

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА РАНО ПОЈАВЕНА ГРУПА Б СТРЕПТОКОКНА БОЛЕСТ (РПГБСБ) ВО НЕОНАТОЛОГИЈАТА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на рано појавена група Б стрептококна болест (РПГБСБ) во неонатологијата.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување на рано појавената група Б стрептококна болест (РПГБСБ) во неонатологијата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување на рано појавена група Б стрептококна болест (РПГБСБ) во неонатологија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на рано појавената група Б стрептококна болест (РПГБСБ) кај новородено дете („Службен весник на Република Македонија“ бр. 168/10).

Член 5

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07- 5215/2
07 ноември 2012 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

РАНО ПОЈАВЕНА ГРУПА Б СТРЕПТОКОКНА БОЛЕСТ (РПГБСБ)¹

- Вовед
- Зачестеност
- Ризик-фактори
- Клинички карактеристики
- Дијагноза
- Терапија
- Препораки за скрининг
- Поврзани извори
- Референци

ВОВЕД

- Перинатална инфекција со група Б стрептокок (ГБС) насекаде во светот е здравствен јавен проблем (1,2)
- Тоа е најчестиот инфективен патоген организам кој ги зафаќа новородените деца, варирајќи во зачестеноста меѓу 1 и 4 на 1000 живородени деца, за најсериозната форма, рано појавената инфекција (<48 часа).(1,2)
- Морталитетот варира помеѓу 6% и 15%, а морбидитетот е сериозен за мајката и за детето (1,2)
- Пренесувањето е вертикално и се појавува пред или за време на раѓањето, а >70% од новородените деца со рана појава на инфекцијата се бактеремични на раѓањето (3)
- Брз, точен, лесно применлив тест за пронаоѓање на носители во раната фаза на раѓањето, сè уште не е достапен (4)
- Мајчиното носителство варира помеѓу 10% и 40% резултирајќи со 50 до 70% колонизирани новородени деца и 1 до 2% болни (1,2)
- Отсуството на ГБС специфични имуноглобулини кај мајката и новороденото дете е еден од најзначајните ризик-фактори (5,6)
- Сè до создавањето на сигурна, имуногена вакцина, превенцијата со интрапартална хемопрофилакса треба да биде применувана кај мајки со ризик. Оваа практика е оправдана со добиените докази кои ја потврдуваат ефикасноста, безбедноста и исплатливоста на постапката. Доказите се презентирани подолу.
- Ревизијата во јавните болници во Викторија во 1997 и 1998 година покажала дека 97% од болниците идентификуваат и лекуваат бремени жени со ризик за РПГБСБ (7), а испитувањето на АСОГ соработниците во САД го потврдиле во >95% истото (8).
- Исходот од постапката во Royal Prince Alfred Hospital (RPAH) е опишан подолу. Универзален скрининг и третман на носителствата при породувањето, при што интервенцијата ќе превенира поголем број на случаи отколку што е постојниот ризик од интервенцијата при породувањето (9,10)

¹ Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

- Со воведување на постапката во 1988 година во Кралската болница во Сиднеј (Royal Prince Alfred Hospital-RПАН), процентот на РПГБСБ се намалил од 1,4 на 0,2/1000.
- Сукцесивните испитувања ги покажуваат следниве ниски проценти
- 5 години, од 1988 до 1993 година изнесувало 0,37 на 1000 живородени деца(11)
- 8 години, од 1988 до 1996 година изнесувало 0,20 на 1000 живородени деца(12)
- 5 години, од 1996 до 2001 година изнесувало 0,26 на 1000 живородени деца(необјавен труд).

ЗАЧЕСТЕНОСТ НА РПГБСБ

Проценките за РПГБСБ, пред широко распространување на постапката за нејзино превенирање, се движеле помеѓу 1 и 4/1000 живородени деца во Австралија, (11,13,14,15), САД (16,17,18,19) и Западна Европа (20,21). Лимитираните известувања од Велика Британија укажуваат на пониска зачестеност од 0,3 до 1/1000 живородени деца (22,23,23,25), иако неодамнешните податоци презентираат проценти слични на тие во САД (26,27,28,29,30).

Неодамна собраните јавно-здравствени информации информираат за најсоодветната практика во Велика Британија (31), а во Европа има дебата за постигнување на консензус (32). По интрапарталната хемопрофилакса, зачестеноста е намалена на 0,5 и 0,6/1000 живородени деца во Австралија (33) и САД (33,34). При висока комплијанса (>90%) графиконите за одделенијата во Австралија (12) и САД (36) се 0,2 и 0,14/1000.

Доцна појавената болест се појавува со зачестеност од 0,5/1000 и е лимитирана на првите 3 месеци од животот.

РИЗИК-ФАКТОРИ

Мајчино носителство

Гениталните и гастроинтестиналните патишта на мајката се основни извори на ГБС од каде настанува инфекција кај мајката и новороденото дете. Вагинална колонизација настанува кај околу 20% од жените во репродуктивната возраст, со опсег од 10 до 40%, при што од 50 до 75% од нивните новородени деца постануваат колонизирани, но само кај околу 2% се појавува РПГБСБ (37,38). Во РПАН носителството се движи од 12 до 15% при земање на низок вагинален брис од неселектирана популација.

Фактори кои ја зголемуваат преваленцијата на мајчиното носителство вклучуваат, бременост <20 години возраст, <4 бремености, етничка припадност, што сè е одраз на социоекономскиот статус и сексуалната активност. Меѓутоа, сексуалниот однос не е главниот начин на пренесување кај луѓето (38). Доказите укажуваат дека гастроинтестиналниот систем е главниот резервоар на ГБС носителството. Микроорганизмите се изолираат многу почесто од ректум, потоа гениталии и тоа од надворешните повеќе отколку од внатрешните гениталии (заради тоа низок, а не висок вагинален брис ± брис од анус ќе даде најдобар резултат). Слично на другите ентеробактерии, ГБС иако осетлив на пеницилин, е отпорен на пеницилинска терапија кај вагинално носителство. Жените може да бидат постојани вагинални носители на ГБС, или почесто, транзиторни или интермитентни носители.

Процентот на носителството ќе зависи од:

- Местото од каде е примерокот (само вагина или вагина и аноректална регија).
- Точното место од каде е примерокот (ниско вагинално/вулва или високо вагинално/цервикс).
- Бројот на постапки на земање на примерок во текот на бременоста кај секоја жена (39).
- Користење на високо-обогатени техники.

Земање од две места, ниско вагинално и аноректално, во 28 недела и засадување на виско селективни подлоги, за да се инхибираат компететивните организми, овозможува предвидување на интрапартално носителство со >90% точност (39).

Најспецифична и сензитивна постапка за откривање на новородено дете со ризик од РПГБСБ е правење на вагинална култура од мајката во моментот на породувањето. Овој тест идентификува <15% од сите породувања, од кои само кај 2% има неонатална инфекција, сепак, опфаќајќи >97% од сите новородени деца со болест (40). Venitz и останати (40) ги класификуват ризик-факторите во 2 групи:

1. Ризик-фактори со висок процент на зафаќање, >50/1000 живородени, но релативно ретки

- Предвремено прскање на околуплодовите обвивки (ПРОМ) кај ГБС колонизирани мајки.
- Клинички хориоамнионитис.
- Близнаци со РПГБСБ.
- ГБС бактериурија за време на актуелната бременост.
- Братче со РПГБСБ.

2. Ризик-фактори со низок процент на зафаќање, 10-25/1000, но со поголема превалентност

- Лесна (10/1000) или тешка (24/1000) ГБС вагинална култура при породување
- Родилна тежина <2500 грама (16/1000)
- Прематурност <37 недела (10/1000), со градација за: <28 недела (45/1000), 28-30 (21/1000), 32-33 (10/1000), 34-36 (5/1000)
- Пролонгирано прскање на обвивки >18 часа (12/1000)(ПРОМ)
- Интрапартална треска >37,50Ц (10/1000)
- Еден или повеќе од следниве: интрапартална треска, ПРОМ или недоносеност (12/1000)
- Интрапартална треска или ПРОМ кај терминско новородено дете (14/1000)
- Позитивна ректовагинална култура за ГБС на 28 недела (9/1000)
- Позитивна ректовагинална култура за ГБС на 36 недела (9/1000)

КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фетална и неонатална инфекција

Асцедентните инфекции, со појава на инфекција на амнионската течност и инфекција на плодот најчесто за време на породувањето, понекогаш при интактни обвивки (41), може да води кон мртвороденост, но најчесто резултира со асимптоматско новородено на раѓањето. Двете, раната фетална смртност, тежина <500 грама (42,43), и доцната смртност се документирани но зачестеноста не е позната

Се проценува дека на РПГБСБ се должат до 80% од случаите на неонатална сепса, вообичаено презентирани со респираторен дистрес (стенкање, тахипнеа, цијаноза, интеркостален тираж, апнеа) или со неспецифични знаци за сепса, како тахикардија (срцева фреквенција >160/мин.) и хипотензија (среден притисок <30 mmHg) (44). Менингитис се појавува во 6 до 15% (15,18,19,45) со проценки за можност од долгорочни невролошки секвели во 15 до 30% од преживеаните (45). Смртноста е во иреверзибилен сооднос со родилната тежина (37,46,47).

Доцна појавена ГБС инфекција е помалку фулминантна и најчесто присутна во првиот месец со менингит, бактеремија или двете, со секвели во околу 20% (37). Перинатална и нозокомијална трансмисија на ГБС на новороденото е документирана.

Инфекција кај мајката

ГБС бактериурија е вообичаено асимптоматска и затоа се открива со скрининг на урината од бремената жена во првиот триместер. Перипартално инфекцијата кај мајката вообичаено се манифестира како температура $>37^{\circ}\text{C}$, секундарно на хориомнионит, ендометрит или постоперативна инфекција на раната после царски рез. Независните ризик-фактори за клинички хориоамнионит вклучуваат: ГБС колонизација, прскање на обвивки >6 часа, внатрешен фетален мониторинг >12 часа и бројот на вагинални прегледи (48). Евалуацијата вклучува: физикален преглед, диференцијален број на леукоцити, боење по грам и култура од брисеви од долен дел на вагината и цервиксот и по можност култури од амнионска течност, крв и урина.

ДИЈАГНОЗА

Брзата дијагноза на болеста со клинички и лабораториски методи е тешка. Клиничката историја и испитувања на мајката и на новороденото дете може да укажуваат на ризик од сепса, но не се дијагностички (44,49). Ниту лабораториските иследувања ниту рендгенографијата на белите дробови не обезбедуваат брза и точна дијагноза на ГБС сепса. Водењето треба да се базира на мајчините и неонаталните ризик-фактори и проценката на новороденото дете.

Ртг на белите дробови, можеби неспецифично, одговара на пневмонија, а не може да се одвои од РДС (18). Дисфункција на сурфактантот е докажана при РПГБСБ (50,51) и треба да биде третирана со давање на сурфактант (52).

Хемокултурата може да биде негативна до 50% од случаите со пневмонија (53), по интрапарталната апликација на антибиотик (54). Лажно позитивни хемокултури се можни, И тоа е вообичаено од колонизирано новороденче, а може да го објасни асимптоматското новородено со позитивна хемокултура. Дополнителното ограничување е одложеното растење на бактериите, 96% од бактериите се идентификуваат за 48 часа, а 98% по 72 часа инкубација (55).

Култура од цереброспинална течност (ликвор). Лумбалната пункција е ограничена кај новородени деца со позитивна хемокултура, абнормални невролошки знаци, ГБС бактериски антиген во урината, кај новороденото дете со симптоми изложено на интрапартални антибиотици или суспектна доцна појавена ГБС болест.

Уринарен латекс партикли аглутиниращки (ЛПА) тест за ГБС антиген е корисен особено доколку интрапарталните антибиотици го инхибирале растот на бактериите од хемокултурата. Најголем број од новородените деца испуштаат урина во првите 24 часа од раѓањето. Лажно позитивни резултати на уринарниот ЛПА тест може случајно да има заради вкрстено-реагирачки антигени, но најчесто настануваат заради контаминација на урината од силно колонизираното новородено дете (49). Уринарниот ЛПА тест има докажана сензитивност од 88 до 100% и специфичност од 81 до 100% за откриена инфекција, според дефиницијата со позитивна хемокултура. Алтернативно, ако едно новородено дете со симптоми и колонизирано со ГБС се земе како златен стандард за РПГБСБ, тогаш се наоѓа сензитивност од 88%, специфичност 98%, позитивна предиктивна вредност од 79% и негативна предиктивна вредност од 99% (49). Тогаш, негативниот тест сигурно ја исклучува ГБС болеста.

Хематолошки тестови, особено вкупниот и диференцијален број на бели крвни зрнца и тестовите за реактантни во акутната фаза, како Ц-реактивниот протеин (ЦРП), се дополнителни, но и несовршени скрининг-тестови за сепсата. Вредностите на леукоцитите, земени во скоринг системите за предвидување на сепсата, како Monge и Rodwell скорот направени на возраст од 12 до 24 часа, можат да предвидат РПГБСБ со 100% сензитивност (44). Интерпретацијата на вредностите на ЦРП, кои се синтетизираат во црниот дроб од 6 до 24

часа после инфламаторниот стимул, најверодостен е по серија на тестирања. Неинфицирано новородено дете има нормални вредности на ЦРП, општо <0,8-1 mg/dl (54,56).

Површински брисеви. Брисот од увото е најсензитивен од површинските кожни брисеви, за откривање на колонизацијата

Цитокините од папче, како интерлеукин 6 (ИЛ-6), може да сугерираат рано појавена инфекција иако микроорганизмот не може да биде откриен (57).

ТЕРАПИЈА

1. Антибиотска терапија

Интрапартално дадени пеницилин или ампицилин е најшироко употребуваната терапија во контролираните клинички студии за хемопрофилакса (3,46,58,59,60,61).

- Пеницилинот е лек на избор, бидејќи нема докажана резистенција на ГБС и најмалку е можно да предизвика селекција на резистентни видови. Гентамицинот се додава доколку има клиничка суспектност за хориоамнионит. Алтернативно ампицилинот ја поминува плацентата многу побрзо отколку пеницилинот и достигнува повисоки концентрации во феталниот дел. Бактерицидни нивоа се докажуваат веќе за 5 минути од апликацијата (62).
- Клиндамицин и еритромицин се сугерираат како алтернатива ако има убедлива историја за пеницилинска алергија (63). Меѓутоа, неодамна во САД е реферирана резистенција на клиндамицин (6,9%) и на еритромицин (20,2%) (64). Цефалоспорините, како цефалотинот, тогаш се препорачлива алтернатива.
- Пеницилин или ампицилин заедно со гентамицин најчесто се користат за претпоставена или докажана сепса од ГБС. Овој режим се базира на доказите дека ГБС обично се осетливи на пеницилините, но убивањето на бактеријата е овозможено од аминокликозидите, барем *in vitro* (65).
- Асимптоматски новороденчиња, родени по интрапартална хемопрофилакса на ГБС колонизирана мајка во термин или блиску до него (>34 недели), немаат потреба од постнатална антибиотска терапија, табела 1. Колку новороденото дете е понезрело недоносено, толку се помали можностите за пасивна имунизација со ИГГ специфични ГБС антители (66). Затоа, таквите новородени деца бараат проценка дали емпириски третман со антибиотици треба да биде отпочнат додека се чека на резултатот од лабораторијата. Антибиотиците треба да бидат прекинати по 48 до 72 часа, доколку сите култури и тестови се негативни, а новороденото е асимптоматско, со што се превенира развитокот на бактериска резистенција.

2. Биохемиски и имунолошки пристапи кон терапијата

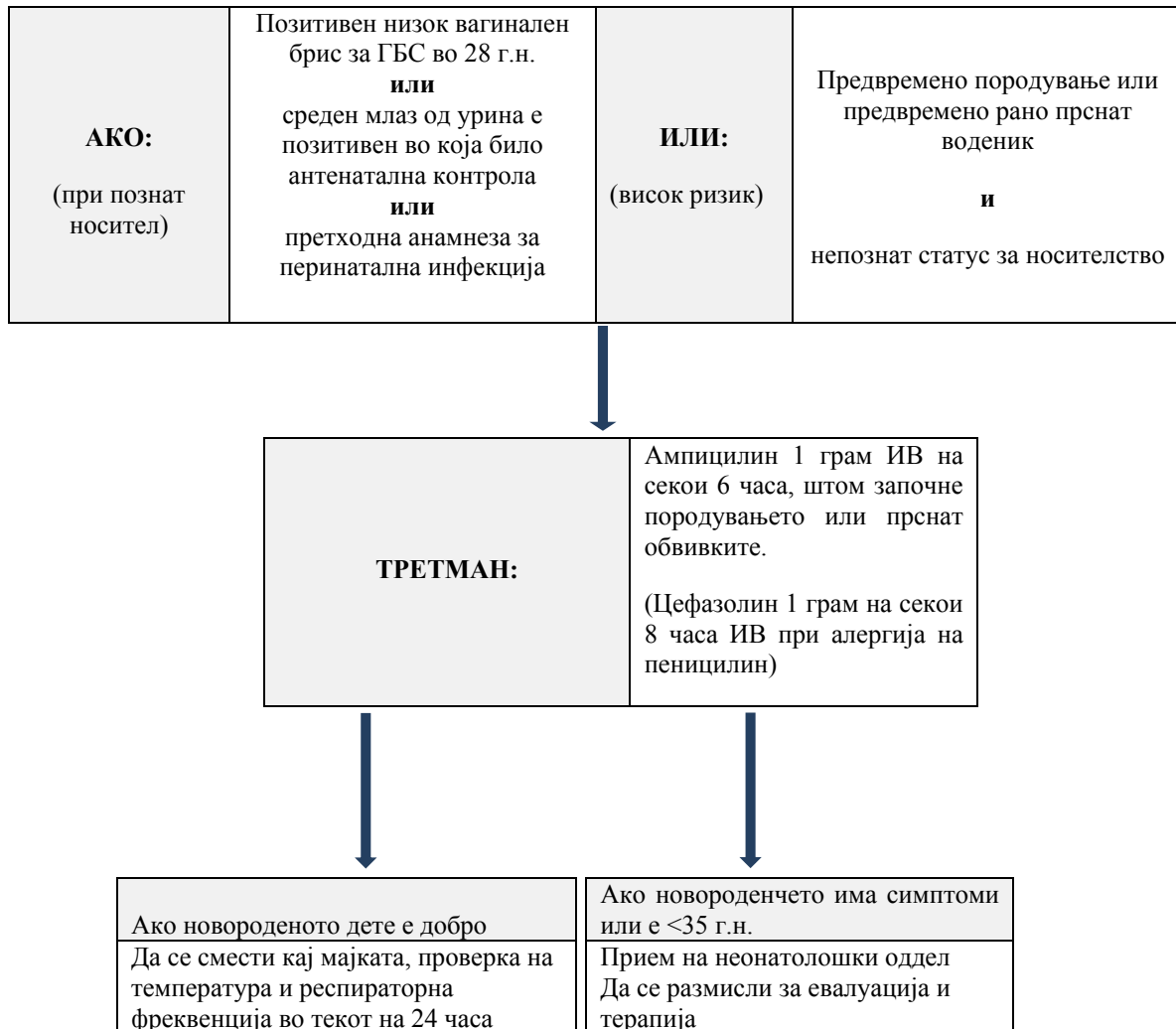
Морталитетот асоциран со РПГБСБ е заради септичкиот шок. Клиничките знаци се слични на грам-негативна ендотоксемија. Патогенезата вклучува: оштетување од бактеремијата, клеточна инвазија со живи бактерии како и со клеточно ослободени ГБС антигени и секвестрација од неутрофили во белодробното (67). Инфузијата од ГБС кај јагниња предизвикува одговор во раната фаза, во текот на првиот час, карактеризиран со пулмонална хипертонија и нарушување на белодробните механизми, следено по 2 до 4 часа подоцна со доказ за зголемена ендотелијална васкуларна пропустливост- како одговор во доцната фаза (68).

Селективна имунотерапија со ГБС специфични антители и селективна цитокинска терапија со рекомбинантен, хуман гранулоцитно колони-стимулирачки фактор (рх Г-ЦСФ) или тумор некротизирачки фактор алфа, нуди потенцијал за во иднина, доколку се појави непревенирана инфекција. Ефикасноста и безбедноста на која било од овие постапки треба да се евалуира во

големи рандомизирани контролирани студии. Нивната примена би можела да има најголема вредност како дополнителна терапија, особено кај недоносени деца <35 гестациски недели, каде бенефитот од активна матернална имунизација и трансплацентарниот трансфер е лимитиран и има ослабната фагоцитоза и оспонизација против група Б стрептококи.

ПРЕПОРАКИ ЗА УНИВЕРЗАЛЕН СКРИНИНГ И ИНТРАПАРТАЛНА ХЕМОПРОФИЛАКСА НА ГБС НОСИТЕЛИ И НА НИВНИТЕ НОВОРОДЕНИ ДЕЦА

Табела бр. 1. Препораки



.Адаптирано: Jeffers and McIntosh (14)

Превенција

Стекнувањето на ГБС најчесто настанува за време на породувањето, при што до две третини од новородените деца се бактеремични на раѓањето (40,70,71,72). Ова го лимитира терапискиот пристап. Болеста е веќе воспоставена и морбидитетот а понекогаш и смртта се неизбежни, дури и при соодветен третман. Повеќе е потребна превенцијата отколку терапијата, дали со хемопротифилакса или имунопротифилакса.

Превентивните стратегии се фокусираат или на прекинување на вертикалната трансмисија од мајка на бебе со интрапартална хемопротифилакса или целејќи на најважниот ризикофактор

(отсуството на тип специфичните мајчини ИгГ антитела на ГБС капсуларниот антиген) со активна имунизација на мајката и пасивен трансплацентарен трансфер на фетусот-имунопрофилактика.

Хемофилактика

Три пристапи се најразлично евалуирани:

- *Ерадикација на матернална ГБС колонизација.* Орални антибиотици за третман на колонизирани мајки за време на бременоста и на нивниот партнер се покажало неуспешно. Реконизација се појавила до моментот на породување кај 60% од случаите.
- *Третман на сите или на високоризичните новородени деца.* Единствената рандомизирана контролирана студија која ја евалуира терапијата со интрамускуларно давање на пеницилин кај високоризични новородени деца (<2000 грама), покажала дека РПГБСБ и морталитетот не биле ниту превенирани ниту редуцирани. Резултатите повеќе ја засилуваат потребата од интрапартална профилактика, бидејќи 21 од 24 новородени деца со ГБС болест имале позитивна хемокултура на раѓањето.
- *Интрапартално антибиотици за редукција на вертикалната трансмисија*

Неонатална колонизација. Интрапартална апликација на ампицилин или пеницилин на ГБС колонизирани мајки е ефикасна во прекинувањето на вертикалната трансмисија на ГБС од мајката на детето (3,46,58,59,60). Епидемиолошките известувања едногласно ја поткрепуваат оваа опсервација (73,74,75). Прегледот на студии од Smaill (73) покажува дека ефектот е голем, помеѓу 80 и 90% од новородените деца се без ГБС колонизација по третманот на мајката (обединет ОР и 95% ЦИ, 0,10 и 0,07-0,14). Овој недвосмислен наод би предвидел редукција во РПГБСБ, од откритието на Dillon за отсуство на инфекција кај 10967 новородени деца доколку немало доказ за колонизација. Ова било одредено по правење на култура во селективен медиум земена од четири места на раѓањето (47) и е во согласност со патогенезата на инфекцијата стекната in utero.

Неонатална инфекција. Авторите на неколку рандомизирани контролирани студии покажале редукција на РПГБСБ кај тешко и лесно колонизирани мајки и кај високо и ниско ризични новородени деца по интрапарталната хемофилактика (46,59,60,61). Меѓутоа, авторите не се согласни дека тоа се убедливи докази за значајна редукција на РПГБСБ (73,74,75). Ефектите на доцна појавена ГБС болест не се евалуирани.

Smaill (73) вклучува 4 студии кои одговараат на влезните критериуми за анализа на инфекција (46,59,60,61). Студијата покажува значителна редукција на РПГБСБ, со групен ОР 0.17 и 95% CI од 0.07 до 0.39 и покрај коментарот дека рандомизирањето на пациентите и на набљудувачот не е соодветно, слепо, исходот на варијаблите, особено на колонизацијата и сепсата се недвосмислени.

Allen, Navas и King (74) од испитувањето и метаанализите на контролираните и кохорните студии (46,59,60,61,76,77), заклучуваат дека имало бенефитен ефект од интрапарталната пеницилинска профилактика, со групен ОР од 0,03 (95% CI 0,0013 до 0,17), укажувајќи речиси на 30 пати поголема општа редукција на инциденцијата на РПГБСБ.

Ohlsson и Myhr (75) сугерираат дека слабата методологија на рандомизирана контролирана студија ја лимитира метаанализата на студиите. Тие заклучуваат дека ниту една од четирите прифатливи студии (46,58,60,61) немале поодделна соодветна моќ да покажат статистички значајни разлики, иако имало тренд кон намалување на раните неонатални инфекции.

Австралија и САД заклучуваат дека интрапарталната антимицробна профилактика е ефикасна (ГБС колонизација, со или без ризик-фактори) и имаат пишан дефиниран водич што

покажува дека штеди средства, давајќи ги основните насоки 2,78. Во Велика Британија и Европа сè уште не е постигнат консензус (31,32).

Откривање на носители. Сè уште постојат контроверзи околу оптималниот тајминг и методите за откривање на колонизација кај мајката

- Идеално, тоа би требало да биде на почетокот на породувањето, со брз тест постојано достапен во текот на 24 часа, кој не е скап и е точен. Ова имплицира мајчино прифаќање и презентирање на почетокот од породувањето
- Во овој момент, брзите тестови ги откриваат тешките, но не и лесните колонизации, бараат лабораториска експертиза што ја ограничува достапноста и го прави недоволно брз (4,37,79).
- Неодамнешната студија за PCR детекцијата на ГБС, за 30 до 45 минути, кај 112 бремени жени е охрабрувачка. Предиктивните вредности, споредени со конвенционалните култури, се со: сензитивност 97%, специфичност 100% и позитивна и негативна предвидувачка вредност од 100%.
- Со намалување на времето помеѓу скринингот и породувањето, предиктивната вредност на културите за ГБС се зголемува но се намалува бројот на високоризични, прематурни фетуси кои се откриваат.
- Така сега, антенаталниот скрининг со земање на брис од долен дел на вагина и аноректална регија и засаден на селективен медиум, се препорачува од авторите во 26 до 28 недели, 32 недели и 35 до 36 недели на гестацијата (46,63,79). Ако културата е направена на 26 до 28 недели, помеѓу 60 и 75% од жените со позитивен брис сè уште ќе бидат колонизирани при породувањето (79,81,81), а помеѓу 0 и 13% (79,81,81) од тие со негативна култура ќе бидат колонизирани до терминот. Во RPAH-Сиднеј мајките се скринираат на 28 недели. Во САД скринингот се прави од 35 до 37 недели (83).

Универзална или селективна профилакса

- Универзална профилакса вклучува земање на брисева на сите бремени жени во дефинирано време и третман на позитивните носители на ГБС во моментот на породувањето.
- Селективна профилакса е лимитирана на носителите мајки со ризик-фактори кои го зголемуваат ризикот од болест или смртен исход на нивното новородено дете или мајки само со ризик-фактори, односно:
Породување пред 37 недели на гестација
Пролонгирано прскање на обвивки за >12 или >18 часа
Интрапартална треска од >37,5 или >38°C

Во некои студии, помеѓу 23 и 70% од инфицираните новородени деца немале такви ризик-фактори (11,37,61,84). Одбивањето на профилаксата од познати носители може да наметне етички и медико-легални потешкотии (11,84,85), особено ако ризикот за рана инфекција е значително повисок отколку кај неносителите (86). Овој пристап ќе зафати <50% термински новородени деца кои сочинуваат 75% од РПГБСБ

Како додаток, бенефитот кај мајките од неселективниот пристап е во тоа што постпарталниот фебрилен морбидитет кај лекуваните мајки е значително намален од 21% на 8%, исто како и клиничкиот хориоамнионитис (интра амнионска инфекција) проценет на 2,9% и постпарталниот ендометритис проценет на 2,0%, заедно кај ГБС колонизирани 87, кои, исто така, се сигнификантно редуцирани (88). Редукцијата е слична на онаа постигната со антибиотска профилакса на царски рез за превенција на инфекција на рана, за што постои и консензус. Во Австралија, бројот на мајки експонирани на антибиотици за профилакса на инфекција на рана при царски рез и за универзална хемопрофилакса за ГБС носителство е сличен и изнесува околу 15 до 20%.

Основни последици на неселективниот пристап може да биде ризик од

- сериозни реакции на ампицилин или пеницилин

- бактериска резистенција
- трошоци

Бидејќи само 1 до 2% од новородените деца од мајките носители на ГБС се инфицирани (37). Во општата популација вистинската зачестеност на пеницилин индицираната аналифилакса за време на бременоста е непозната. Во секојдневната практика најважна постапка за безбедност е соодветната мината историја на мајката и ако е значајна примената на алтернативен антибиотик (63). Во практиката, во Австралија, ниту сериозните несакани ефекти (11,46,84), ниту селекцијата на резистентна бактериска флора кај третираните новородени деца претставувал сериозен проблем (90,91). Во 2002 година, во САД, Stoll и останатите, реферираат заедничко зголемување на резистенцијата и зголемување на стапката на рано појавена *E.coli* инфекција (97).

При спроведувањето на антепарталниот скрининг и неселективната интрапартална хемопрофилакса за ГБС, пресметаниот ризик од терапијата-анафилаксата е далеку помал отколку не лекувањето, што може да биде причина за смрт или за сериозен неонатален морбидитет и матернален морбидитет предизвикани од ГБС (11).

Како заклучок

- Пристапот на универзален скрининг и селективна интрапартална хемопрофилакса е многу поефикасно отколку стратегијата базирана само на третманот на ризик-факторите
- Извествувањата за исходот на 36342 живородени деца (1988-1996) покажуваат редуција во РПГБСБ од 1,4 на <0,2/1000 живородени деца (12), базирано на земен вагинален брис (без аноректален) и употребена неселективна култура. Наредната 5-годишна ревизија, 1997-2001 година, покажува, исто така, ниска стапка на РПГБСБ од 0,26/1000 живородени деца.
- Овој пристап може да биде изменет при постоење на соодветен брз тест применуван за време на породувањето, за проценка на потребата од хемопрофилакса и/или имунопрофилакса.

Имунопрофилакса

- Имунизацијата нуди најефикасен начин за превенција на ГБС инфекцијата, за рано и доцна појавената ГБС болест заедно, матерналната перипартална инфекција и ГБС болест кај возрасен.
- Пресметано, 90% од ГБС инфекцијата кај новороденото дете е потенцијално превентивна со вакцинацијата (92).
- Релативната важност на вакцинацијата може да се види од компаративната сигнификантност на појавата на ГБС и *Neisseria meningitidis* група Б. Во Австралија, биле откриени 500 случаи на бактериемија годишно само од РПГБСБ, споредено со 700 случаи (0-5 годишно) со *H. influenzae*, за која има ефикасна вакцина.
- Неонаталната заштита е зголемена со трансплацентарното поминување на антитела и можеби со зголемување на антителата од мајчиното млеко (93), кои потенцијално би го заштитиле новороденото од ГИТ колонизација и инвазивна болест (94). Осетливоста на инфекцијата корелира со ниското ниво на опсонизирачко активни антитела 5, заради дефицит кај мајката или заради тоа што новороденото е родено предвреме (<35 недели), пред големиот трансплацентарен премин на ИгГ антитела (66).
- Boser и останатите (95) приложуваат докази дека значителниот пад на ГБС инфекцијата по 3-4 месеци е заради стекнувањето на ИгМ специфични антитела до 3-месечна возраст. Овие антитела се незабележителни на раѓањето. И двата, ИгМ и ИгГ се функционално споредувани во *in vitro* студии на опсонофагоцитоза на ГБС (96).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Интрапарталната хемопрофилакса ја редуцира колонизацијата на новородените деца со ГБС (ннд-1)
- Итрапарталната хемопрофилакса ја редуцира РПГБСБ (ннд-1)
- Интрапарталната хемопрофилакса го редуцира морбидитетот со фебрилност кај мајката(ннд-2)
- Скрининг за матернален ГБС на 26 гестациски недели ќе резултира со ~30% жени негативни на ГБС во терминот и ~6% жени ќе стекнат ГБС до терминот (ннд-3)
- Вагинален и ректален брис во комбинација, култивирани на селективен медиум, ќе обезбедат максимално прикажување на ГБС колонизацијата (ннд-3)
- РПГБСБ се карактеризира со 95% зачестеност на позитивни култури и клинички знаци на инфекција во првите 24 часа (ннд-3)
- Новородено дете со 35 недели гестација или повеќе, асимптоматско, од мајка носител соодветно третирана, нема потреба од терапија (ннд-3)
- Новородено дете од мајка носител која не е соодветно третирана во текот на породувањето, бара евалуација на клинички знаци и третман со пеницилин и гентамицин венозно сè додека не се добијат негативни култури (48 часа), а детето останува клинички добро (ннд-3)
- Мајките носители треба да бидат информирани, да им се даде пишано објаснување и да им се советува да бидат хоспитализирани заради третман со интравенозни антибиотици при отпочнување на породувањето или прскање на плодовите обвивки (ннд-5)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Jeffery, H., Perinatal group B streptococcal infection: a significant public health problem. *Seminars in Neonatology*, 1996. 1: p. 77-89.
2. Schuchat, A., C. Whitney, and K. Zangwill, Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective, in *MMWR*. 1996.
3. Boyer, K.M., C.A. Gudzala, and P.D. Kelly, Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Disease*, 1983. 148: p. 810-16.
4. Gotoff, S., Chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease in 1999. *Current Opinion in Pediatrics*, 2000. 2000(12): p. 105-110.
5. Baker, C.J. and D.L. Kasper, Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *NEJM*, 1976. 294: p. 753-6.
6. Campbell, J., et al., Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 2000. 96(498-503).
7. Connellan, M. and E. Wallace, Prevention of perinatal group B streptococcal disease: screening practice in public hospital in Victoria. *Medical Journal of Australia*, 2000. 172: p. 317-320.
8. Watt, J., et al., Group B streptococcal disease prevention practices of Obstetrician-Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*, 2001. 98(1): p. 7-13.
9. Schrag, S.J., E.R. Zell, and R. Lynfield, A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *The New England Journal of Medicine*, 2002. 347(4): p. 233-9.
10. Towers, C., K. Suriano, and T. Asrat, The capture rate of at-risk term newborns for early-onset group B streptococcal sepsis determined by a risk factor approach. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. 181: p. 1243-9.
11. Jeffery, H.E. and E.D.G. McIntosh, Antepartum screening and non-selective intrapartum chemoprophylaxis for group B streptococcus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1994. 34: p. 14-19.
12. Jeffery, H. and M. Lahra, Eight-year outcome of Universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics*, 1998. 101(1): p. e2.
13. Gilbert, G.L. and S.M. Garland, Perinatal group B streptococcal infections. *MJA*, 1983. 1: p. 566-71.

14. Isaacs, D., et al., Systematic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. *Med J Aust* , 1995. 162: p. 198-201.
15. Infections, A.S.G.f.N., Early-onset group B streptococcal infections in Aboriginal and non-Aboriginal infants. *MJA*, 1995. 163: p. 302-6.
16. Zangwill, K.M., A. Schuchat, and J.D. Wenger, Group B streptococcal disease in the United States, 1990: Report from a multistate active surveillance system. *MMWR*, 1992. 41: p. 25-32.
17. Gladstone, I.M., R.A. Ehrenkranz, and S.C. Edberg, A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J*, 1990. 9: p. 819-825.
18. Payne, N.R., B.A. Burke, and D.L. Day, Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal Group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. *Pediatr Infect Dis J*, 1988. 7: p. 836-847.
19. Weisman, L.E., B.J. Stoll, and D.F. Cruess, Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr*, 1992. 121: p. 428-33.
20. Tessin, I., B. Trollfors, and K. Thiringer, Incidence and etiology of neonatal septicemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand*, 1990. 79: p. 1023-1030.
21. Vesikari, T., E. Isolauri, and N. Tuppurainen, Neonatal septicaemia in Finland 1981-1985. *Acta Paediatr Scand*, 1989. 78: p. 44-50.
22. Reid, T.M.S., Emergence of group B streptococci in obstetric and perinatal infections. *BMJ*, 1975. 2: p. 533-6.
23. Jeffery, H.E., et al., Early neonatal bacteraemia: Comparison of group B streptococcal, other Gram-positive and Gram-negative infections. *Arch Dis Child*, 1977. 52: p. 683-6.
24. Mayon-White, R.T., The incidence of neonatal group B streptococcal disease in Britain, in *Basic concepts of streptococci and streptococcal diseases.* , S.H.P. Christensen, Editor. 1982, Chertsey, Reedbooks Ltd. p. 305-6.
25. Moses, L.M., et al., Early onset group B streptococcal neonatal infection in Oxford 1985-96. *Arch Dis Child*, 1998. 79: p. F148-F149.
26. Bignardi, G., Surveillance of neonatal group B streptococcal infection in Sunderland. *Communicable Disease and Public Health*, 1999. 2(1): p. 64-5.
27. Beardsall, K., M. Thompson, and R. Mulla, Neonatal group B streptococcal infection in South Bedfordshire, 1993-1998. *Archives of Disease in Children. Fetal and Neonatal Edition*, 2000. 82: p. F205-F207.
28. Embleton, N., U. Wariyar, and E. Hey, Mortality from early onset group B streptococcal infection in the United Kingdom. *Archives of Disease in Children Fetal and Neonatal Edition*, 1999. 80: p. F139-141.
29. Beardsall, K., Guidelines for group B streptococcus. *Archives of Disease in Children. Fetal and Neonatal Edition*, 2001. 84: p. F77.
30. Halliday, E., et al., Universal maternal screening for neonatal group B streptococcal disease (Research Letter). *The Lancet*, 2000. 356: p. 1047-8.
31. McCartney, C., Group B streptococci for neonatal disease (Letter). *The Lancet*, 2001. 357: p. 394-5.
32. De La Rosa Fraile, M., et al., Prevention of group B streptococcal neonatal disease. A plea for a European consensus. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001. 7(1): p. 25-27.
33. Isaacs, D., Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B streptococcus and by other organisms in Australia. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1999. 18(6): p. 524-8.
34. Schrag, S., et al., Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(1): p. 15-20.
35. Factor, S., et al., Effects of hospital policies based on 1996 group B streptococcal disease consensus guidelines. *Obstetrics and Gynecology*, 2000. 95: p. 377-82.
36. Brozanski, B., et al., Effect of a screening-based prevention policy on prevalence of early-onset group B streptococcal sepsis. *Obstetrics and Gynecology*, 2000. 95(4): p. 496-501.
37. Baker, C.J. and M.S. Edwards, Group B streptococcal infections, in *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 3rd Ed. , R.J.S.a.K. J.O, Editor. 1995 , WB Saunders : Philadelphia. p. 980-1054.
38. Anthony, B.F., Epidemiology of GBS in Man. *Antibiot Chemotherapy*, 1985. 35: p. 10-16.

39. Easmon, C.S.F. and M.J.G. Hastings, GBS colonisation in mothers and babies. *Antibiot Chemotherapy*, 1985. 35: p. 28-39.
40. Benitz, W., B. Jeffery, D. ML, Risk Factors for early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. *Pediatrics*, 1999. 103(6).
41. Katz, V. and W.A. Bowes, Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. *J Reprod Med*, 1988. 33: p. 445-9.
42. Hood, M., A. Janney, and G. Dameron, Beta haemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol*, 1961. 82: p. 809-18.
43. McDonald, H. and H. Chambers, Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: Is the spectrum of microorganisms similar to preterm labour? *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2000. 8: p. 220-27.
44. Greenberg, D.N. and B.A. Yoder, Changes in the differential white blood cell count in screening for group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 1990. 9: p. 886-9.
45. Yagupsky, P., M.A. Menegus, and K.R. Powell, The changing spectrum of Group B streptococcal disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J*, 1991. 10: p. 801-808.
46. Boyer, K.M. and S.P. Gotoff, Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *NEJM*, 1986. 314: p. 1665-9.
47. Dillon, H.C., S. Khare, and B.M. Gray, Group B streptococcal carriage and disease a 6-year prospective study. *J Pediatr*, 1987. 110: p. 31-6.
48. Newton, E.R., Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet &Gynecol*, 1993. 36: p. 795-808.
49. McIntosh, E.D.G. and H.E. Jeffery, Clinical application of urine antigen detection in early onset group B streptococcal disease. *Arch Dis Child*, 1992. 67: p. 1198-200.
50. Jacob, J., D. Edwards, and L. Gluck, Early-onset sepsis and pneumonia observed as respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child*, 1980. 134: p. 766-8.
51. Skelton, R. and H.E. Jeffery, "Click test": Rapid diagnosis of the respiratory distress syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 1994. 17: p. 383-9.
52. Herting, E., et al., Surfactant treatment of neonatal with respiratory failure and group B streptococcal infection. *Pediatrics*, 2000. 106(5): p. 957.
53. Webber, S., A.R. Wilkinson, and D. Lindsell, Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child*, 1990. 65: p. 207-11.
54. Pourcyrus, M.D., H.S. Bada, and S.B. Korones, Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*, 1993. 92: p. 431-5.
55. Gerdes, J.S., Clinicopathological approach to the diagnosis of the neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 1991. 18: p. 361-81.
56. Benitz, W., et al., Serial Serum C-Reactive Protein in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics*, 1998. 102(4).
57. Messer, J., D. Eyer, and L. Donato, Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics*, 1996. 129(4): p. 574-580.
58. Easmon, C.S.F., M.J.G. Hastings, and J. Deeley, The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet & Gynae*, 1983. 90: p. 633-5.
59. Morales, W.J., D.V. Lim, and A.F. Walsh, Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynec*, 1986. 155: p. 979-83.
60. Matorras, R., A. Garcia-Perea, and R. Madero, Maternal colonisation by group B streptococci puerperal infection; analysis of intrapartum chemoprophylaxis. *Euro J Obstet & Gynecol & Reproductive Biology*, 1990. 38: p. 203-7.
61. Tuppurainen, N. and M. Hallman, Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonised parturients. *Obstet Gynecol* , 1989. 73: p. 583-7.
62. Nau, H., Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. *Developmental Pharmacology & Therapeutics*, 1987. 10(3): p. 174-198.

63. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics*, 1992. 90: p. 755-8.
64. Lin, F., Antibiotic Susceptibility Profiles for Group B Streptococci Isolated from Neonates, 1995-1998. *Clinical Infectious Diseases*, 2000. 31: p. 76-79.
65. Schauf, V., A. Deveikis, and L. Riff, Antibiotic-killing kinetics of group B streptococci. *J Pediat*, 1976. 89: p. 194-8.
66. Christensen, K.K., P. Christensen, and G. Duc, Correlation between antibody-levels against group B streptococci and gestational age in newborns. *Eur J Pediatr*, 1984. 142: p. 86-88.
67. Engelhardt, B., K. Sandberg, and D. Bratton, The role of granulocytes in the pulmonary response to group B streptococcal toxin in young lambs. *Pediatric Research*, 1987. 21: p. 159-65.
68. Rojas, J., et al., Studies on group B beta-hemolytic streptococcus II. Effects on pulmonary hemodynamics and vascular permeability in unanaesthetized sheep. *Pediatric Research*, 1981. 15: p. 809-904.
69. Kallman, J., et al., Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal edition*, 1998. 78: p. F46-F50.
70. Pyati, S.P., R.S. Pildes, and N.M. Jacobs, Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset group B streptococcal infection. *J Infect Dis*, 1983. 148: p. 163-6.
71. Boyer, K.M., C.A. Gadzala, and L.I. Burd, Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Disease*, 1983. 148: p. 795-801.
72. Bromberger, P., et al., The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics*, 2000. 106(2): p. 244-250.
73. Smaill, F., Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. Vol. Spring 1992: *Chalmers I. Oxford Database of Perinatal Trials Version 1.3, Disk Issue 7, Record 3006*.
74. Allen, U.D., L. Navas, and S.M. King, Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J*, 1993. 149: p. 1659-65.
75. Ohlsson, A. and M. T.L., Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal group B streptococcal infections: a critical review of randomised controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170: p. 910-17.
76. Allardice, J.G., T.F. Baskett, and M.M.K. Seshia, Perinatal group B streptococcal colonisation and infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 142: p. 617-20.
77. Morales, W.J. and D.V. Lim, Reduction of group B streptococcal maternal and neonatal infections in preterm pregnancies with premature rupture of the membranes through a rapid identification test. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. 157: p. 13-6.
78. Garland, S.M. and N. Kelly, Early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: economics of various prevention strategies. *Med J Aust*, 1995. 162: p. 413-7.
79. Greenspoon, J.S., J.G. Wilcox, and T.H. Kirschbaum, Group B streptococcus; the effectiveness of screening and chemoprophylaxis. *Obstet Gynecol Survey*, 1991. 46: p. 499-508.
80. Bergeron, M., et al., Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *The New England Journal of Medicine*, 2000. 343: p. 175-9.
81. Boyer, K.M., C.A. Gadzala, and P.D. Kelly, Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Disease*, 1983. 148: p. 802-8.
82. Kubota, T., Relationship between Maternal group b streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 1998. 92: p. 926-30.
83. US Department of Health and Human Services, C.f.D.C.a.P., Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR*, 1996. 45: p. 1-24.
84. Garland, S.M. and J.R. Fliegner, Group B streptococcus and neonatal infections: The case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1991. 31: p. 119-22.
85. Baker, C.J. and M.S. Edwards. Group B Streptococcal Infections: Perinatal impact and prevention methods. in *Annals New York Academy of Sciences* . 1988.
86. Gilbert, G.L., D. Isaacs, and M. Burgess, Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis: Is routine antenatal screening appropriate. *Aust NZ Obstet Gynaecol*, 1995. 35: p. 120-6.

87. Krohn, M., S. Hillier, and C. Baker, Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. 179, 1999(1410-5).
88. Locksmith, G., P. Clark, and P. Duff, Maternal and neonatal infection rates with three different guidelines for prevention of group B streptococcal disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999. 180: p. 416-22.
89. Beeley, L., Allergy to penicillin. BMJ, 1984. 288: p. 511-2.
90. Siegel, J.D., G.H. McCracken, and N. Threlkeld, Single-dose penicillin prophylaxis against group B streptococcal infection. NEJM, 1980. 303: p. 769-71.
91. Ghaey, K., M. Tolpin, and V. Schauf, Penicillin prophylaxis and the microbial flora. J Infect Dis, 1985. 152: p. 1070.
92. Coleman, R.T., D.M. Sherer, and W.M. Maniscalco, Prevention of neonatal group B streptococcal infections: advances in maternal vaccine development. Obstet Gynecol, 1992. 80: p. 301-9.
93. Insel, R.A., Maternal immunisation to prevent neonatal infections. NEJM, 1988. 319: p. 1219-20.
94. Hemming, V.G., W.T. London, and G.W. Fischer, Immunoprophylaxis of postnatally acquired group B streptococcal sepsis in neonatal rhesus monkeys. Infect Dis, 1987. 156: p. 655-8.
95. Boyer, K.M., M.E. Klegerman, and S.P. Gotoff, Development of IgM antibody to group B streptococcus type III in human infants. J Infect Dis, 1992. 165: p. 1049-55.
96. Campbell, J., C. Baker, et. al, Functional activity of class-specific antibodies to type III, group B streptococcal. Pediatric Research, 1988. 23: p. 31-34.
97. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very low birthweight infants NEJM, 2002; 347: p. 240-247. Last Revision:

- 1. Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.8.2009**
- 2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
- 3. Предвидено е следно ажурирање до август 2013 година.**