prawdopodobieństwie kolonizacji GBS i zakwestionowania konieczności stosowania profilaktyki antybiotykowej, obniżając niepotrzebną ekspozycję na antybiotyki zarówno u matki, jak i u noworodka.

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami pacjentki GBS dodatnie otrzymują w naszym ośrodku profilaktykę antybiotykową. Podstawowym antybiotykiem stosowanym na sali porodowej jest cefazolina. U pacjentek zgłaszających uczulenie na penicylinę lub cefazolinę zastosowanie ma klindamycyna. Nie zarejestrowano podania badanym ciężarnym erytromycyny. Sperb i wsp. [112] uznali zastosowanie cefazoliny jako alternatywę dla penicyliny i ampicyliny w profilaktyce matczyno- płodowej choroby GBS. Antybiotyk ten może być optymalnym wyborem, gdy penicyliny są przeciwwskazane lub niedostępne.

W pracy Puopolo, Lynfield, Cummings [3] stwierdzono, że podanie dopiero kilku dawek klindamycyny doprowadza do osiągnięcia znaczących stężeń w płynie owodniowym. Według Snider i wsp. [89] powyższy antybiotyk może osiągnąć poziom terapeutyczny u płodu, ale nie wykazano jego skuteczności w zapobieganiu chorobie GBS u noworodków. Klindamycyna w rzeczywistości może być związana ze zwiększoną częstością występowania EOGBS. W związku z powyższym antybiotyk ten według AAP nie jest uważany za odpowiednią profilaktykę. Z przeprowadzonych w pracy analiz, ze względu na małą liczbę ciężarnych, u których w profilaktyce śródporodowej zastosowano klindamycynę, nie można sformułować wiarygodnych wniosków. Uzyskane wyniki są niezgodne z piśmiennictwem. Jednak w grupie z zastosowaniem klindamycyny wszystkie noworodki urodziły się w stanie dobrym. Zarówno w 1. jak

i w 10. minucie po porodzie otrzymały od 8 do 10 punktów w skali Apgar. Tylko u 1 noworodka wartość pH wyniosła poniżej 7,25. W żadnym przypadku nie rozpoznano zakażenia wrodzonego, nie zastosowano po porodzie antybiotyków oraz nie stwierdzono zaburzeń oddychania. Nie było również konieczności leczenia w oddziale intensywnej terapii noworodka. Średnia długość pobytu w szpitalu była taka sama jak w grupie, w której zastosowano cefazolinę.

Badania oceniające idealny przedział czasowy dla profilaktyki GBS z zastosowaniem beta-laktamów wykazały, że antybiotyki podane co najmniej 4 godziny przed porodem są bardziej skuteczne, w porównaniu z rozpoczęciem ich podawania w czasie krótszym niż 4 godziny przed urodzeniem [16,111]. Według Hasperhoven, AlNasiry [57] skuteczne ograniczenie wertykalnej transmisji *S. agalactiae* zapewnia dożylnie podanie antybiotyków co najmniej 4 godziny przed porodem. Potwierdzeniem jest praca Puopolo, Lynfield, Cummings [3], w której stwierdzono, że najbardziej skuteczne w zapobieganiu EOGBS jest zastosowanie IAP w czasie 4 godzin przed porodem. W pracy tej zasugerowano również, że farmakokinetyka cefazoliny pozwala na osiągnięcie skutecznej profilaktyki wczesnego zakażenia paciorkowcowego przy zastosowaniu antybiotyku w ciągu 2 do 4 godzin przed porodem. Profilaktyka okołoporodowa IAP stosowana jest w naszym ośrodku zgodnie z rekomendacjami PTGiP [29]. W badaniu uwzględniono tylko pacjentki ze znanym wynikiem badania mikrobiologicznego. Profilaktyki nie zastosowano w 10 przypadkach. Pozostałe ciężarne z dodatnim wynikiem posiewu (396 pacjentek) dostały pełną lub niepełną profilaktykę. W pracy, zgodnie z literaturą, w grupach z pełną oraz niepełną profilaktyką antybiotykową nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie poporodowej oceny noworodków w skali Apgar, wyników badań gazometrycznych, długości hospitalizacji, konieczności leczenia w oddziale intensywnej terapii noworodkowej, występowania zaburzeń oddychania czy konieczności poporodowego zastosowania antybiotyku.

W badaniu nie wykazano wpływu kolonizacji GBS ciężarnej na stan poporodowy noworodka oraz zwiększoną częstość EOGBS. Pomimo, że wskaźniki kolonizacji były zgodne ze wskaźnikami podanymi w literaturze, w grupie noworodków poddanej analizie nie rozpoznano zakażenia paciorkowcem typu B. Być może wynika to z podstawowych różnic populacyjnych w naturalnej odporności kobiet w ciąży na GBS i zróżnicowania serotypowego bakterii. Genovese i wsp. [119] zauważyli, że częstość występowania

serotypów *S. agalactiae* o różnych zdolnościach do wywoływania chorób jest zmienna geograficznie. Brown, Denison [4], Plainvert i wsp. [28] oraz Schindler i wsp. [17] dodatkowo stwierdzili, że dominującą formą GBS wśród chorych noworodków jest serotyp III, będąc odpowiedzialnym za prawie połowę przypadków EOGBS na całym świecie. Według Chen i wsp. [135] należałoby w każdym kraju ocenić stopień nosicielstwa GBS u matki skutkującego kolonizacją lub zakażeniem noworodka. Takie obserwacje według Le Doare i wsp. [74] mogą przyczynić się do bardziej precyzyjnego stosowania antybiotyków tylko u kobiet noszących warianty GBS, które najprawdopodobniej prowadzą do wczesnego okołoporodowego zakażenia GBS. Zmniejszyłoby to częstość stosowania antybiotyków u wszystkich kobiet z kolonizacją GBS. Według Hahn i wsp. [87] obecność wielu zróżnicowanych serotypów *S. agalactiae* w Holandii, miało minimalny wpływ na zapadalność na EOGBS u noworodków.

Warto zauważyć, że uzyskane w pracy wyniki różnią się od licznych doniesień dotyczących wczesnych wrodzonych zakażeń paciorkowcowych noworodków. Czynniki mogącymi wpływać na odmiennosć wyników może być przejściowa kolonizacja ciężarnej paciorkowcem, zróżnicowanie mikrobiomu pochwy i jego zmiany w wyniku zastosowanych w profilaktyce antybiotyków oraz antybiotykoodporności różnych szczepów bakteryjnych związanej z IAP.

Problemy diagnostyczne związane z przejściową kolonizacją mogłyby być według Proma i wsp. [60] rozwiązane poprzez wprowadzenie nowych metod wykrywania paciorkowca o większej czułości i krótszym czasie oczekiwania. Ponadto autorzy pracy zauważyli, że niektóre badania związane z analizą skuteczności badań przesiewowych oraz postępowania opartego na czynnikach ryzyka wykorzystywały historyczne dane.

W badanej grupie nie stwierdzono zakażenia paciorkowcem typu B u noworodków. Z posiewów pobranych od noworodków ze stwierdzonym zakażeniem wrodzonym wyhodowano, m.in. *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca* ESBL+, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* czy *Morganella morganii*. Wskazuje to na konieczność poszerzenia badania przesiewowego wśród ciężarnych o oznaczenie, poza *S. agalactiae* typu B, wszystkich bakterii zarówno tlenowych jak i beztlenowych. Armistead i wsp. [8] uważają, że wiedza na temat powiązań GBS z innymi drobnoustrojami oraz potencjalne związki między liczebnością paciorkowca z grupy B a innymi bakteriami może stanowić wartość

predykcijną. W pracy autorstwa Lim i wsp. [64] zauważono brak w obecnej literaturze systematycznego przeglądu dotyczącego mikrobiomu pochwy i reprezentacji patogenów związanych z powikłaniami ciąży. Konieczne mogą być przyszłe badania, które ocenią dokładność raportowania GBS w społecznościach drobnoustrojów za pomocą sekwencjonowania metagenomicznego i metod opartych na posiewach.

Obecne testy pozwalają jedynie na identyfikację kolonizacji GBS u kobiet w ciąży, nie są jednak w stanie przewidzieć inwazyjnej choroby u niemowląt. Rozwój nowych testów, które efektywnie przewidzą, które kobiety przeniosą GBS na noworodka, a które z nich zachorują, stanowiłby znaczące uzupełnienie obecnych programów badań przesiewowych. Taki postęp pozwoliłby uniknąć nadmiernego stosowania antybiotyków, które mogą indukować zmiany w mikrobiomie, prowadzące do redukcji liczby korzystnych bakterii oraz wzrostu mikroorganizmów potencjalnie patogennych. Nawet krótkotrwałe zaburzenia rozwijającego się mikrobiomu jelit noworodków urodzonych w terminie porodu mogą wywołać nieznane skutki zdrowotne w przyszłości [79]. Długoterminowe skutki zdrowotne narażenia tysięcy kobiet i dzieci na wysokie dożylne dawki antybiotyków nie zostały jeszcze zbadane. Nieodłączne ograniczenia obecnych zaleceń CDC dotyczących powszechnych badań przesiewowych i IAP, niemożność obliczenia rzeczywistego wskaźnika EOGBSi, wraz z brakiem dowodów na długoterminowe skutki zdrowotne IAP, rodzą pytanie o celowość powszechnego stosowania tej interwencji. Obie standardowe metody badań przesiewowych w kierunku IAP były nieprecyzyjne i obejmowały wiele kobiet, które pomimo prenatalnego rozpoznania kolonizacji GBS lub innych czynników ryzyka, nie urodziłyby dziecka z EOGBSi. Ponieważ nie ma praktycznej metody określenia, które matki są najbardziej zagrożone, wiele kobiet i dzieci jest niepotrzebnie narażonych na IAP. Informacje niezbędne do podejmowania świadomych decyzji dotyczących opieki zdrowotnej są często niekompletne lub niedostępne. Oprócz trudności w ocenie rzeczywistych wskaźników EOGBSi w społeczności, zmiany w odporności populacyjnej, zróżnicowane zmiany w warunkach życia i procesach opieki lub niewyjaśnione narastanie i zanikanie serotypów bakteryjnych mogły powodować różnice w częstościach, które nie były brane pod uwagę w żadnym z badań [80]. Chociaż istnieją wytyczne dotyczące badań przesiewowych i IAP, pomimo jakości dowodów, badania wykazały, że wytyczne te są słabo wdrażane. Istnieje wiele kontrowersji dotyczących wytycznych dotyczących zarządzania GBS, ale brakuje solidnych badań na temat ich zgodności i użyteczności

[102]. Prawie trzy dekady podawanie antybiotyków w okresie okołoporodowym było stosowane w celu zapobiegania zakażeniu GBS u noworodków, chociaż systematyczny przegląd przeprowadzony przez zespół Cochrane ostrzega, że skuteczność IAP może wynikać z błędu systematycznego w metodologii badania i jego realizacji [76].

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że:

1. Częstość występowania zakażeń wrodzonych u noworodków matek skolonizowanych GBS nie różni się od częstości ich występowania w grupie GBS ujemnej.
2. Nie zaobserwowano związku między nosicielstwem *S. agalactiae* typu B przez ciężarne a podwyższonymi parametrami stanu zapalnego bez cech infekcji u noworodków.
3. Zaburzenia oddychania po porodzie nie występowały częściej u noworodków urodzonych przez kobiety z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku GBS.
4. Noworodki matek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B nie wymagały częściej hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka.
5. Kolonizacja matek GBS nie była związana ze zwiększoną częstością stosowania antybiotyków u noworodków.
6. Noworodki urodzone przez matki z dodatnim badaniem przesiewowym w kierunku GBS nie uzyskały niższej punktacji w skali APGAR.
7. Wartość pH krwi pępowinowej nie była obniżona w przypadku kolonizacji matki GBS.
8. Rodzaj zastosowanej profilaktyki wpływa na wybrane parametry. Odsetek noworodków bez cech infekcji z podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny był największy przy braku profilaktyki, a najmniejszy przy pełnej profilaktyce.
9. W badanym materiale nie można jednoznacznie ocenić wpływu zastosowanego antybiotyku na oceniane poporodowo parametry ze względu na różnice w liczbie przypadków uniemożliwiające wiarygodną statystycznie analizę.

Streszczenie

Wstęp: *Streptococcus agalactiae* typu B jest gram-dodatnią β -hemolityczną bakterią naturalnie występującą w ludzkim przewodzie pokarmowym. Kolonizuje drogi rodne u około 18% kobiet w ciąży na całym świecie. Mimo że z reguły *Streptococcus agalactiae* rzadko powoduje chorobę u zdrowych osób dorosłych, może być poważnym zagrożeniem dla noworodków.

Cel pracy: Celem pracy było przeprowadzenie oceny stanu poporodowego noworodków oraz ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego, z uwzględnieniem wyników badań przesiewowych dotyczących kolonizacji *Streptococcus agalactiae* typu B w przedsionku pochwy oraz dolnym odcinku przewodu pokarmowego ciężarnych. Dodatkowo dokonano analizy wpływu różnych strategii profilaktycznych i antybiotyków na ryzyko infekcji paciorkowcowej oraz wyniki poporodowe noworodków.

Material i metodyka: Do badania włączono 2010 ciężarnych, które w okresie od czerwca 2019 do sierpnia 2022 urodziły w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach oraz w ciąży przeszły badania prenatalne w Pracowni Badań Prenatalnych. Badana populacja została podzielona na podgrupy ze stwierdzonym brakiem kolonizacji oraz kolonizacją *Streptococcus agalactiae* typu B. Analiza porównawcza obu grup pozwoliła określić czynniki wpływające na częstość kolonizacji ciężarnych GBS oraz jej znaczenie w ocenie stanu poporodowego noworodka. Analizie statystycznej poddano zależności między nosicielstwem GBS a wrodzonymi zakażeniami noworodka, parametrami laboratoryjnymi, zaburzeniami oddychania, częstością hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, zastosowaniem antybiotyków, punktacją w skali Apgar oraz wartością pH u noworodka. Analizowano również wpływ profilaktyki oraz rodzaju antybiotyku na te parametry w grupie pacjentek skolonizowanych GBS.

Wnioski: Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zakażeń wrodzonych u noworodków matek z kolonizacją *Streptococcus agalactiae* typu B w porównaniu z matkami niebędącymi nosicielkami. Parametry poporodowego dobrostanu dziecka takie jak zaburzenia oddychania, konieczność hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka, stosowanie antybiotyków, punktacja w skali Apgar czy wartość pH krwi pępowinowej, również nie wykazywały zależności z przedporodowym nosicielstwem GBS u matek. Wstępnie oceniono, że rodzaj

zastosowanej profilaktyki mógł mieć wpływ na analizowane parametry jednak ocena ta wymaga dalszych, bardziej szczegółowych badań.

Summary

Introduction: *Streptococcus agalactiae* type B is a gram-positive β -hemolytic bacterium naturally occurring in the human gastrointestinal tract. It colonizes the reproductive tract in approximately 18% of pregnant women worldwide. Although *Streptococcus agalactiae* generally rarely causes disease in healthy adults, it can pose a serious threat to newborns.

Aim of the study: The aim of the study was to assess the postpartum condition of newborns and the risk of early-onset group B streptococcal infection, taking into account the results of screening tests related to the colonization of *Streptococcus agalactiae* type B in the vaginal vestibule and the lower gastrointestinal tract of pregnant women. Additionally, the impact of various preventive strategies and antibiotics on the risk of streptococcal infection and postnatal outcomes of newborns was analyzed.

Material and methods: The study included 2010 pregnant women who, between June 2019 and August 2022, gave birth in the Department of Obstetrics and Gynecology of the Provincial Hospital in Kielce and underwent prenatal tests during pregnancy at the Prenatal Testing Laboratory. The study population was divided into subgroups with confirmed colonization and without colonization of *Streptococcus agalactiae* type B. Comparative analysis of both groups allowed to determine the factors influencing the frequency of GBS colonization of pregnant women and its importance in the assessment of the postpartum condition of the newborn. Statistical analysis included the relationship between GBS carriage and congenital infections of the newborn, laboratory parameters, respiratory disorders, frequency of intensive care unit hospitalizations, antibiotic usage, Apgar score and pH value in the newborn. The impact of prophylaxis and the type of antibiotic on these parameters was also analyzed in GBS-colonized patient group.

Conclusions: There were no significant differences in the incidence of congenital infections in newborns of mothers colonized with *Streptococcus agalactiae* type B compared to non-carrier mothers. Parameters of the child's postpartum well-being, such as respiratory disorders, need for intensive care unit hospitalization, antibiotic usage, Apgar score and umbilical cord blood pH value, also did not show any relationship with the antenatal carriage of GBS in mothers. It was initially assessed that the type

of prevention used could have an impact on the analyzed parameters, but this assessment requires further, more detailed research.

Piśmiennictwo

1. Shabayek S., Spellerberg B. Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Frontiers in Microbiology*, doi:10.3389/fmicb.2018.00437
2. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) *Microbiol Spectr*. 2019 Mar; 7(2): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
3. Puopolo KM, Ruth Lynfield R., Cummings JJ, Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease, *Pediatrics* 2019 Aug;144(2):e20191881. doi: 10.1542/peds.2019-1881. Epub 2019 Jul 8.
4. Brown AP, Denison FC. Selective or universal screening for GBS in pregnancy. *Early Hum Dev*. 2018 Nov; 126:18-22. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.09.002. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30241898.
5. Yeo KT, Lahra M, Bajuk B, Hilder L, Abdel-Latif ME, Wright IM, Oei JL. Long-term outcomes after group B streptococcus infection: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2019 Feb;104(2):172-178. doi: 10.1136/archdischild-2017-314642. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30018069.
6. Gonçalves BP, Procter SR, Paul P, Chandna J, Lewin A, Seedat F, Koukounari A, Dangor Z, Leahy S, Santhanam S, John HB, Bramugy J, Bardaji A, Abubakar A, Nasambu C, Libster R, Sánchez Yanotti C, Horváth-Puhó E, Sørensen HT, van de Beek D, Bijlsma MW, Gardner WM, Kassebaum N, Trotter C, Bassat Q, Madhi SA, Lambach P, Jit M, Lawn JE. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *Lancet Glob Health*. 2022 Jun;10(6): e807-e819. doi: 10.1016/S2214-109X (22)00093-6. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2022 May 12; PMID: 35490693; PMCID: PMC9090904.
7. Stocker M., van Herk W. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2): e383-e390. doi: 10.1093/cid/ciaa876. Clin Infect Dis
8. Armistead B, Oler E, Adams Waldorf K, Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen. *J Mol Biol*. 2019

- Jul 26;431(16):2914-2931. doi: 10.1016/j.jmb.2019.01.035. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711542; PMCID: PMC6646060.
9. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Perinatal *Streptococcus agalactiae* Epidemiology and Surveillance Targets. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Aug 15;31(4): e00049-18. doi: 10.1128/CMR.00049-18. PMID: 30111577; PMCID: PMC6148196.
 10. Brokaw A, Furuta A, Dacanay M, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. Bacterial and Host Determinants of Group B Streptococcal Vaginal Colonization and Ascending Infection in Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 3; 11:720789. doi: 10.3389/fcimb.2021.720789. PMID: 34540718; PMCID: PMC8446444.
 11. Zhu Y, Lin XZ. Updates in prevention policies of early-onset group B streptococcal infection in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2021 Sep;62(5):465-475. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.05.007. Epub 2021 May 23. PMID: 34099416.
 12. Młodawska M, Młodawski J, Aleksandra Gladyś-Jakubczyk A, Pazera G. Relationship between Apgar score and umbilical cord blood acid-base balance in full-term and late preterm newborns born in medium and severe conditions. *Ginekologia Polska* 2022, vol. 93, no. 1, 57–62. DOI 10.5603/GP.a2021.0091
 13. Grundy M, Suwantararat N, Rubin M, Harris R, Hanlon A, Tekle T, Ellis B, Carroll K, Witter F. Differentiating *Streptococcus pseudoporcinus* from GBS: could this have implications in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2019 May;220(5): 490.e1-490.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.219. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30690012.
 14. Boureka E, Krasias D, Tsakiridis I, Karathanasi AM, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023 Dec;78(12): 766-774.doi: 10.1097/OGX.0000000000001223.
 15. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020 Feb;135(2): e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):978-979. PMID: 31977795.
 16. Mei JY, Silverman NS. Group B *Streptococcus* in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023 Jun;50(2):375-387. doi: 10.1016/j.ogc.2023.02.009. Epub 2023 Apr 2. PMID: 37149317.

17. Schindler Y, Rahav G, Nissan I, Treygerman O, Prajgrod G, Attia BZ, Raz R, Valenci GZ, Tekes-Manova D, Maor Y. Group B streptococcus virulence factors associated with different clinical syndromes: Asymptomatic carriage in pregnant women and early-onset disease in the newborn. *Front Microbiol.* 2023 Feb 13; 14:1093288. doi: 10.3389/fmicb.2023.1093288. PMID: 36860481; PMCID: PMC9968972.
18. Menichini D, Chiossi G, Monari F, De Seta F, Facchinetti F. Supplementation of Probiotics in Pregnant Women Targeting Group B Streptococcus Colonization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Oct 27;14(21):4520. doi: 10.3390/nu14214520. PMID: 36364782; PMCID: PMC9657808.
19. Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, Puopolo KM. Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B Streptococcus Infection. *Neoreviews.* 2021 Mar;22(3): e177-e188. doi: 10.1542/neo.22-3-e177. PMID: 33649090.
20. Naruse K, Okada I, Ogawa M, Kitamura T, Tsunemi T. Intra-anal swabbing for GBS in pregnancy did not improve detection rate, but increased the detection of ESBL-producing *E. coli*. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Nov;151(2):299-300. doi: 10.1002/ijgo.13238. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32463921.
21. Constantinou G, Ayers S, Mitchell EJ, Walker KF, Daniels J, Moore S, Jones AM, Downe S. Women's knowledge of and attitudes towards group B streptococcus (GBS) testing in pregnancy: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 May 11;23(1):339. doi: 10.1186/s12884-023-05651-0. PMID: 37170236; PMCID: PMC10173516.
22. Absalon J, Simon R, Radley D, Giardina PC, Koury K, Jansen KU, Anderson AS. Advances towards licensure of a maternal vaccine for the prevention of invasive group B streptococcus disease in infants: a discussion of different approaches. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Dec 31;18(1):2037350. doi: 10.1080/21645515.2022.2037350. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35240933; PMCID: PMC9009955.
23. Pangerl S, Sundin D, Geraghty S. Group B Streptococcus Screening Guidelines in Pregnancy: A Critical Review of Compliance. *Matern Child Health J.* 2021 Feb;25(2):257-267. doi: 10.1007/s10995-020-03113-z. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33394277.

24. Finale E, Spadea T, Mondo L, Arnulfo A, Capuano A, Ghiotti P, Barbaglia M, Guala A. Streptococcus agalactiae in pregnancy and the impact of recommendations on adherence to guidelines: an Italian area-based study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):7826-7830. doi: 10.1080/14767058.2021.1937982. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112050.
25. Lee Y, Bae HG, Won D, Yun W, Lee H, Choi JR, Uh Y, Lee K. Comparative Analysis of the Molecular Characteristics of Group B Streptococcus Isolates Collected from Pregnant Korean Women Using Whole-genome Sequencing. Ann Lab Med. 2023 Mar 1;43(2):180-186. doi: 10.3343/alm.2023.43.2.180. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36281512; PMCID: PMC9618906.
26. Choi Y, Han HS, Chong GO, Le TM, Nguyen HDT, Lee OE, Lee D, Seong WJ, Seo I, Cha HH. Updates on Group B Streptococcus Infection in the Field of Obstetrics and Gynecology. Microorganisms. 2022 Dec 2;10(12):2398. doi: 10.3390/microorganisms10122398. PMID: 36557651; PMCID: PMC9780959.
27. Daniels JP, Dixon E, Gill A, Bishop J, Wilks M, Millar M, Gray J, Roberts TE, Plumb J, Deeks JJ, Hemming K, Khan KS, Thangaratinam S; GBS2 Collaborative Group. Rapid intrapartum test for maternal group B streptococcal colonisation and its effect on antibiotic use in labouring women with risk factors for early-onset neonatal infection (GBS2): cluster randomised trial with nested test accuracy study. BMC Med. 2022 Jan 14;20(1):9. doi: 10.1186/s12916-021-02202-2. PMID: 35027057; PMCID: PMC8759240.
28. Plainvert C, de Saint Salvy-Tabet Y, Dmytruk N, Frigo A, Poyart C, Tazi A. Group B Streptococcus (GBS) Invasive Infections in Women of Childbearing Age, France, 2012-2020: GBS CC-17 Hypervirulence in Intrapartum Infections. J Infect Dis. 2022 Aug 26;226(3):541-545. doi: 10.1093/infdis/jiac076. PMID: 35235664.
29. Kotarski J, Heczko P, Lauterbach R, Niemiec T, Leszczyńska-Gorzelak B. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków (Luty 2008)
30. Geoghegan S, Faerberd J, Stephense L, Gillanc H, Drewe RJ, Eoganh M, Feemsterb AK, Butlerc KM. Preparing for Group B Streptococcus vaccine. Attitudes of pregnant women in two countries. Human Vaccines &

- Immunotherapeutics 2023, VOL. 19, No. 1, 2195331
<https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2195331>
31. Schafer R, Phillippi JC. Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy: An Evidence-Based, Patient-Centered Approach to Care. *J Midwifery Womens Health*. 2020 May;65(3):376-381. doi: 10.1111/jmwh.13085. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32096338.
 32. Morgan JA, Zafar N, Cooper DB. Group B Streptococcus and Pregnancy. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29494050.
 33. Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, Andrews N, Heath PT, Le Doare K. Clinical Risk Factors Associated With Late-Onset Invasive Group B Streptococcal Disease: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 30;75(7):1255-1264. doi: 10.1093/cid/ciac206. PMID: 35275986; PMCID: PMC9525091.
 34. Qu W, Liu L; Exposure to antibiotics during pregnancy alters offspring outcomes; *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021 Oct;17(10):1165-1174. doi: 10.1080/17425255.2021.1974000. Epub 2021 Sep 6
 35. Alotaibi NM, Alroqi S, Alharbi A, Almutiri B, Alshehry M, Almutairi R, Alotaibi N, Althoubiti A, Alanezi A, Alatawi N, Almutairi H, Alhmadi M, Almutairi R, Alshammari M. Clinical Characteristics and Treatment Strategies for Group B Streptococcus (GBS) Infection in Pediatrics: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 9;59(7): 1279. doi: 10.3390/medicina59071279.
 36. Lu Z, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z; Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health; *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019 Feb; 17(1): 13–25. Published online 2019 Apr 12. doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002
 37. Kurian NK, Modi D. Mechanisms of group B Streptococcus-mediated preterm birth: lessons learnt from animal models. *Reprod Fertil*. 2022 Jun 7;3(3): R109-R120. doi: 10.1530/RAF-21-0105. PMID: 35794927; PMCID: PMC9254271.
 38. Pangerl S, Sundin D, Geraghty S. Adherence to screening and management guidelines of maternal Group B Streptococcus colonization in pregnancy. *J Adv Nurs*. 2022 Oct;78(10):3247-3260. doi: 10.1111/jan.15249. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35429021; PMCID: PMC9546437.

39. Madoff LC, Baker CJ, A Phase II Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide -Tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization with GBS III Clin Infect Dis. 2019 Jun 15; 68(12): 2079–2086. doi: 10.1093/cid/ciy838
40. Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, Villamor E, Kramer B. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2020 May;127(6):680-691. doi: 10.1111/1471-0528.16085. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31913562; PMCID: PMC7187465.
41. Lacey L, Daulton E, Wicaksono A, Covington JA, Quenby S. Detection of Group B Streptococcus in pregnancy by vaginal volatile organic compound analysis: a prospective exploratory study. Transl Res. 2020 Feb; 216:23-29. doi: 10.1016/j.trsl.2019.09.002. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31585066.
42. Brokaw A, Nguyen S, Quach P, Orvis A, Furuta A, Johansson-Lindbom B, Fischer PB, Rajagopal L. A Recombinant Alpha-Like Protein Subunit Vaccine (GBS-NN) Provides Protection in Murine Models of Group B Streptococcus Infection. J Infect Dis. 2022 Aug 12;226(1):177-187. doi: 10.1093/infdis/jiac148. PMID: 35429401; PMCID: PMC9890916.
43. Shazly SA, Radwan AA, Shawki AA, Said AE, Mohamed YI, Hemdan HN, Hemdan MN, Mohamed NG, Adam RI, Nassr AA, Eltoweel NA, Hortu I, Shehata A, Abdo MS, Moustafa HY, Abd-Elkariem AY, Ali SS, Ahmed NB, Hosny EM, Abouzeid MH; Middle- East Obstetrics and Gynecology Graduate Education (MOGGE) Foundation Practice Committee. Middle-East OBGYN Graduate Education (MOGGE) Foundation practice guidelines: prevention of group B Streptococcus infection in pregnancy and in newborn. Practice guideline no. 02-O-20. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):5087-5098. doi: 10.1080/14767058.2021.1875211. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33627019.
44. Cnota W, Mucha D, Mucha J. The usefulness of determination of the procalcitonin (PCT) concentration in GBS piositive pregnant womens blood serum for anticipations of infections in newborns. Przegl Epidemiol. 2018;72(1):25-32. PMID: 29667377.
45. Doenhardt M, Seipolt B, Mense L, Winkler JL, Thürmer A, Rüdiger M, Berner R, Armann J. Neonatal and young infant sepsis by Group B Streptococci and Escherichia coli: a single-center retrospective analysis in Germany-GBS

- screening implementation gaps and reduction in antibiotic resistance. *Eur J Pediatr*. 2020 Nov;179(11):1769-1777. doi: 10.1007/s00431-020-03659-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32447562; PMCID: PMC7547982.
46. Maertens K, Orije MRP, Van Damme P, Leuridan E. Vaccination during pregnancy: current and possible future recommendations. *Eur J Pediatr*. 2020 Feb;179(2):235-242. doi: 10.1007/s00431-019-03563-w. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912233; PMCID: PMC7222942.
 47. Mejia ME, Robertson CM, Patras KA. Interspecies Interactions within the Host: the Social Network of Group B Streptococcus. *Infect Immun*. 2023 Apr 18;91(4):e0044022. doi: 10.1128/iai.00440-22. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36975791; PMCID: PMC10112235.
 48. Dakin A, Ferguson W, Drew R, McCallion N, Higgins MF, Eogan M. Assessing standards for prevention of early onset group B streptococcal (GBS) disease in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2022 Apr;191(2):785-791. doi: 10.1007/s11845-021-02639-7. Epub 2021 May 14. PMID: 33988805; PMCID: PMC8120250.
 49. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Møller JK. Improvement of selection of pregnant women for intrapartum polymerase chain reaction screening for vaginal Group B Streptococci (GBS) colonization by adding GBS urine screening at 35-37 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Oct;151(1):124-127. doi: 10.1002/ijgo.13267. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32521063.
 50. Towers CV, Weitz B. Transplacental passage of vancomycin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;31(8):1021-1024. doi: 10.1080/14767058.2017.1306049. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28287001.
 51. Farr A, Sustr V, Kiss H, Rosicky I, Graf A, Makristathis A, Foessleitner P, Petricevic L. Oral probiotics to reduce vaginal group B streptococcal colonization in late pregnancy. *Sci Rep*. 2020 Nov 12;10(1):19745. doi: 10.1038/s41598-020-76896-4. PMID: 33184437; PMCID: PMC7665007.
 52. Nadeau HCG, Bisson C, Chen X, Zhao YD, Williams M, Edwards RK. Vaginal-perianal or vaginal-perineal compared with vaginal-rectal culture-based screening for Group B Streptococci (GBS) colonization during the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Mar 14;22(1):204. doi: 10.1186/s12884-022-04546-w. PMID: 35287615; PMCID: PMC8919537.

53. De Menezes Torres KA, Rolim Rosa Lima SM. Garlic: An Alternative Treatment for Group B Streptococcus. *Microbiol Spectr*. 2021 Dec 22;9(3): e0017021. doi: 10.1128/Spectrum.00170-21. Epub 2021 Nov 24.
54. Davies HG, Carreras-Abad C, Le Doare K, Heath PT. Group B Streptococcus: Trials and Tribulations. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6S Suppl 1): S72-S76. doi: 10.1097/INF.0000000000002328. PMID: 31205250.
55. Yang L, Bao F, Wu Y, Sun L. [Relationship of group B *streptococcus* colonization in late pregnancy with perinatal outcomes]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 25;49(3):389-396. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.12. PMID: 32762169; PMCID: PMC8800799.
56. Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M. Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multi-center study. *Infection*. 2023 Aug;51(4):981-991. doi: 10.1007/s15010-022-01965-x. Epub 2022 Dec 22.
57. Hasperhoven GF, Al-Nasiry S. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020 May;127(6):680-691. doi: 10.1111/1471-0528.16085. Epub 2020 Feb 4.
58. Patel K, Williams S, Guirguis G, Gittens-Williams L, Apuzzio J. Genital tract GBS and rate of histologic chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membrane. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Oct;31(19):2624-2627. doi: 10.1080/14767058.2017.1350642. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715920.
59. Chen X, Cao S, Xiaochun Fu X. The risk factors for Group B Streptococcus colonization during pregnancy and influences of intrapartum antibiotic prophylaxis on maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Mar 27;23(1): 207. doi: 10.1186/s12884-023-05478-9.
60. Proma P, Bronner P, Le Doare K, Lawna JE. 20 million pregnant women with group B streptococcus carriage: consequences, challenges, and opportunities for prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2023 Apr 1;35(2):223-230. doi: 10.1097/MOP.0000000000001223. Epub 2023 Feb 16
61. Santana FAF, de Oliveira TVL, Filho MBS, da Silva LSC, de Brito BB, de Melo FF, Souza CL, Marques LM, Oliveira MV. *Streptococcus agalactiae*: Identification methods, antimicrobial susceptibility, and resistance genes in pregnant women. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 26;8(18):3988-3998. doi: 10.12998/wjcc.v8.i18.3988. PMID: 33024755; PMCID: PMC7520794.

62. Reyman M, van Houten MA. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun.* 2022; 13: 893. Published online 2022 Feb 16. doi: 10.1038/s41467-022-28525-z
63. Alshengeti A. Group B Streptococcus among Pregnant Women and Neonates in Saudi Arabia: A Systemic Review. *Pathogens.* 2022 Sep 10;11(9):1029. doi: 10.3390/pathogens11091029. PMID: 36145461; PMCID: PMC9501235.
64. Lim S, Rajagopal S, Jeong YR, Nzegwu D, Wright ML. Group B Streptococcus and the vaginal microbiome among pregnant women: a systematic review. *PeerJ.* 2021 May 17;9: e11437. doi: 10.7717/peerj.11437. PMID: 34046261; PMCID: PMC8136278.
65. Patangia DV, Ryan CA, Dempsey E, Ross RP, Stanton C. Im. pact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen.* 2022 Feb; 11(1): e1260. Published online 2022 Jan 13. doi: 10.1002/mbo3.1260
66. Kasai Y, Komatsu M, Toyama Y, Nakano S, Hisata K, Yamada M, Shimizu T. Effect of probiotics on mother-to-neonate vertical transmission of group B streptococci: A prospective open-label randomized study. *Pediatr Neonatol.* 2023 Aug 29: S1875-9572(23)00142-0. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.07.004. Epub ahead of print. PMID: 37684161.
67. Venkatesh KK, Vladutiu CJ, Strauss RA, Thorp JM, Stringer JSA, Stamilio DM, Hughes BL, Dotters-Katz S. Association Between Maternal Obesity and Group B Streptococcus Colonization in a National U.S. Cohort. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Dec;29(12):1507-1512. doi: 10.1089/jwh.2019.8139. Epub 2020 May 4. PMID: 32364822; PMCID: PMC7757598.
68. Herrera CA, McPherson JA, Vladutiu CJ, Smid MC. Neonatal morbidity associated with maternal Group B Streptococcal colonization in individuals undergoing planned cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183740. doi: 10.1080/14767058.2023.2183740. PMID: 36851857.
69. Rottenstreich M, Rotem R, Srebnik N, Farkash R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. The recurrence risk of group B Streptococcus in consecutive deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jul;33(13):2263-2268. doi: 10.1080/14767058.2018.1548596. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30614306.
70. Odubamowo K, Garcia M, Muriithi F, Ogollah R, Daniels JP, Walker KF. Self-collected versus health-care professional taken swab for identification of vaginal-

- rectal colonisation with group B streptococcus in late pregnancy: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Jul; 286:95-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.05.027. Epub 2023 May 22. PMID: 37229964.
71. Haeusler IL, Daniel O, Isitt C, Watts R, Cantrell L, Feng S, Cochet M, Salloum M, Ikram S, Hayter E, Lim S, Hall T, Athaide S, Cosgrove CA, Tregoning JS, Le Doare K. Group B Streptococcus (GBS) colonization is dynamic over time, whilst GBS capsular polysaccharides-specific antibody remains stable. *Clin Exp Immunol.* 2022 Aug 19;209(2):188-200. doi: 10.1093/cei/uxac066. PMID: 35802786; PMCID: PMC9390841.
 72. Jois RS, Tan JK, Silva D. Do probiotics in pregnancy reduce the risk of group B streptococcal colonisation? *J Paediatr Child Health.* 2020 Sep;56(9):1468-1472. doi: 10.1111/jpc.15021. PMID: 32949211.
 73. Mukhopadhyay S, Bryan M, Dhudasia MB, Quarshie W, Gerber JS, Grundmeier RW, Koebnick C, Sidell MA, Getahun D, Sharma AJ, Spiller MW, Schrag SJ, Puopolo KM. Intrapartum group B Streptococcal prophylaxis and childhood weight gain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Nov;106(6):649-656. doi: 10.1136/archdischild-2020-320638. Epub 2021 May 6. PMID: 33958387; PMCID: PMC8542613.
 74. Le Doare K, Heath PT, Plumb J, Owen NA, Brocklehurst P, Chappell LC. Uncertainties in Screening and Prevention of Group B Streptococcus Disease. *Clin Infect Dis.* 2019 Aug 1;69(4):720-725. doi: 10.1093/cid/ciy1069. PMID: 30561556; PMCID: PMC6669315.
 75. Cantey JB, Lee, JH. (2021). Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clinics in Perinatology*, 48(2), 215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012
 76. Kolkman DGE, Rijnders MEB, Wouters MG AJ, Dommelen PV, de Groot CJM, Fleuren MAH. Adherence to three different strategies to prevent early onset GBS infection in newborns. *Women Birth.* 2020 Nov;33(6): e527-e534. doi: 10.1016/j.wombi.2019.12.004. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874785.
 77. Chen JC, Jenkins-Marsh S, Flenady V, Ireland S, May M, Grimwood K, Liley HG. Early-onset group B streptococcal disease in a risk factor-based prevention setting: A 15-year population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Jun;59(3):422-429. doi: 10.1111/ajo.12891. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30203834.
 78. Shabayek S, Abdellah AM, Salah M, Ramadan M, Fahmy N. Alterations of the vaginal microbiome in healthy pregnant women positive for group B

- Streptococcus colonization during the third trimester. *BMC Microbiol.* 2022 Dec 21;22(1):313. doi: 10.1186/s12866-022-02730-8. PMID: 36544085; PMCID: PMC9769055.
79. Garcia VR. Impact of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on the Term Infant Gut Microbiome: A State of the Science Review. *J Midwifery Womens Health.* 2021 May;66(3):351-359. doi: 10.1111/jmwh.13245. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114318.
 80. Braye K, Ferguson J, Davis D, Catling C, Monk A, Foureur M. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for early-onset group B Streptococcal infection: An integrative review. *Women Birth.* 2018 Aug;31(4):244-253. doi: 10.1016/j.wombi.2017.10.012. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129472.
 81. Tinderholt Myrhaug H, Kaasen A, Serine Devold Pay A, Henriksen L, Smedslund G, Didrik Saugstad O, Blix E. Umbilical cord blood acid–base analysis at birth and long-term neurodevelopmental outcomes in children: a systematic review and meta- analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* Volume 130, Issue 10 Sep 2023 Pages i-vi, 1151-1292; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17480>
 82. Fabbrini M, Rigat F, Tuscano G, Chiarot E, Donders G, Devlieger R, Filippini S, Frigimelica E, Forte P, Wittke F, Halperin SA, Slobod K, Grandi G, Margarit I. Functional activity of maternal and cord antibodies elicited by an investigational group B Streptococcus trivalent glycoconjugate vaccine in pregnant women. *J Infect.* 2018 May;76(5):449-456. doi: 10.1016/j.jinf.2018.01.006. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374589.
 83. Place K, Rahkonen L, Nupponen I, Kruit H. Vaginal streptococcus B colonization is not associated with increased infectious morbidity in labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Aug;100(8):1501-1510. doi: 10.1111/aogs.14154. Epub 2021 May 2. PMID: 33768531.
 84. Rochala K, Wrońska B, Kołodziej M. Wpływ nieprawidłowego profilu biofizycznego płodu na stan noworodka po porodzie. *Medycyna Rodzinna* 3/2018, s. 216-224 | DOI: 10.25121/MR.2018.21.3.216
 85. Geethanath RM, Ahmed I, Abu-Harb M, Onwuneme C, McGarry K, Hinshaw K. Intrapartum antibiotics for prolonged rupture of membranes at term to prevent Group B Streptococcal sepsis. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;39(5):619-622. doi: 10.1080/01443615.2018.1550474. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30917724.

86. Wang M, Keighley C, Watts M, Plymoth M, McGee TM. Preventing Early-Onset Group B Streptococcus neonatal infection and reducing antibiotic exposure using a rapid PCR test in term prelabour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 Oct;60(5):753-759. doi: 10.1111/ajo.13159. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291755.
87. Hahn BA, de Gier B, van Kassel MN, Bijlsma MW, van Leeuwen E, Wouters MGAJ, van der Ende A, van de Beek D, Wallinga J, Hahné SJM, Jan van Hoek A. Cost- effectiveness of maternal immunization against neonatal invasive Group B Streptococcus in the Netherlands. *Vaccine*. 2021 May 18;39(21):2876-2885. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.001. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33895018.
88. Deifallah Yousif M, Felek A, Saydam M, Wilson S, Murdan S, Mawas F. Sublingual immunisation with GBS serotype III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine induces systemic and mucosal antibody responses which are opsonophagocytic and inhibit GBS colonisation of vaginal epithelial cells. *Vaccine*. 2022 Oct 6;40(42):6055-6063. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.064. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36096970.
89. Snider JB, Mithal LB, Kwah JH, Rhodes NJ, Son M. Antibiotic choice for Group B Streptococcus prophylaxis in mothers with reported penicillin allergy and associated newborn outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 30;23(1):400. doi: 10.1186/s12884-023-05697-0. PMID: 37254067; PMCID: PMC10228028.
90. Costa NS, Oliveira LMA, Meštrović T, Obiero CW, Lee SS, Pinto TCA. The urgent need to recognize and properly address prenatal-onset group B Streptococcus disease. *Int J Infect Dis*. 2022 Nov; 124:168-170. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.016. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243281.
91. Lee J, Naiduvaje K, Chew KL, Charan N, Chan YH, Lin RT, Yong EL. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: clinical risk factor-based screening or culture-based screening. *Singapore Med J*. 2021 Jan;62(1):34-38. doi: 10.11622/smedj.2019155. Epub 2019 Dec 2. PMID: 33619578; PMCID: PMC8027162.
92. Shibata M, Morozumi M, Maeda N, Komiyama O, Shiro H, Iwata S, Ubukata K. Relationship between intrapartum antibiotic prophylaxis and group B streptococcal colonization dynamics in Japanese mother-neonate pairs. *J Infect*

- Chemother. 2021 Jul;27(7):977-983. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.006. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33610482.
93. Akkaneesermesaeng W, Petpichetchian C, Yingkachorn M, Sasithorn S. Prevalence and risk factors of group B Streptococcus colonisation in intrapartum women: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Nov;39(8):1093-1097. doi: 10.1080/01443615.2019.1587597. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31195907.
 94. Nadeau HCG, Edwards RK. Prophylaxis Against Early-onset Group B Streptococcus Infections in Pregnant Women Who Are Allergic to Penicillin. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Dec;62(4):771-780. doi: 10.1097/GRF.0000000000000455. PMID: 30998602.
 95. Mithal LB, Shah N, Romanova A, Miller ES. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *AJP Rep.* 2020 Jan;10(1): e26-e31. doi: 10.1055/s-0039-3401807. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32051773; PMCID: PMC7012646.
 96. Duffy CR, Huang Y, Andrikopoulou M, Stern-Ascher CN, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM. Vancomycin during delivery hospitalizations for women with group B streptococcus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Mar;35(5):898-906. doi: 10.1080/14767058.2020.1733520. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160789; PMCID: PMC7757725.
 97. Moroi H, Kimura K, Kotani T, Tsuda H, Banno H, Jin W, Wachino JI, Yamada K, Mitsui T, Yamashita M, Kikkawa F, Arakawa Y. Isolation of group B Streptococcus with reduced β -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):2-7. doi: 10.1080/22221751.2018.1557987. PMID: 30866792; PMCID: PMC6455180.
 98. Edwards JM, Watson N, Focht C, Wynn C, Todd CA, Walter EB, Heine RP, Swamy GK. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019 Feb 3; 2019:5430493. doi: 10.1155/2019/5430493. PMID: 30853787; PMCID: PMC6378061.
 99. Mirsky R, Carpenter DM, Postlethwaite DA, Regenstein AC. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: is there a role for rescreening near term? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov;33(22):3791-3797. doi: 10.1080/14767058.2019.1586874. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30890002.

100. Hijona JJ, Carballo AL, Sánchez MS, Dyachkova N, Expósito JF, Alcázar JL. Vaginal antiseptics reduce the risk of perinatal infection with group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug;32(16):2741-2745. doi: 10.1080/14767058.2018.1449196. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29699432.
101. Beck T, Sloane AJ, Carola DL, McElwee D, Edwards C, Bell-Carey B, Leopold K, Greenspan JS, Aghai ZH. Management of well appearing infants born to afebrile mothers with inadequate GBS prophylaxis: A retrospective comparison of the three approaches recommended by the COFN. *J Neonatal Perinatal Med.* 2022;15(2):297-302. doi: 10.3233/NPM-210798. PMID: 34806622.
102. Braye K, Ferguson J, Ball J, Foureur M. Intrapartum antibiotic prophylaxis for women who are screened positive for group B streptococcal colonisation: Clinical compliance with the guideline. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Dec;61(6):870-875. doi: 10.1111/ajo.13370. Epub 2021 May 13. PMID: 33987829.
103. Kolkman DGE, Martin L, Jans S, Wouters MGAJ, van Dommelen P, Fleuren MAH, de Groot CJM, Rijnders MEB. Evaluation of women's worries in different strategies for the prevention of early onset group B streptococcal disease in neonates. *Midwifery.* 2020 Jul; 86:102623. doi: 10.1016/j.midw.2019.102623. Epub 2019 Dec 28. PMID: 32278230.
104. Hartvigsen CM, Nielsen SY, Møller JK, Khalil MR. Reduction of intrapartum antibiotic prophylaxis by combining risk factor assessment with a rapid bedside intrapartum polymerase chain reaction testing for group B streptococci. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 May; 272:173-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.034. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35334420.
105. Kociszewska-Najman B, Oslislo A, Szymusik I, Pietrzak B, Zoulikha J. Śródporodowa profilaktyka zakażeń paciorkowcami grupy B – doświadczenia własne. *Ginekol Pol.* 2010 Dec;81(12):913-7. PMID: 21395081
106. Liu Y, Liu J. Group B Streptococcus: Virulence Factors and Pathogenic Mechanism. *Microorganisms* 2022, 10(12), 2483; <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122483>
107. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis, *Clin Perinatol* 48 (2021) 215–227. doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012
108. Chen R, Wu L, Ma F, Chen X, Zhu Y. The accuracy and influencing factors for preference of self-sampling in group B streptococcus screening: a cross- sectional

- study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5194-5198. doi: 10.1080/14767058.2021.1875441. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33618588.
109. Dietz J, Plumb J, Banfield P, Soe A, Chehadah F, Chang-Douglass S, Rogers G. Immediate birth for women between 34 and 37 weeks of gestation with prolonged preterm prelabour rupture of membranes and detection of vaginal or urine group B streptococcus: an economic evaluation. *BJOG.* 2022 Sep;129(10):1779-1789. doi: 10.1111/1471-0528.17119. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35137528; PMCID: PMC9543209.
 110. Naumkina EVE, Kravchenko EN, Kuklina LV. Experience in the diagnosis of group B Streptococcus infections in pregnant women and newborns in a perinatal center. *Klin Lab Diagn.* 2021 Dec 21;66(12):755-759. English. doi:10.51620/0869-2084-2021-66-12-755-759. PMID: 35020289.
 111. Yahya FB, Hathcock MA. A Retrospective Review of Neonatal Sepsis among GBS- Colonized Women Undergoing Planned Cesarean Section after Labor Onset or Rupture of Membranes. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020 Jan 16; 2020:4365259. doi: 10.1155/2020/4365259. PMID: 32148387; PMCID: PMC7056999.
 112. Sperb AV, Dallé J, Dall'Oglio E, Ramos S, Bassols F, Jimenez MF. Alternative antimicrobials for prophylaxis of the Group B Streptococcus maternal-fetal disease. *J Infect Dev Ctries.* 2020 Jun 30;14(6): 664-668.doi: 10.3855/jidc.12180.
 113. Ma'ayeh M, Rood KM, Walker HC, Oliver EA, Gee SE, Iams JD. Vaginal progesterone is associated with decreased group B streptococcus colonisation at term: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019 Aug;126(9):1141-1147. doi: 10.1111/1471-0528.15801. Epub 2019 May 15. PMID: 31094064.
 114. Tano S, Ueno T, Mayama M, Yamada T, Takeda T, Uno K, Yoshihara M, Ukai M, Suzuki T, Kishigami Y, Oguchi H. Relationship between vaginal group B streptococcus colonization in the early stage of pregnancy and preterm birth: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Feb 16;21(1):141. doi: 10.1186/s12884-021-03624-9. PMID: 33593322; PMCID: PMC7888155.
 115. Dhudasia MB, Spergel JM, Puopolo KM, Koebnick C, Bryan M, Grundmeier RW, Gerber JS, Lorch SA, Quarshie WO, Zaoutis T, Mukhopadhyay S. Intrapartum Group B Streptococcal Prophylaxis and Childhood Allergic Disorders. *Pediatrics.* 2021 May;147(5): e2020012187. doi: 10.1542/peds.2020-012187. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33833072; PMCID: PMC8085997.

116. Riggava S, Karumidze N, Kusradze I, Dvalidze T, Tatrishvili N, Goderdzishvili M. BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF BACTERIOPHAGES AGAINST STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. *Georgian Med News*. 2021 Jan;(310):182-186. PMID: 33658429.
117. Bonifácio Andrade E, Lorga I, Roque S, Geraldo R, Mesquita P, Castro R, Simões-Costa L, Costa M, Faustino A, Ribeiro A, Correia-Neves M, Trieu-Cuot P, Ferreira P. Maternal vaccination against group B *Streptococcus* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase leads to gut dysbiosis in the offspring. *Brain Behav Immun*. 2022 Jul; 103:186-201. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.004. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427758.
118. Gaccioli F, Stephens K, Sovio U, Jessop F, Wong HS, Lager S, Cook E, de Goffau MC, Le Doare K, Peacock SJ, Parkhill J, Charnock-Jones SD, Smith GCS. Placental *Streptococcus agalactiae* DNA is associated with neonatal unit admission and foetal pro-inflammatory cytokines in term infants. *Nat Microbiol*. 2023 Dec;8(12): 2338-2348.doi: 10.1038/s41564-023-01528-2. Epub 2023 Nov 29.
119. Genovese C, D'Angeli F, Di Salvatore V, Tempera G, Nicolosi D. *Streptococcus agalactiae* in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Dec;39(12):2387-2396. doi: 10.1007/s10096-020-03992-8. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700131; PMCID: PMC7669783.
120. Bobadilla FJ, Novosak MG, Cortese IJ, Delgado OD, Laczeski ME. Prevalence, serotypes and virulence genes of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women with 35-37 weeks of gestation. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 14;21(1):73. doi: 10.1186/s12879-020-05603-5. PMID: 33446117; PMCID: PMC7807883
121. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Møller JK. Urine dipstick for predicting intrapartum recto-vaginal colonisation by group B streptococci. *Dan Med J*. 2020 Feb;67(2): A08190466. PMID: 32053485.
122. Manzanares S, Zamorano M, Naveiro-Fuentes M, Pineda A, Rodríguez-Granger J, Puertas A. Maternal obesity and the risk of group B streptococcal colonisation in pregnant women. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jul;39(5):628-632. doi: 10.1080/01443615.2018.1552670. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30932731.
123. Metz TD, McKinney J, Allshouse AA, Knierim SD, Carey JC, Heyborne KD. Exposure to group B *Streptococcal* antibiotic prophylaxis and early childhood

- body mass index in a vaginal birth cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;33(19):3318-3323. doi: 10.1080/14767058.2019.1571575. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30651010; PMCID: PMC6957762.
124. Hanson L, VandeVusse L, Malloy E, Garnier-Villarreal M, Watson L, Fial A, Forgie M, Nardini K, Safdar N. Probiotic interventions to reduce antepartum Group B streptococcus colonization: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery.* 2022 Feb; 105:103208. doi: 10.1016/j.midw.2021.103208. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34890880; PMCID: PMC9574470.
 125. Kugelman N, Kleifeld S, Shaked-Mishan P, Assaf W, Marom I, Cohen N, Gruber M, Lavie O, Waisman D, Kedar R, Bardicef M, Damti A. Group B Streptococcus real- time PCR may potentially reduce intrapartum maternal antibiotic treatment. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022 Jul;36(4):548-552. doi: 10.1111/ppe.12841. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34888893.
 126. Li QY, Wang DY, Li HT, Liu JM. Screening-based and Risk-based Strategy for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcus/Non-group B Streptococcus Sepsis in the Neonate: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Aug;39(8):740-748. doi: 10.1097/INF.0000000000002674. PMID: 32404781.
 127. Olsen P, Williamson M, Traynor V, Georgiou C. The impact of oral probiotics on vaginal Group B Streptococcal colonisation rates in pregnant women: A pilot randomised control study. *Women Birth.* 2018 Feb;31(1):31-37. doi: 10.1016/j.wombi.2017.06.012. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668229.
 128. Khalil MR, Hartvigsen CM, Thorsen PB, Møller JK, Uldbjerg N. Maternal age and body mass index as risk factors for rectovaginal colonization with group B streptococci. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Apr;161(1):303-307. doi: 10.1002/ijgo.14449. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36086996.
 129. Picchiassi E, Coata G, Babucci G, Giardina I, Summa V, Tarquini F, Centra M, Bini V, Cappuccini B, Di Renzo GC. Intrapartum test for detection of Group B Streptococcus colonization during labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;31(24):3293-3300. doi: 10.1080/14767058.2017.1369041. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28817995.
 130. Peng ZJ, Bao L. Effect of intrapartum antibiotic prophylaxis of group B streptococcus infection on the incidence and bacteriological profile of early-onset neonatal sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022 Jan 15;24(1):49-53.

- English, Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2109031. PMID: 35177175; PMCID: PMC8802383.
131. Procter SR, Gonçalves BP, Paul P, Chandna J, Seedat F, Koukounari A, Hutubessy R, Trotter C, Lawn JE, Jit M. Maternal immunisation against Group B Streptococcus: A global analysis of health impact and cost-effectiveness. *PLoS Med.* 2023 Mar 14;20(3): e1004068. doi: 10.1371/journal.pmed.1004068. PMID: 36917564; PMCID: PMC10013922.
 132. Ko MH, Chang HY, Li ST, Jim WT, Chi H, Hsu CH, Peng CC, Lin CY, Chen CH, Chang JH. An 18-year retrospective study on the epidemiology of early-onset neonatal sepsis - emergence of uncommon pathogens. *Pediatr Neonatol.* 2021 Sep;62(5):491-498. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.02.005. Epub 2021 May 17. PMID: 34083155.
 133. Vekemans J, Crofts J, Baker CJ, Goldblatt D, Heath PT, Madhi SA, Le Doare K, Andrews N, Pollard AJ, Saha SK, Schrag SJ, Smith PG, Kaslow DC. The role of immune correlates of protection on the pathway to licensure, policy decision and use of group B Streptococcus vaccines for maternal immunization: considerations from World Health Organization consultations. *Vaccine.* 2019 May 27;37(24):3190-3198. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.039. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31031031; PMCID: PMC6528168.
 134. Ahmed N, Giorgakoudi K, Usuf E, Okomo U, Clarke E, Kampmann B, Le Doare K, Trotter C. Potential cost-effectiveness of a maternal Group B streptococcal vaccine in The Gambia. *Vaccine.* 2020 Mar 30;38(15):3096-3104. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.071. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147298.
 135. Chen Z, Wu C, Cao X, Wen G, Guo D, Yao Z, Ye X. Risk factors for neonatal group B streptococcus vertical transmission: a prospective cohort study of 1815 mother-baby pairs. *J Perinatol.* 2018 Oct;38(10):1309-1317. doi: 10.1038/s41372-018-0182-z. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068969.
 136. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Adefris M, Tigabu Z, Tessema B. Streptococcus agalactiae from Ethiopian pregnant women; prevalence, associated factors and antimicrobial resistance: alarming for prophylaxis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019 Jan 19;18(1):3. doi: 10.1186/s12941-019-0303-3. PMID: 30660188; PMCID: PMC6339690.

137. Kenneth J. Ryan, Naffes A, Alspaugh JA, Drew WL, Lagunoff M, Pottinger P, Reller LB, Reller ME, Sterling CR, Weissman S. Sherris Medical Microbiology. 7th Edition, ISBN: 978-1-25-985981-6, str. 473- 496

Wykaz tabel

Tabela 1. Potencjalne zmienne zakłócające

Tabela 2. Rodzaj oraz wskazania do cięcia cesarskiego

Tabela 3. Zmienne związane z przebiegiem ciąży i stanem zdrowia ciężarnej

Tabela 4. Kolonizacja GBS ciężarnych w zależności od postępowania w cukrzycy

Tabela 5. Zależność pPROM od kolonizacji ciężarnych *S. agalactiae* typu B

Tabela 6. Czas trwania PROM a kolonizacja ciężarnych

Tabela 7. Wskazania do preindukcji porodu

Tabela 8. Kolonizacja ciężarnych w grupie z zastosowaniem podczas porodu
próżniociągu

Tabela 9. Ocena noworodka po porodzie przy zastosowaniu skali Apgar w zależności
od wyniku posiewu w kierunku GBS

Tabela 10. Wartości pH noworodka po porodzie w zależności od kolonizacji ciężarnych
S. agalactiae typu B

Tabela 11. Zaburzenia oddychania po porodzie a kolonizacja ciężarnych

Tabela 12. Liczba noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii
w zależności od kolonizacji ciężarnej

Tabela 13. Czas trwania hospitalizacji noworodków

Tabela 14. Rozpoznanie wczesnego zakażenia u noworodków

Tabela 15. Zakażenia wrodzone u noworodków

Tabela 16. Wyniki posiewów w zakażeniach wrodzonych

Tabela 17. Podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego

Tabela 18. Antybiotykoterapia u noworodków

Tabela 19. Punktacja w skali Apgar w zależności od profilaktyki GBS

Tabela 20. Wpływ rodzaju zastosowanej profilaktyki śródporodowej na wartości

pomiarów pH

Tabela 21. Profilaktyka GBS a zakażenia wrodzone u noworodków

Tabela 22. Wartości wskaźników stanu zapalnego w zależności od rodzaju profilaktyki

Tabela 23. Zastosowanie antybiotyków u noworodków w zależności od profilaktyki GBS

Tabela 24. Rodzaj profilaktyki GBS a zaburzenia oddychania u noworodka

Tabela 25. Liczba noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii
noworodka w zależności od zastosowanej profilaktyki śródporodowej

Tabela 26. Ilość dni hospitalizacji noworodka z grupy GBS dodatniej w zależności
od rodzaju zastosowanej profilaktyki

Tabela 27. Punktacja w skali Apgar w grupie GBS dodatniej w zależności
Od zastosowanego antybiotyku

Tabela 28. Wartości pH krwi pępowinowej w grupie GBS dodatniej w zależności
od zastosowanego antybiotyku

Tabela 29. Rozpoznanie zakażeń wrodzonych u noworodka z grupy GBS dodatniej
w zależności od zastosowanego antybiotyku

Tabela 30. Podwyższone wartości parametrów stanu zapalnego w zależności
od zastosowanego antybiotyku

Tabela 31. Zastosowanie antybiotyków u noworodków w zależności od podanego
antybiotyku w profilaktyce GBS

Tabela 32. Zaburzenia oddychania u noworodka a rodzaj antybiotyku w profilaktyce
śródporodowej

Tabela 33. Ilość noworodków wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii
noworodka z zależności od zastosowanego w profilaktyce GBS antybiotyku

Tabela 34. Długość hospitalizacji noworodków w zależności od zastosowanego

w profilaktyce GSB antybiotyku

Wykaz rycin

Rycina 1. Wiek ciążowy w chwili porodu

Rycina 2. Droga porodu

Rycina 3. Wiek matki

Rycina 4. Wyjściowe BMI

Rycina 5. Masa urodzeniowa noworodka

Rycina 6. Wystąpienie zakażenia układu moczowego w okresie okołoporodowym

Rycina 7. Infekcja dróg rodnych w okresie okołoporodowym

Rycina 8. Rodzaj cięcia cesarskiego

Rycina 9. Kolonizacja ciężarnych z rozpoznaniem FGR

Rycina 10. Kolonizacja GBS u pacjentek z cukrzycą ciążową

Rycina 11. Niewydolność szyjki macicy a kolonizacja paciorkowcem z grupy B

Rycina 12. Kolonizacja ciężarnych z chorobami współistniejącymi

Rycina 13. Kolonizacja ciężarnych w przypadku pPROM

Rycina 14. Rozkład kolonizacji GBS u ciężarnych w zależności od zastosowania preindukcji porodu

Rycina 15. Sterydoterapia a kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B

Rycina 16. Kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B w zależności od pPROM

Rycina 17. Rozkład grup GBS dodatnich i GBS ujemnych u ciężarnych z PROM

Rycina 18. Kolonizacja ciężarnych w zależności od wskazań do preindukcji porodu

Rycina 19. Rozkład kolonizacji ciężarnych, u których podczas porodu zastosowano próżniociąg

Rycina 20. Rozkład punktacji skali Apgar w zależności od kolonizacji GBS ciężarnych

Rycina 21. Wartości pH po porodzie noworodków w zależności od kolonizacji ciężarnych

- Rycina 22. Kolonizacja ciężarnych paciorkowcem z grupy B a zaburzenia oddychania u noworodka po porodzie
- Rycina 23. Hospitalizacja noworodka w oddziale intensywnej terapii
- Rycina 24. Ilość dni pobytu noworodka w szpitalu
- Rycina 25. Zakażenia wrodzone u noworodków
- Rycina 26. Podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego u noworodków bez cech zakażenia
- Rycina 27. Zastosowanie antybiotyków u noworodków
- Rycina 28. Rodzaj profilaktyki GBS a punktacja w skali Apgar
- Rycina 29. Rodzaj profilaktyki śródporodowej a pH z krwi pępowinowej
- Rycina 30. Zakażenia wrodzone u noworodków a rodzaj profilaktyki GBS
- Rycina 31. Wartości wskaźników stanu zapalnego w zależności od zastosowanej profilaktyki
- Rycina 32. Rodzaj profilaktyki GBS a zastosowanie antybiotyków u noworodków
- Rycina 33. Rodzaj profilaktyki GBS a zaburzenia oddychania u noworodka
- Rycina 34. Rodzaj profilaktyki a hospitalizacja noworodka w oddziale intensywnej terapii noworodka
- Rycina 35. Długość pobytu noworodka w szpitalu z grupy GBS dodatkowo w zależności od profilaktyki GBS