

Monika Bigos<sup>1\*</sup>, Monika Łysakowska<sup>1</sup>, Małgorzata Wasiela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Mikrobiologii Lekarskiej i Sanitarnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź

Wpłynęło w grudniu 2011 r.

1. Wstęp. 2. Czynniki zjadliwości *S. agalactiae*. 3. Epidemiologia zakażeń *S. agalactiae*. 4. Chorobotwórczość *S. agalactiae*. 5. Lekowrażliwość szczepów *S. agalactiae*. 6. Diagnostyka nosicielstwa GBS. 7. Okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa. 8. Immunoprofilaktyka zakażeń GBS. 9. Uwagi końcowe

#### Perinatal infections caused by *Streptococcus agalactiae*

**Abstract:** *Streptococcus agalactiae* are Gram-positive  $\beta$ -haemolytic bacteria belonging to group B streptococci (GBS), according to Rebecca Lancefield's classification. They are commensals that colonize the distal parts of gastrointestinal, urinary, and genital tracts of healthy people. An increasing level of the pregnant women colonization by GBS was noted in the last decade. This raises a really high concern over the risk of severe perinatal infections among newborns since GBS are easily transmitted from mother being a *S. agalactiae* carrier to her child during delivery. Pneumonia, meningitis, bacteraemia, and sepsis are the most serious consequences of GBS infections in newborns. Moreover, the mortality rate among neonates infected with *S. agalactiae* reaches 20%. The microbiological screening for the GBS carriage among women being in 35–37 weeks of pregnancy are obligatory in Poland, starting from April, the 8<sup>th</sup>, 2011. This paper is a review of current knowledge about GBS pathogenicity and epidemiology. The issues concerning the diagnostics of *S. agalactiae* carriage among pregnant women and the perinatal antibiotic prophylaxis are also presented.

1. Introduction. 2. *S. agalactiae* virulence factors. 3. Epidemiology of *S. agalactiae* infections. 4. Pathogenicity of *S. agalactiae*. 5. Drug susceptibility of *S. agalactiae* strains. 6. Diagnostics of GBS carriage. 7. Perinatal antibiotic prophylaxis. 8. Immunoprophyllaxis of GBS infections. 9. Final remarks

**Słowa kluczowe:** GBS, infekcje okołoporodowe, *Streptococcus agalactiae*

**Key words:** GBS, perinatal infections, *Streptococcus agalactiae*

## 1. Wstęp

*Streptococcus agalactiae* jest Gram-dodatni bakterią  $\beta$ -hemolizującą zaliczaną do grupy B paciorkowców klasyfikowanych wg schematu Lancefield (Group B *Streptococcus*, GBS). Drobnoustroje te są komensalnymi kolonizującymi dystalne części układu pokarmowego i moczowo-płciowego zdrowych ludzi. Często zasiedlają również środowisko pochwy.

Jeśli ich nosicielką jest kobieta ciężarna, to istnieje duże, szacowane na 70%, ryzyko transmisji wertykalnej tych patogenów. *S. agalactiae* jest jednym z najważniejszych czynników etiologicznych zakażeń występujących w trakcie akcji porodowej na skutek kontaktu błon śluzowych noworodka z drobnoustrojami obecnymi w drogach rodnych matki. Wśród najpoważniejszych konsekwencji kolonizacji organizmu noworodka bakteriami GBS wymienić należy infekcje dolnego odcinka układu oddechowego z następującą bakteriami, posocznicą oraz zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Spośród 1000 żywo urodzonych dzieci zakażenia spowodowane przez *S. agalactiae* występują u 2–4 noworodków, a śmiertelność w tej grupie pacjentów sięga

nawet 20%. GBS mogą także stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia rodzącej.

Wytyczne dotyczące badania nosicielstwa GBS w drogach rodnych kobiet ciężarnych zostały sformułowane przez CDC (Centers for Disease Control and Prevention) w latach 90-tych ubiegłego stulecia, co przyczyniło się do znacznej poprawy sytuacji epidemiologicznej w zakresie zakażeń GBS u noworodków na świecie.

Mimo to omawiane bakterie nadal pozostają ważnym czynnikiem etiologicznym infekcji okołoporodowych z wszelkimi ich konsekwencjami. W Polsce, począwszy od 8 kwietnia bieżącego roku, istnieje obowiązek badania nosicielstwa *S. agalactiae* wśród kobiet ciężarnych.

W obliczu przytoczonych argumentów postanowiono dokonać przeglądu piśmiennictwa w celu przybliżenia Czytelnikowi wiedzy na temat chorobotwórczości i epidemiologii zakażeń *S. agalactiae*. Uwzględniono również zagadnienia dotyczące diagnostyki nosicielstwa GBS u kobiet ciężarnych oraz zasad okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej, a także perspektyw dotyczących opracowania efektywnej szczepionki skierowanej przeciw infekcjom GBS.

\* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Lekarskiej i Sanitarnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź

## 2. Czynniki zjadliwości *S. agalactiae*

Do najistotniejszych czynników wirulencji *S. agalactiae* należą: otoczka, białka o aktywności enzymatycznej, cytolizyny oraz adhezyny bakteryjne.

Na podstawie różnic w strukturze wielocukrów otoczkowych oraz białkowego antygeny C, wykazujących grupową swoistość, wśród szczepów *S. agalactiae* można wyróżnić 10 typów serologicznych oznaczonych jako Ia, Ib oraz II–IX. Metodę klasyfikacji serologicznej paciorkowców zaproponowała w 1934 roku Rebeka Lancefield [53]. W skład wielocukrów otoczkowych GBS wchodzi D-galaktoza, D-glukoza, N-acetylo-D-glukozaamina, kwas sjałowy oraz krótkie, powtarzające się sekwencje 4–7 cukrów prostych [47, 84]. Trudności z oznaczeniem serotypu występują w przypadku ok. 7% szczepów GBS, jednak odsetek ów może sięgać nawet 32% [47, 74].

Częstość występowania poszczególnych serotypów otoczkowych *S. agalactiae* zależy od miejsca i czasu. W Europie i Ameryce Północnej dominują serotypy I, II, III i V [3, 25, 27, 47]. W Japonii w latach 90-tych stosunkowo często izolowano serotypy VI i VIII. Obecnie najczęściej występują tam serotypy I, III i V [61, 63]. Serotypy Ia, II, III i V są ważnym czynnikiem etiologicznym infekcji przede wszystkim u noworodków oraz kobiet ciężarnych [33, 69]. Coraz częściej izoluje się je także z zakażeń inwazyjnych u osób w podeszłym wieku [20, 22].

Polimery otoczkowe stanowią istotny czynnik zjadliwości GBS. Ich wirulencja wynika głównie z obecności kwasu sjałowego, który utrudnia prawidłowe zajęcie procesu fagocytozy poprzez hamowanie opsonizacji komórek bakteryjnych składową C3 układu dopełniacza. GBS są jedynymi, opisanymi dotychczas, Gram-dodatnimi producentami kwasu sjałowego. Hydroliza otoczki zbudowanej z polimerów kwasu sjałowego przy użyciu neuraminidazy prowadzi do aktywacji układu dopełniacza na drodze alternatywnej, opsonizacji, fagocytozy i wewnątrzkomórkowego zabicia bakterii [13, 25]. Przeciwciała opsonizujące skierowane przeciwko wielocukrom otoczkowym *S. agalactiae* są serotypowo specyficzne. Brak matczynych immunoglobulin jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka zakażeń o etiologii GBS u noworodków [56].

Do czynników zjadliwości GBS należą także enzymy: peptydaza białka C5a układu dopełniacza oraz liaza kwasu hialuronowego. Pierwszy z nich, poza rozkładem białka C5a – atraktantu dla komórek zapalnych, wydzielanego m.in. przez komórki nabłonkowe pęcherzyków płucnych – służy również jako bakteryjna adhezyna (poprzez wiązanie z fibronektyną) i inwazyjna [6, 8]. Aktywność enzymu zależy od obecności grupowo swoistego otoczkowego antygeny B. Peptydaza C5a jest produkowana także przez szczepy grup A i G paciorkow-

ców  $\beta$ -hemolizujących [5]. Liaza kwasu hialuronowego umożliwia rozprzestrzenianie się zakażenia o etiologii GBS poprzez rozkład kwasu hialuronowego obecnego w szczególnie dużym stężeniu w tkankach łożyskowych, płodowych i w płynie owodniowym [73].

Cytolizyny wydzielane przez GBS mają zdolność tworzenia porów w komórkach nabłonka i śródbłonka pęcherzyków płucnych *in vitro*, co wskazuje na ich znaczącą rolę w rozwoju zapalenia płuc u noworodków [36].

Kolonizacja tkanek człowieka przez GBS jest możliwa dzięki obecności licznych adhezyn obecnych na powierzchni komórek bakteryjnych; procesowi temu sprzyja niskie pH pochwy. Rolę adhezyn pełnią m.in. kwasy lipoteichojoye ściany komórkowej *S. agalactiae*, wykazujące także cytotosycyzność w stosunku do ludzkich embrionalnych komórek mózgowych oraz komórek owodniowych w hodowlach tkankowych [21, 35]. Wśród powierzchniowych białek adhezyjnych GBS wymienić należy również: Ca i C $\beta$ , Alp1, Alp2 i Alp3 oraz Rib. Cechują się one silnymi właściwościami antygenowymi, stymulując produkcję swoistych przeciwciał. Zjawisko to próbuje się wykorzystać w pracach nad skuteczną szczepionką przeciw zakażeniom o etiologii GBS [62]. Antygen C może odgrywać szczególną rolę we wnikaniu patogenów do komórek nabłonka szyjki macicy poprzez wiązanie się z ich powierzchniowymi glukoaminoglikanami w mechanizmie zależnym od aktywności [4].

Na powierzchni komórek GBS wykryto obecność struktur podobnych do fimbrii, zbudowanych z antygenów wyzwalających swoistą odpowiedź w modelu szczurzym. Antygeny te umożliwiają adhezję do nabłonka drobnych naczyń krwionośnych mózgu oraz pneumocytów [52, 58].

## 3. Epidemiologia zakażeń *S. agalactiae*

Szacuje się, iż 10–30% zdrowych kobiet bez objawów toczącego się procesu zapalnego jest nosicielkami GBS [3, 18]. Bakterie najczęściej kolonizują pochwę i odbył. Podstawowy rezerwuuar GBS stanowi jednak dolny odcinek przewodu pokarmowego, a ich obecność w pochwie może świadczyć o zanieczyszczeniu z odbytu. U ok. 60% kobiet ciężarnych jest to kolonizacja okresowa. Jeśli zjawisko kolonizacji GBS występuje w przebiegu pierwszej ciąży, to jego nawrót w trakcie każdej kolejnej ciąży jest wysoce prawdopodobny [16, 88].

Wykazano ochronną rolę naturalnej flory bakteryjnej pochwy przed kolonizacją GBS [55]. Potwierdzono horyzontalną transmisję GBS drogą seksualną. Bakterie izolowano także z gardła oraz układu moczowo-płciowego mężczyzn [60].

Wśród czynników predysponujących do kolonizacji dróg moczowo-płciowych paciorkowcami grupy B

u kobiet ciężarnych wymienia się wysoki wskaźnik BMI (Body Mass Index). Kolonizacja występuje również częściej u kobiet rasy czarnej, a także kobiet pracujących w służbach medycznych [86]. Wg Seo u d i wsp. [81], takie czynniki jak: wiek, status ekonomiczny, poród przedterminowy oraz gorączka śródporodowa, nie mają wpływu na ryzyko kolonizacji organizmu kobiety ciężarnej paciorkowcami grupy B. Wyniki badań Kovavisarach i wsp. [49] wskazują jednak na wzrost ryzyka kolonizacji bakteriami GBS wraz z wiekiem kobiety ciężarnej.

Częstość kolonizacji paciorkowcami grupy B wśród ciężarnych szacuje się na 3–35% [3, 24, 61, 90]. W Europie Wschodniej, Europie Zachodniej, Skandynawii i Europie Południowej odsetki kolonizacji pochwy bakteriami GBS wynoszą odpowiednio: 19,7–29,3%, 11–21%, 24,3–36% i 6,5–32% [3]. Na podstawie stosunkowo niewielu danych z Polski wynika, iż odsetek kobiet skolonizowanych GBS oscyluje wokół 20% [50, 51, 87].

Kraśnianin i wsp. [51] badali częstość nosicielstwa GBS u 100 rodzących kobiet. Nosicielką szczepów GBS była co piąta rodząca. Ponadto, wyniki badań pozwoliły ustalić, że ryzyko transmisji *S. agalactiae* z matki na noworodka wynosi 21%.

W jednym z krakowskich szpitali uniwersyteckich przebadano 340 ciężarnych na obecność GBS w drogach rodnych: nosicielkami szczepów GBS było 20% kobiet z ciążą zagrożoną oraz 17,2% kobiet z fizjologicznym przebiegiem ciąży. Częstość kolonizacji noworodków z ciążą wysokiego ryzyka wynosiła 35%, natomiast z ciąż prawidłowych 26,7% [12, 87].

W wyniku badań przeprowadzonych w latach 2001–2002 w Klinice Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie na grupie 1678 kobiet ciężarnych, nosicielstwo GBS stwierdzono u 331 pacjentek, co stanowiło 19,7% [50]. Kolonizację *S. agalactiae* wykryto u 70 spośród 203 noworodków urodzonych przez kobiety będące nosicielkami GBS. Wczesne objawy zakażenia wystąpiły u jednego dziecka.

Kolonizacja pochwy jest zwykle bezobjawowa i ma charakter okresowy, stały lub nawracający [30]. Bogato-objawowe zapalenie pochwy, wymagające leczenia skierowanego przeciw GBS, występuje rzadko [37].

Obecność GBS w drogach rodnych kobiety w trakcie porodu może prowadzić do zakażeń okołoporodowych. Bakterie, w konsekwencji transmisji wertykalnej, w pierwszej kolejności kolonizują jamę ustną, a następnie układ oddechowy i dalsze odcinki przewodu pokarmowego noworodka. U połowy noworodków ze skolonizowanych matek paciorkowce grupy B kolonizują skórę i błony śluzowe, głównie w następstwie przechodzenia przez kanał rodny, ale także w życiu płodowym. Wśród skolonizowanych noworodków zakażenia o etiologii GBS występują średnio u 1–4 noworodków na 1000 żywych urodzeń [39, 85].

#### 4. Chorobotwórczość *S. agalactiae*

Paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące grupy B są głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń u noworodków i niemowląt [32, 69]. Infekcje te dzieli się na wczesno-objawowe i późno-objawowe.

Zakażenia wczesno-objawowe pojawiają się z częstością 0,7–6 na 1000 żywych urodzeń i mają związek z nabyciem drobnoustrojów w życiu płodowym lub okołoporodowo. Chociaż niemal połowa noworodków z matek nosicielek GBS zostaje także skolonizowana, to infekcje występują u 2% noworodków [39, 57].

Zakażenie o wczesnym początku, zwykle pojawiające się w ciągu pierwszych pięciu dób życia, manifestuje się bakteriecią, zapaleniem płuc i opon mózgowo-rdzeniowych, a w konsekwencji szokiem septycznym. Połowa przypadków zakażeń GBS dotyczy noworodków donoszonych, jednak wyższe ryzyko zachorowalności i śmiertelności wiąże się z porodem przedwczesnym oraz niską masą urodzeniową. Śmiertelność wśród noworodków donoszonych jest szacowana na 2–8%. U noworodków z zakażeniem wczesno-objawowym bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych najczęściej izoluje się serotypy I, II i III *S. agalactiae*. W przypadku przebiegu zakażenia wczesno-objawowego z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych dominuje serotyp V [19].

Do zależnych od matki czynników zwiększających ryzyko zakażenia wczesno-objawowego należą: przedterminowy poród (< 37 tygodnia ciąży), późne przerwanie błon płodowych, bakteriecią poporodowa, zakażenie wód płodowych, wczesne macierzyństwo, a także niski poziom przeciwciał skierowanych przeciwko wielocukrom otoczkowym GBS u ciężarnej. Cesarskie cięcie oraz nienaruszone błony płodowe nie chronią przed transmisją GBS z matki na dziecko [51].

Ryzyko wystąpienia zakażenia wczesno-objawowego u noworodka istotnie zwiększa duża liczebność GBS w pochwie kobiety ciężarnej, potwierdzona wyhodowaniem bakterii z posiewu bezpośredniego (z pominięciem etapu namnażania w podłożu wybiórczym) [75]. Podobnie jest w przypadku masywnej kolonizacji dróg moczowych kobiety ciężarnej, na którą wskazuje znamieną bakteriurią o etiologii GBS, zdiagnozowaną w dowolnym trymestrze ciąży [33].

Zakażenia o późnym początku występują z częstością 0,5–1,8 przypadków na 1000 żywych urodzeń. Kliniczne objawy infekcji (gł. bakteriecią z towarzyszącym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych) pojawiają się średnio w ciągu 3–4 tygodni po porodzie. Połowa zakażeń późno-objawowych jest konsekwencją przechodzenia noworodka przez kanał rodny kobiety skolonizowanej GBS. W pozostałych przypadkach są to zakażenia poporodowe: *S. agalactiae* może pochodzić od matki lub innych osób z otoczenia dziecka, skolonizowanych GBS; może mieć także charakter zakażenia szpitalnego.

Odnotowano również przypadki transmisji inwazyjnych szczepów GBS z mlekiem matki [48].

Odsetek śmiertelności wśród noworodków w przypadku infekcji późno-objawowych wynosi 10–15%. U połowy dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu późno-objawowej infekcji o etiologii GBS wystąpią długotrwałe komplikacje neurologiczne [92].

GBS mogą stanowić zagrożenie także dla kobiety ciężarnej. Bywają bezpośrednim czynnikiem etiologicznym poporodowego zapalenia błony śluzowej macicy, bakteriemii w następstwie cięcia cesarskiego oraz bezobjawowej bakteriurii w przebiegu ciąży i/lub po porodzie [93]. Mogą być przyczyną przedterminowego porodu w wyniku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, gorączki śródporodowej oraz zakażenia jamy owodni [19]. Bakteriuria o etiologii *S. agalactiae* u kobiety ciężarnej dowodzi ciężkiej kolonizacji dróg moczowo-płciowych tymi bakteriami, zwiększającej ryzyko wystąpienia infekcji wczesno-objawowej u noworodka [33].

Oprócz zakażeń u płodów, noworodków i kobiet ciężarnych, GBS wywołują różnego rodzaju infekcje u osób dorosłych. Są czynnikiem etiologicznym zakażeń skóry i tkanek miękkich, kości i stawów, płuc, bakteriemii z następowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz zapaleniem mięśnia sercowego. Wywołują zapalenie pęcherza moczowego i odmiedniczkowe zapalenie nerek, a także zespół podobny do szoku toksycznego [22, 54, 80, 83].

Wśród najważniejszych czynników predysponujących do inwazyjnych zakażeń bakteriami GBS u osób dorosłych wymienia się cukrzycę, marskość wątroby, udar mózgu, chorobę nowotworową, dysfunkcje i cewnikowanie układu moczowego, choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, obecność protez stawowych oraz podeszły wiek (> 65 roku życia) [20, 22, 83].

## 5. Lekowrażliwość szczepów *S. agalactiae*

W przypadku zakażeń paciorkowcami grupy B największe znaczenie w praktyce klinicznej mają antybiotyki  $\beta$ -laktamowe oraz makrolidy i linkozamidy.

W Stanach Zjednoczonych na skutek wprowadzenia zaleceń dotyczących postępowania okołoporodowego u kobiet ciężarnych zakażonych bakteriami GBS, od początku lat 90-tych ubiegłego stulecia lekami z wyboru pozostają antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [91]. Sprawdzone wzorce amerykańskie przyjęły także kraje europejskie, w tym Polska. W zakażeniach o etiologii GBS oraz w ramach antybiotykowej profilaktyki okołoporodowej u kobiet nosicielek z powodzeniem stosuje się penicylinę G, ampicylinę oraz cefazolinę. Szczepy *S. agalactiae* nadal wykazują wrażliwość na wymienione chemioterapeutyki przeciwbakteryjne, mimo powszechnego ich

stosowania [26, 42, 43, 65, 67, 76, 82]. Brak oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe wśród szczepów *S. agalactiae* potwierdzają również najnowsze dane opublikowane przez CDC w listopadzie 2010 roku [91].

Od kilku lat pojawiają się doniesienia o izolatach GBS z obniżoną wrażliwością na penicyliny naturalne [40, 45, 46, 64]. Badania D a h e s h i wsp. [17] oraz N a g a n o i wsp. [64] wykazały, iż za podwyższoną tolerancję na penicylinę G wśród szczepów *S. agalactiae* odpowiada mutacja genu PBP2X. U niewielkiego odsetka szczepów *S. agalactiae* zaobserwowano również obniżoną wrażliwość na cefalosporyny I generacji [17]. Dlatego z uwagą należy śledzić tendencje wrażliwości na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe wśród klinicznych izolatów GBS.

Makrolidy i linkozamidy są lekami drugiego rzutu w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *S. agalactiae* oraz alternatywą w przypadku pacjentów z alergią na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Szczepy GBS prezentują zwykle konstytutywną bądź indukowaną oporność typu MLS<sub>B</sub> (Macrolide-Lincosamide-Streptogramin<sub>B</sub> resistance) [26, 29, 78, 82].

Badania G a r l a n d i wsp. [26] przeprowadzone na 1160 inwazyjnych szczepach *S. agalactiae* wykazały ich niską oporność na erytromycynę i klindamycynę (odpowiednio: 6,4% i 4,2%) [26]. Wyższe odsetki oporności prezentowane są przez P a n d a i wsp. [65] (32% szczepów *S. agalactiae* opornych na azytromycynę, 25% – na erytromycynę, 21% – na klindamycynę).

B o r c h a r d t i wsp. [7] porównywali lekowrażliwość inwazyjnych i nieinwazyjnych szczepów GBS. Spośród 486 inwazyjnych szczepów *S. agalactiae* oporność na klindamycynę, erytromycynę oraz na obydwie te antybiotyki jednocześnie stwierdzono odpowiednio u 20%, 24,5% i 19,8% izolatów bakteryjnych. Wśród 167 nieinwazyjnych szczepów *S. agalactiae* 40,7% izolatów było opornych na klindamycynę, 41,9% – na erytromycynę, a 38,3% szczepów wykazywało brak wrażliwości na oba antybiotyki. Zaobserwowane przez badaczy różnice były statystycznie znamienne.

P h a r e s i wsp. [70] przeanalizowali lekowrażliwość 4882 szczepów GBS, z czego 15% izolatów bakteryjnych było opornych na klindamycynę, a 32% – na erytromycynę.

D o g a n i wsp. [20] przedstawili fenotypową i molekularną charakterystykę 135 szczepów *S. agalactiae* (52 izolaty pochodziły od ludzi; 83 – od bydła). Uzyskane wyniki ujawniły wyższą oporność na erytromycynę oraz tetracyklinę wśród szczepów ludzkich (odpowiednio: 26,9% i 84,6%) w porównaniu ze szczepami bydlęcymi (odpowiednio: 3,6% i 14,5%). Autorzy zwrócili szczególną uwagę na możliwość zarówno klonalnej transmisji wysoce opornych szczepów bakteryjnych, jak i na ryzyko horyzontalnego przekazywania genów oporności na makrolidy i tetracykliny pomiędzy ludzkimi i bydlęcymi szczepami GBS.

Podobne spostrzeżenia dotyczące mechanizmów szerzenia się oporności na makrolidy znajdujemy w pracy Gherardi i wsp. [27], przy czym w badaniu tym wykazano oporność na erytromycynę na poziomie 16,5% – wyłącznie wśród szczepów pochodzących od chorych z infekcjami nieinwazyjnymi oraz od nosicieli; ponad 68% szczepów *S. agalactiae* prezentowało brak wrażliwości na tetracykliny.

Oporność na makrolidy i linkozamidy była badana u 169 szczepów GBS izolowanych od ciężarnych nosicieli z terenu miasta Krakowa [10]. Oporność na erytromycynę i klindamycynę stwierdzono odpowiednio u 16% i 10% szczepów. Większość izolatów (63%) prezentowała konstytutywną oporność  $MLS_B$ . Indukowany typ oporności  $MLS_B$  odnotowano u 26% szczepów. U 11% izolatów wykryto natomiast fenotyp M oporności na makrolidy.

W jednym z badań skandynawskich nie stwierdzono natomiast oporności na makrolidy i linkozamidy; średnią wrażliwość zarejestrowano odpowiednio u 2% i 1% badanych izolatów GBS. W przypadku tego badania uwagę zwraca także wysoki odsetek szczepów *S. agalactiae* opornych na tetracykliny (68%) [68].

Jak dotąd wśród izolatów GBS nie wykrywa się oporności na chinupristinę-dalfopristinę, daptomycynę, linezolid i wankomycynę [26, 65, 67, 76, 82]. W okołoporodowej profilaktyce zakażeń *S. agalactiae* antybiotyki glikopeptydowe powinny być stosowane ostrożnie, z ograniczeniem wyłącznie do ciężarnych prezentujących alergię na penicyliny, od których izolowano szczepy GBS odporne na erytromycynę i klindamycynę. Badania Peláez i wsp. [66] dowodzą, iż lekarze praktycy nie zawsze przestrzegają tej zasady.

## 6. Diagnostyka nosicielstwa GBS

Noworodki urodzone przez kobiety skolonizowane GBS są bardziej narażone na wystąpienie infekcji o wczesnym początku niż noworodki z matek nie będących nosicielkami GBS – szczególnie, jeśli liczebność populacji bakterii *S. agalactiae* w przedsionku pochwy kobiety rodzącej jest wysoka. Ponadto, im więcej komórek bakteryjnych trafia w trakcie porodu do organizmu noworodka, tym wyższe jest ryzyko wystąpienia u niego zarówno za każenia wczesno-objawowego, jak i późno-objawowego. Identyfikacja nosicieli GBS wśród kobiet ciężarnych oraz zastosowanie u nich antybiotykowej profilaktyki okołoporodowej to podstawowe narzędzie zapobiegawcze w walce z zakażeniami o etiologii GBS u noworodków. Obowiązujące w tym zakresie wytyczne zostały sformułowane w latach 90-tych ubiegłego wieku przez CDC, a następnie wielokrotnie rewidowane [14, 15, 28, 71, 79, 91].

Zgodnie z rekomendacjami CDC, zaleca się przeprowadzanie opartych na hodowli prenatalnych badań

przesiewowych w kierunku kolonizacji bakteriami GBS pochwy i odbytu u wszystkich kobiet będących w 35–37 tygodniu ciąży [91].

Należy pobrać dwa wymazy: jeden z przedsionka pochwy, a drugi z kanału odbytu (po pokonaniu oporu zwieracza). Jeśli nie ma możliwości bezpośredniego posiewu pobranego materiału, należy użyć wymazówek z podłożem transportowym Amies. Materiał należy inkubować w bulionie Todd-Hewitt'a z dodatkiem kwasu nalidyksowego (15 µg/ml) i gentamycyny (8 µg/ml) przez 18–24 godziny w temperaturze 35–37°C w atmosferze tlenowej bądź z dodatkiem 5% CO<sub>2</sub> [91].

Następnie zakłada się hodowlę na podłożu agarowym wzbogaconym 5% odwłóknioną krwią baranią i inkubuje do 48 godzin, z zachowaniem opisanych wcześniej warunków inkubacji. Wstępną identyfikację należy oprzeć na cechach morfologicznych hodowli typowych dla GBS (zwykle występuje hemoliza typu β), morfologii komórkowej (stwierdzenie obecności ziarniaków Gram-dodatnich w preparacie mikroskopowym) oraz na wynikach podstawowych testów biochemicznych (ujemny test na katalazę, dodatni test CAMP, hydroliza hipuranu) [91]. W procesie diagnostycznym można także skorzystać z komercyjnych testów biochemicznych.

Przynależność wyizolowanego szczepu do serologicznej grupy B *Streptococcus* sp. potwierdza się poprzez wykonanie lateksowego testu aglutynacyjnego. W przypadku dalszych wątpliwości należy zastosować odpowiednie metody biologii molekularnej – np. technik łańcuchowej reakcji polimerazy (Polymerase Chain Reaction, PCR) z użyciem starterów Sag59 (TTT CAC CAG CTG TAT TAG AAG TA) i Sag190 (GTT CCC TGA ACA TTA TCT TTG AT) [34]. Wśród pozostałych technik biologii molekularnej, które znajdują zastosowanie w badaniach nad szczepami GBS wymienia się fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (Fluorescent *in situ* Hybridization, FISH), metodę losowej amplifikacji polimorficznych fragmentów DNA (Random Amplification of Polymorphic DNA, RAPD), technikę multipleks-PCR oraz metodę elektroforezy w zmiennym polu elektrycznym (Pulse Field Gel Electrophoresis, PFGE) [9, 11].

Hodowla GBS jest niezbędna do wykonania analizy lekowrażliwości szczepu, koniecznej np. w przypadku alergii pacjentki na antybiotyki β-laktamowe. Rekomenduje się metodę krążkowo-dyfuzyjną z zastosowaniem podłoża Muellera-Hintona wzbogaconego 5% odwłóknioną krwią baranią (gęstość zawiesiny bakteryjnej powinna wynosić 0,5 w skali McFarlanda; 24-godzinna inkubację należy prowadzić w atmosferze tlenowej w 37°C) [91].

Należy oznaczyć wrażliwość izolatu *S. agalactiae* na erytromycynę i klindamycynę. W przypadku wykrycia oporności istnieje konieczność określenia jej mechanizmu – konstytutywnego bądź indukcyjnego fenotypu  $MLS_B$  [34].

Jak dotąd wśród szczepów *S. agalactiae* nie wykryto oporności na naturalne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe [91]. Zgodnie z zatwierdzonym przez Polskie Towarzystwo Ginekologów oraz Polskie Towarzystwo Neonatologiczne stanowiskiem specjalnej grupy roboczej, która opracowała krajowe zalecenia dotyczące wykrywania nosicielstwa GBS u kobiet ciężarnych i zapobiegania zakażeniom o etiologii GBS u noworodków, stwierdzenie oporności lub obniżonej wrażliwości na penicylinę u izolatu *S. agalactiae* wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na błędną identyfikację szczepu lub nieprawidłowe przeprowadzenie badania lekowrażliwości [34]. W przypadku wykluczenia tych dwóch sytuacji wynik należy skonsultować w Krajowym Ośrodku Referencyjnym ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów funkcjonującym w ramach Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków.

## 7. Okołoporodowa profilaktyka antybiotykowa

W przywołanych wcześniej rekomendacjach CDC dotyczących zapobiegania okołoporodowym zakażeniom o etiologii GBS wiele miejsca poświęca się profilaktyce antybiotykowej, która istotnie zmniejsza ryzyko transmisji wertykalnej GBS oraz chroni przed rozwinieniem się wczesno-objawowego zakażenia tymi bakteriami u noworodka [91].

Okołoporodową profilaktykę antybiotykową należy zastosować u ciężarnych będących nosicielkami GBS w pochwie i/lub odbycie; także, jeśli w przebiegu ciąży zdiagnozowano bakterię o etiologii GBS lub gdy doszło do okołoporodowego zakażenia bakteriami *S. agalactiae* u dzieci z wcześniejszych ciąż pacjentki. Wskazaniem do wdrożenia okołoporodowej przeciwpaciorkowcowej profilaktyki antybiotykowej są również: poród przed 35–37 tygodniem ciąży (kiedy nie wykonano jeszcze badania przesiewowego w kierunku kolonizacji kobiety ciężarnej bakteriami GBS), zgłoszenie się rodzącej ciężarnej do szpitala po ponad 18 godzinach od przerwania błon płodowych oraz w przypadku wystąpienia gorączki śródporodowej ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) [91].

Jeśli w trakcie ciąży podjęto decyzję o antybiotykowej eradykacji GBS z dróg moczowo-płciowych kobiety, należy obowiązkowo wdrożyć okołoporodową profilaktykę antybiotykową, ze względu na częste zjawisko powtórnej kolonizacji, pojawiające się po zakończeniu antybiotykoterapii [34, 91].

Rekomendowanymi antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi są penicylina G oraz ampicylina, podawane dożylnie [34, 91]. U kobiet ciężarnych wykazujących alergię na penicyliny, zaleca się dożylną terapię z zastosowaniem cefazoliny, która ma podobne właściwości farmakokinetyczne [72]. W tym miejscu podkreślić należy jednak, iż u 10% osób uczulonych na penicyliny, występuje także

alergia na cefalosporyny [44]. W dalszej kolejności rozpatruje się podanie tą samą drogą klindamycyny, erytromycyny lub wankomycyny. Charakteryzuje je jednak niższa skuteczność w zwalczaniu nosicielstwa GBS u ciężarnych w porównaniu do skuteczności antybiotyków  $\beta$ -laktamowych [34, 91].

Noworodki urodzone przez kobiety, u których wdrożono okołoporodową profilaktykę antybiotykową przeciw *S. agalactiae*, należy poddać co najmniej 24-godzinnej obserwacji, a w przypadku wystąpienia objawów infekcji – wykonać diagnostykę mikrobiologiczną w kierunku GBS (materiał do badania stanowią wymazy z ucha i pępka noworodka) oraz zastosować antybiotykoterapię empiryczną z wykorzystaniem ampicyliny [34].

## 8. Immunoprofilaktyka zakażeń GBS

Do dziś brak jest szczepionki przeciw zakażeniom o etiologii GBS. Podejmowano próby redukcji stopnia kolonizacji kobiet w celu zmniejszenia ryzyka transmisji *S. agalactiae* do organizmu noworodka, badania dowodzą bowiem ochronnej roli matczynych przeciwciał z klasy IgG (skierowanych m.in. przeciwko bakteryjnemu wielocukrom otoczkowym), zapobiegających rozwojowi zakażeń inwazyjnych u dzieci [2, 23, 31].

Zasadniczym problemem w opracowaniu skutecznej szczepionki przeciw zakażeniom GBS jest występowanie ze zróżnicowaną częstością (w zależności od szerokości geograficznej) kilku serotypów bakterii, które mogą reagować ze sobą krzyżowo. Ponadto, odsetek szczepów niepoddających się serotypowaniu przy użyciu stosowanych obecnie technik diagnostycznych może być wysoki (10–30%), co dodatkowo utrudnia opracowanie uniwersalnej szczepionki chroniącej przed zakażeniami o etiologii GBS [47, 74]. Podanie szczepionki będącej w fazie badań klinicznych kobietom ciężarnym także budzi wiele kontrowersji. Rodzi się wreszcie pytanie o populację docelową szczepienia: czy miałyby być to nastolatki przed rozpoczęciem współżycia seksualnego, czy też kobiety w trzecim trymestrze ciąży? Jest to o tyle istotne, że skuteczność obecnie badanych szczepionek spada z 84% w pierwszym roku po szczepieniu, do 55% po 5 latach, i 35% po 10 latach od szczepienia. Zatem strategia wdrażania szczepień wśród dziewcząt kilkunastoletnich byłaby niekorzystna dla kobiet 30-letnich, rodzących najczęściej. Szczepienia w wieku późniejszym niż 12–15 lat nie objęłyby natomiast matek małych dzieci [85].

Wśród potencjalnych składników konstruowanej szczepionki najczęściej wymienia się wielocukry otoczkowe, peptydazę C5a, komponentę  $\beta$  białka C, a także białka LmbP, Sip, LrrG [41]. Wyniki badań nad przydatnością podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  białka C oraz białka Rib do opracowania szczepionki przeciwpaciorkowcowej pozwalają twierdzić, iż wymienione antygeny *S. aga-*

*lactiae* charakteryzują się wystarczającą immunogennością. Nie występują jednak wśród szczepów GBS na tyle powszechnie, by mogły zapewnić odpowiednio wysoką skuteczność potencjalnej szczepionki [68, 77]. Xu e i wsp. [94] prowadzili badania nad przydatnością konserwatywnych powierzchniowych antygenów białkowych *S. agalactiae* – Sip i ScpB – do skonstruowania skutecznej szczepionki; u myszy, którym preparat podano donosowo, zaobserwowano prawidłową reakcję ze strony układu immunologicznego.

Wyniki badań klinicznych na zdrowych dorosłych – z użyciem skonjugowanej wielocukrowo-białkowej szczepionki przygotowanej ze szczepów GBS najczęściej uwikłanych w zakażenia inwazyjne są obiecujące [1, 2, 23, 31]. Jak dotąd jednak klasyczne podejście do skonstruowania szczepionki przeciw zakażeniom GBS nie przyniosło oczekiwanych efektów, dlatego próbuje się wykorzystać także narzędzia z zakresu genomiki i proteomiki, poczynając od zsekwencjonowania genomu dwóch szczepów *S. agalactiae*: NEM316 (serotyp III) i 2603V/R (serotyp V) [41].

## 9. Uwagi końcowe

Występujące u noworodków i niemowląt zakażenia o etiologii *S. agalactiae* mają często niezwykle dramatyczny przebieg. Zagrożają życiu najmłodszych pacjentów, manifestując się bakteriecią, zapaleniem płuc, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i szokiem septycznym.

W 2008 roku Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego rozpoczął realizację programu BINet mającego na celu wzmocnienie monitorowania w Polsce inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem. Monitoringiem BINet objęto infekcje inwazyjne wywoływane przez *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* [38].

Ponadto Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 września 2010 roku w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem podniosło rangę badań mikrobiologicznych w kierunku nosicielstwa paciorkowców  $\beta$ -hemolizujących grupy B, czyniąc je obowiązkowymi. Dokument wszedł w życie z dniem 8 kwietnia 2011 roku.

Podjęte działania pozwolą na rzetelną ocenę związanej z GBS sytuacji epidemiologicznej w Polsce, poprawę standardów diagnostycznych i podejmowanie dalszych skutecznych działań profilaktycznych.

## Piśmiennictwo

1. Baker C.J., Paoletti L.C., Rench M.A., Guttormsen H.K., Carey V.J., Hickman M.E., Kasper D.L.: Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J. Infect. Dis.* **182**, 1129–1138 (2000)
2. Baker C.J., Edwards M.S.: Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch. Dis. Child.* **88**, 375–378 (2003)
3. Barcaite E., Bartusevicius A., Tameliene R., Kliucinskas M., Maleckiene L., Nadisauskiene R.: Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **87**, 260–271 (2008)
4. Baron M.J., Filman D.J., Prophete G.A., Hogle J.M., Madoff L.C.: Identification of a glycosaminoglycan-binding region of the alpha C protein that mediates entry of group B streptococci into host cells. *J. Biol. Chem.* **282**, 10526–10536 (2007)
5. Beckmann C., Waggoner J.D., Harris T.O., Tamura G.S., Rubens C.E.: Identification of novel adhesins from group B streptococci by use of phage display reveals that C5a peptidase mediates fibronectin binding. *Infect. Immun.* **70**, 2869–2876 (2002)
6. Bohnsack J.F., Whiting A.A., Bradford R.D., Van Frank B.K., Takahashi S., Adderson E.E.: Genetic polymorphisms of group B *Streptococcus scpB* alter functional activity of a cell-associated peptidase that inactivates C5a. *Infect. Immun.* **68**, 5018–5025 (2000)
7. Borchardt S.M., DeBusscher J.H., Tallman P.A., Manning S.D., Marrs C.F., Kurzynski T.A., Foxman B.: Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing group B streptococcal isolates. *BMC Infect. Dis.* **6**, 57–64 (2006)
8. Brown C.K., Gu Z.Y., Matsuka Y.V., Purushothaman S.S., Winter L.A., Cleary P.P., Olmsted S.B., Ohlendorf D.H., Earhart C.A.: Structure of the streptococcal cell wall C5a peptidase. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **102**, 18391–18396 (2005)
9. Brzychczy-Włoch M., Bulanda M., Ochojska D., Heczko P.B.: Nowoczesne metody diagnostyki *Streptococcus agalactiae*. *Post. Neonat.* **13**, 71–74 (2009)
10. Brzychczy-Włoch M., Gosiewski T., Bodaszewska M., Pabian W., Bulanda M., Kochan P., Strus M., Heczko P.B.: Genetic characterization and diversity of *Streptococcus agalactiae* isolates with macrolide resistance. *J. Med. Microbiol.* **59**, 780–786 (2010)
11. Brzychczy-Włoch M., Strus M., Pawlik D., Gosiewski T., Rytlewski K., Drzewiecki A., Lauterbach R., Heczko P.B.: Ocena możliwości zastosowania metod molekularnych do diagnostyki nosicielstwa oraz analizy podobieństwa izolatów *Streptococcus agalactiae*. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **60**, 91–99 (2008)
12. Brzychczy-Włoch M., Strus M., Pawlik D., Machlarz H., Gosiewski T., Drzewiecki A., Rytlewski K., Lauterbach R., Heczko P.B.: Narastanie stopnia kolonizacji kobiet w ciąży i noworodków przez *Streptococcus agalactiae* na obszarze Polski południowo-wschodniej. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **60**, 5–12 (2008)
13. Carlin A.F., Lewis A.L., Varki A., Nizet V.: Group B streptococcal capsular sialic acids interact with siglecs (immunoglobulin-like lectins) on human leukocytes. *J. Bacteriol.* **189**, 1231–1237 (2007)
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations – United States, 2003–2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **56**, 701–705 (2007)
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in perinatal group B streptococcal disease – United States, 2000–2006. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **58**, 109–112 (2009)

16. Cheng P.J., Chueh H.Y., Liu C.M., Hsu J.J., Hsieh T.T., Soong Y.K.: Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **111**, 704–709 (2008)
17. Dahesh S., Hensler M.E., Van Sorge N.M., Gertz R.E. Jr., Schrag S., Nizet V., Beall B.W.: Point mutation in the group B streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 2915–2918 (2008)
18. Davies H.D., Adair C., McGeer A., Ma D., Robertson S., Mucenski M., Kowalsky L., Tyrell G., Baker C.J.: Antibodies to capsular polysaccharides of group B *Streptococcus* in pregnant Canadian women: relationship to colonization status and infection in the neonate. *J. Infect. Dis.* **184**, 285–291 (2001)
19. Dechen T.C., Sumit K., Ranabir P.: Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women. *J. Glob. Infect. Dis.* **2**, 236–241 (2010)
20. Dogan B., Schukken Y.H., Santisteban C., Boor K.J.: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among *Streptococcus agalactiae* isolates from bovine and human hosts. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5899–5906 (2005)
21. Doran K.S., Engelson E.J., Khosravi A., Maisey H.C., Fedtke I., Equils O., Michelsen K.S., Arditi M., Peschel A., Nizet V.: Blood-brain barrier invasion by group B *Streptococcus* depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid. *J. Clin. Invest.* **115**, 2499–2507 (2005)
22. Edwards M.S., Baker C.J.: Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin. Infect. Dis.* **41**, 839–847 (2005)
23. Edwards M.S.: Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Human Vaccines*, **4**, 444–448 (2008)
24. El Aila N.A., Tency I., Claeys G., Saerens B., De Backer E., Temmerman M., Verhelst R., Vaneechoutte M.: Genotyping of *Streptococcus agalactiae* (group B streptococci) isolated from vaginal and rectal swabs of women at 35–37 weeks of pregnancy. *BMC Infect. Dis.* **9**, 153–164 (2009)
25. Fluegge K., Supper S., Siedler A., Berner R.: Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin. Infect. Dis.* **40**, 760–763 (2005)
26. Garland S.M., Cottrill E., Markowski L., Pearce C., Clifford V., Ndisang D., Kelly N., Daley A., Agar Gbs Resistance Study Group FT: Antimicrobial resistance in group B *Streptococcus*: the Australian experience. *J. Med. Microbiol.* **60**, 230–235 (2011)
27. Gherardi G., Imperi M., Baldassarri L., Pataracchia M., Alfaron G., Recchia S., Orefici G., Dicuonzo G., Creti R.: Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 2909–2916 (2007)
28. Goins W.P., Talbot T.R., Schaffner W., Edwards K.M., Craig A.S., Schrag S.J., Van Dyke M.K., Griffin M.R.: Adherence to perinatal group B streptococcal prevention guidelines. *Obstet. Gynecol.* **115**, 1217–1224 (2010)
29. Gyax S.E., Schuyler J.A., Kimmel L.E., Trama J.P., Mordechai E., Adelson M.E.: Erythromycin and clindamycin resistance in group B streptococcal clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 1875–1877 (2006)
30. Hansen S.M., Uldbjerg N., Kilian M., Sorensen U.B.: Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 83–89 (2004)
31. Heath P.T., Feldman R.G.: Vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Rev. Vaccines*, **4**, 207–218 (2005)
32. Heath P.T., Schuchat A.: Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **21**, 411–424 (2007)
33. Heath P.T., Balfour G.F., Tighe H., Verlander N.Q., Lamagni T.L., Efstratiou A.: Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child.* **94**, 674–680 (2009)
34. Heczko P.B., Niemiec T., Lauterbach R., Przondo-Mordarska H., Strus M., Drzewiecki A., Brzychczy-Włoch M.: Zalecenia dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków spowodowanym przez ten drobnoustroj. *Zakażenia*, **8**, 87–96 (2008)
35. Henneke P., D.T. Golenbock i wsp.: Role of lipoteichoic acid in the phagocyte response to group B *Streptococcus*. *J. Immunol.* **174**, 6449–6455 (2005)
36. Hensler M.E., Liu G.Y., Sobczak S., Benirschke K., Nizet V., Heldt G.P.: Virulence role of group B *Streptococcus* beta-hemolysin/cytolysin in a neonatal rabbit model of early-onset pulmonary infection. *J. Infect. Dis.* **191**, 1287–1291 (2005)
37. Honig E., Mouton J.W., van der Meijden W.I.: The epidemiology of vaginal colonisation with group B streptococci in a sexually transmitted disease clinic. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **105**, 177–180 (2002)
38. Hryniewicz W., Jackowska T., Skoczyńska A.: Program BINet jako wymóg nowoczesnej polityki zdrowotnej. *Med. Wieku Rozw.* **14**, 211–217 (2010)
39. Jahromi B.N., Poorarian S., Poorbarfehe S.: The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy. *Arch. Iranian Med.* **11**, 654–657 (2008)
40. Joachim A., Matee M.I., Massawe F.A., Lyamuya E.F.: Maternal and neonatal colonization of group B *Streptococcus* at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*, **9**, 437–442 (2009)
41. Johri A.K., Paoletti L.C., Glaser P., Dua M., Sharma P.K., Grandi G., Rappuoli R.: Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. *Nat. Rev. Microbiol.* **4**, 932–942 (2006)
42. Jones M.E., Draghi D.C., Karlowsky J.A., Sahn D.F., Bradley J.S.: Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **3**, 3–11 (2004)
43. Kasahara K., Baltus A.J., Lee S.H., Edelstein M.A., Edelstein P.H.: Prevalence of non-penicillin-susceptible group B *Streptococcus* in Philadelphia and specificity of penicillin resistance screening methods. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 1468–1469 (2010)
44. Kelkar P. S., Li J. T.: Cephalosporin allergy. *N. Engl. J. Med.* **345**, 804–809 (2001)
45. Kimura K., Suzuki S., Wachino J.I., Kurokawa H., Yamane K., Shibata N., Nagano N., Kato H., Shibayama K., Arakawa Y.: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 2890–2897 (2008)
46. Kimura K., Wachino J.I., Kurokawa H., Suzuki S., Yamane K., Shibata N., Arakawa Y.: Practical disk diffusion test for detecting group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* **47**, 4154–4157 (2009)
47. Kong F., Lambertsen L.M., Slotved H.C., Ko D., Wang H., Gilbert G.L.: Use of phenotypic and molecular serotype identification methods to characterize previously nonserotypeable group B streptococci. *J. Clin. Microbiol.*, **46**, 2745–2750 (2008)
48. Kotiw M., Zhang G.W., Daggard G., Reiss-Levy E., Tapsall J.W., Numa A.: Late-onset and recurrent neonatal group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr. Dev. Pathol.* **6**, 251–256 (2003)
49. Kovavisarath E., Ying W.S., Kanjanahareutai S.: Risk factors related to group B streptococcal colonization in pregnant women in labor. *J. Med. Assoc. Thai.* **90**, 1287–1292 (2007)



50. Kowalska B., Niemiec K.T., Drejewicz H., Polak K., Kubik P., Elmidaoui A., Gierowska-Bogusz B., Jaczyńska R.: Prevalence of group B streptococcal colonization in pregnant women and their newborns based on the results of examination of patients in the Obstetric and Gynecology Department of the National Research Institute of Mother and Child – a pilot study. *Ginekol. Pol.* **74**, 1223–1227 (2003)
51. Kraśnianin E., Skręt-Magierło J., Witalis J., Barnaś E., Kluz T., Kozieł A., Skręt A.: The incidence of *Streptococcus* group B in 100 parturient women and the transmission of pathogens to the newborn. *Ginekol. Pol.* **80**, 285–289 (2009)
52. Krishnan V., Gaspar A.H., Ye N., Mandlik A., Ton-That H., Narayana S.V.: An IgG-like domain in the minor pilin GBS52 of *Streptococcus agalactiae* mediates lung epithelial cell adhesion. *Structure*, **15**, 893–903 (2007)
53. Lancefield R.C.: A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B). *J. Exp. Med.* **59**, 441–458 (1934)
54. Laupland K.B., Ross T., Church D.L., Gregson D.B.: Population-based surveillance of invasive pyogenic streptococcal infection in a large Canadian region. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**, 224–230 (2006)
55. Leclair C.M., Hart A.E., Goetsch M.F., Carpentier H., Jensen J.T.: Group B streptococcus: prevalence in a non-obstetric population. *J. Low Genit. Tract Dis.* **14**, 162–166 (2010)
56. Lin F.Y., J.D. Clemens i wsp.: Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J. Infect. Dis.* **190**, 928–934 (2004)
57. Luck S., Torny M., d'Agapeyeff K., Pitt A., Heath P., Breathnach A., Russell A.B.: Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet*, **361**, 1953–1954 (2003)
58. Maisey H.C., Hensler M., Nizet V., Doran K.S.: Group B streptococcal pilus proteins contribute to adherence to and invasion of brain microvascular endothelial cells. *J. Bacteriol.* **189**, 1464–1467 (2007)
59. Maisey H.C., Quach D., Hensler M.E., Liu G.Y., Gallo R.L., Nizet V., Doran K.S.: A group B streptococcal pilus protein promotes phagocyte resistance and systemic virulence. *FASEB J.* **22**, 1715–1724 (2008)
60. Manning S.D., Neighbors K., Tallman P.A., Gillespie B., Marrs C.F., Borchardt S.M., Baker C.J., Pearlman M.D., Foxman B.: Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 380–388 (2004)
61. Matsubara K., Yamamoto G.: Invasive group B streptococcal infections in a tertiary care hospital between 1998 and 2007 in Japan. *Int. J. Infect. Dis.* **13**, 679–684 (2009)
62. Mavengwa R.T., Maeland J.A., Moyo S.R.: Putative novel surface-exposed *Streptococcus agalactiae* protein frequently expressed by the group B *Streptococcus* from Zimbabwe. *Clin. Vaccine Immunol.* **16**, 1302–1308 (2009)
63. Murayama S.Y., Seki C., Sakata H., Sunaoshi K., Nakayama E., Sunakawa K., Ubukata K.; Invasive Streptococcal Disease Working Group: Capsular type and antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from patients, ranging from newborns to the elderly, with invasive infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2650–2653 (2009)
64. Nagano N., Nagano Y., Kimura K., Tamai K., Yanagisawa H., Arakawa Y.: Genetic heterogeneity in *pbp* genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 4258–4267 (2008)
65. Panda B., Iruretagoyena I., Stiller R., Panda A.: Antibiotic resistance and penicillin tolerance in ano-vaginal group B streptococci. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* **22**, 111–114 (2009)
66. Peláez L.M., Gelber S.E., Fox N.S., Chasen S.T.: Inappropriate use of vancomycin for preventing perinatal group B streptococcal (GBS) disease in laboring patients. *J. Perinat. Med.* **37**, 487–489 (2009)
67. Persson E., Berg S., Bergseng H., Bergh K., Valsö-Lyng R., Trollfors B.: Antimicrobial susceptibility of invasive group B streptococcal isolates from south-west Sweden 1988–2001. *Scand. J. Infect. Dis.* **40**, 308–313 (2008)
68. Persson E., Berg S., Bevanger L., Bergh K., Valsö-Lyng R., Trollfors B.: Characterisation of invasive group B streptococci based on investigation of surface proteins and genes encoding surface proteins. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**, 66–73 (2008)
69. Pettersson K.S.: Perinatal infection with group B streptococci. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* **12**, 193–197 (2007)
70. Phares C.R., Lynfield R., Farley M.M., Mohle-Boetani J., Harrison L.H., Petit S., Craig A.S., Schaffner W., Schrag S.J.: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA*, **299**, 2056–2065 (2008)
71. Picard F.J., Bergeron M.G.: Laboratory detection of group B *Streptococcus* for prevention of perinatal disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **23**, 665–671 (2004)
72. Popovic J., Grujic Z., Sabo A.: Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J. Clin. Pharm. Ther.* **32**, 595–602 (2007)
73. Pritchard D.G., Trent J.O., Li X., Zhang P., Egan M.L., Baker J.R.: Characterization of the active site of group B streptococcal hyaluronan lyase. *Proteins*, **40**, 126–134 (2000)
74. Ramaswamy S.V., Ferrieri P., Flores A.E., Paoletti L.C.: Molecular characterization of nontypeable group B *Streptococcus*. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 2398–2403 (2006)
75. Regan J.A., Klebanoff M.A., Nugent R.P., Eschenbach D.A., Blackwelder W.C., Lou Y., Gibbs R.S., Rettig P.J., Martin D.H., Edelman R.: Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174**, 1354–1360 (1996)
76. Sader H.S., Streit J.M., Fritsche T.R., Jones R.N.: Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002–2004). *Clin. Microbiol. Infect.* **12**, 844–852 (2006)
77. Sadowy E., Matynia B., Hryniewicz W.: Population structure, virulence factors and resistance determinants of invasive, non-invasive and colonizing *Streptococcus agalactiae* in Poland. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 1907–1914 (2010)
78. Schoening T.E., Wagner J., Arvand M.: Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among *Streptococcus agalactiae* isolates in Germany. *Clin. Microbiol. Infect.* **11**, 579–582 (2005)
79. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.* **51**, 1–22 (2002)
80. Sendi P., Johansson L., Norrby-Teglund A.: Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults: a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection*, **36**, 100–111 (2008)
81. Seoud M., Nassar A.H., Zalloua P., Boghossian N., Ezeddine J., Melki I., Araj G., Nacouzi G., Sanyoura M., Yunis K.: Prenatal and neonatal Group B *Streptococcus* screening and serotyping in Lebanon: incidence and implications. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **89**, 399–403 (2010)
82. Shabayek S.A., Abdalla S.M., Abouzeid M.H.: Vaginal carriage and antibiotic susceptibility profile of group B *Streptococcus* during late pregnancy in Ismailia, Egypt. *J. Infect. Public Health* **2**, 86–90 (2009)

83. Skoff T.H., Farley M.M., Petit S., Craig A.S., Schaffner W., Gershman K., Harrison L.H., Lynfield R., Schrag S.J.: Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007. *CID*, **49**, 85–92 (2009)
84. Slotved H.C., Kong F., Lambertsen L., Sauer S., Gilbert G.L.: Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 2929–2936 (2007)
85. Spellerberg B.: Pathogenesis of neonatal *Streptococcus agalactiae* infections. *Microbes Infect.* **14**, 1733–1742 (2000)
86. Stapleton R.D., Kahn J.M., Evans L.E., Critchlow C.W., Gardella C.M.: Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet. Gynecol.* **106**, 1246–1252 (2005)
87. Strus M., Pawlik D., Brzychczy-Włoch M., Gosiewski T., Rytlewski K., Lauterbach R., Heczko P.B.: Group B *Streptococcus* colonization of pregnant women and their children observed on obstetric and neonatal wards of the University Hospital in Krakow, Poland. *J. Med. Microbiol.* **58**, 228–233 (2009)
88. Turrentine M. A., Ramirez M. M.: Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **112**, 259–264 (2008)
89. Valkenburg-van den Berg A.W., Sprij A.J., Dekker F.W., Dörr P.J., Kanhai H.H.: Association between colonization with Group B *Streptococcus* and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **88**, 958–967 (2009)
90. Valkenburg-van den Berg A.W., Houtman-Roelofsen R.L., Oostvogel P.M., Dekker F.W., Dörr P.J., Sprij A.J.: Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol. Obstet. Invest.* **69**, 174–183 (2010)
91. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J., Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* **59**, 1–36 (2010)
92. Wald E.R., Bergman I., Taylor H.G., Chiponis D., Porter C., Kubek K.: Long-term outcome of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*, **77**, 217–221 (1986)
93. Wilk K., Sikora J., Bakon I., Kossowski P., Szymańska-Toczek Z., Szkodny E., Włoch S.: Significance of group B *Streptococcus* (GBS) infections in parturient women. *Ginekol. Pol.* **74**, 463–467 (2003)
94. Xue G., Yu L., Li S., Shen X.: Intranasal immunization with GBS surface protein *Sip* and *ScpB* induces specific mucosal and systemic immune responses in mice. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **58**, 202–210 (2010)