

PRACA POGLĄDOWA

ZAKAŻENIA U CIĘŻARNYCH – CZY TORCH NADAL JEST DOMINUJĄCY?

INFECTIONS IN PREGNANCY – IS TORCH STILL DOMINANT?

✉ ANNA BOROŃ-KACZMARSKA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego



Anna Boroń-Kaczmarska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-
-Modrzewskiego
ul. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
annabk@inet.com.pl

Wpłynęło: 20.05.2019
Zaakceptowano: 19.06.2019
Opublikowano on-line: 10.07.2019

Cytowanie: Boroń-Kaczmarska A. Zakaże-
nia u ciężarnych – czy TORCH nadal jest
dominujący.

Zakażenia XXI wieku 2019;2(3):107–113
doi:10.31350/zakazenia/2019/3/Z2019024

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Zakażenie w ciąży to wysoce skomplikowane zagadnienie ze względu na to, że infekcje przebiegające łagodnie u dorosłych mogą być transmitowane do płodu. Konsekwencje takiego zjawiska to zagrożenie dalszego rozwoju, a nawet życia dziecka w okresie jego wewnątrzmacicznego życia. Przedstawiona praca poglądowa dotyczy krótko- i długoczasowych powikłań w wybranych zakażeniach u kobiet w ciąży. Akronim TORCH jest dyskutowany jako zbyt wąskie określenie zakażeń teratogennych.

SŁOWA KLUCZOWE: ciąża, układ immunologiczny, wybrane zakażenia w ciąży

ABSTRACT:

Infectious disease during pregnancy is a complicated issue because many common infections that may cause mild to moderate symptoms in an adult can be transmitted to the fetus. These infections potentially result in moderate to severe complications for the developing fetus which may have long-term sequelae. This review will explore the possible short- and long-term perinatal outcomes of selected common infections in pregnancy. An acronym TORCH has been discussed as a too narrow definition of teratogenic infections.

KEY WORDS: pregnancy, immune system, selected infections in pregnancy

Zakażenia wirusowe lub bakteryjne stosunkowo często występują w populacji ogólnej, należy jednak pamiętać o specjalnej grupie obejmującej dzieci i kobiety w ciąży, u nich bowiem nawet banalna infekcja może mieć bardzo poważny przebieg i konsekwencje kliniczne. Ciężarne powinny być w każdym przypadku traktowane jak osoby, których wrażliwość na niektóre drobnoustroje jest znacznie większa.

W związku z tym powszechnie są akceptowane działania profilaktyczne zapobiegające rozwojowi choroby zakaźnej w tym pięknym okresie oczekiwania na potomstwo.

Od lat 60. ubiegłego wieku w medycynie funkcjonuje akronim TORCH, który jest definiowany jako grupa zakażeń/jednostek chorobowych dotyczących ciężarnych i odpowiedzialnych za rozwój wad wrodzonych u dzieci.

Klasykne teratogenne zakażenia ujęte w wymienionym akronimie to: infekcja *Toxoplasma gondii*, **O**thers – *Treponema pallidum*, **R** – wirus różyczki, **C** – wirus cytomegalii, **H** – wirus opryszczki. Znaczący postęp w diagnostyce, związany z wprowadzeniem czułych i swoistych metod, umożliwił rozpoznanie zdecydowanie większej liczby mikroorganizmów biorących udział w uszkodzeniu płodu/dziecka lub w niepowodzeniu ciąży (poronienie, poród przedwczesny). Należy tu wymienić między innymi wirusy Parvo B19 (Parvovirus), Coxsackie, ospy wietrznej i półpaśca (VZV), enterowirusy, HIV, zapalenia wątroby typu E (HEV), grypy, bakterie z rodzaju *Listeria*, krętki – krętek błady, a także pierwotniaki, jak *Plasmodium falciparum* i świdrowiec *Trypanosoma cruzi* [1, 2].

W tabeli 1 zebrano wybrane patogeny o możliwym działaniu teratogennym, przedstawiono ograniczenia definicyjne TORCH, a także potwierdzoną możliwość zakażenia matki oraz zagrożenia zdrowia lub życia kobiety w ciąży i ewentualnie rozwijającego się płodu drobnoustrojami różnicowanymi biologicznie [3].

Pomimo wysuwanych zastrzeżeń co do zakresu wiedzy medycznej ujętej w akronimie TORCH przydatność tego powszechnie akceptowanego terminu pozostaje aktualna i ważna głównie ze względów szkoleniowych. Zakażenia drobnoustrojami ujętymi w tym akronimie zazwyczaj są bezobjawowe lub klinicznie manifestowane bardzo dyskretnie u kobiety w ciąży, mogą jednak powodować u płodu różne nieprawidłowości, na przykład mikrocefalię, uszkodzenia wielonarządowe lub ograniczenie rozwoju wewnątrzmacicznego. Niekiedy zakażenie to może być przyczyną poronienia lub porodu przedwczesnego. Poszczególne drobnoustroje ujęte w akronimie mają predylekcję do atakowania ośrodkowego układu nerwowego, w wyniku ich działania mogą się rozwinąć neurologiczne, sensoryczne i rozwojowe nieprawidłowości [4, 5].

Czynniki zakaźne będące zagrożeniem zdrowotnym dla przyszłej matki i/lub jej dziecka obecnie są kategoryzowane następująco:

- choroba zakaźna matki, osłabiająca jej organizm i wymagająca zastosowania leków potencjalnie szkodliwych dla dziecka,
- zakażenie dziecka w okresie życia wewnątrzmacicznego, będące przyczyną rozwoju wad wrodzonych lub śmierci,
- zakażenie będące przyczyną poronienia lub przedwczesnego porodu, chociaż u matki nie występują objawy choroby lub są bardzo dyskretne [3, 6].

W praktyce klinicznej niejednokrotnie obserwuje się nakładające się konsekwencje zakażenia przyszłej matki, dlatego też należy zdecydowanie bardziej koncentrować się na działaniach profilaktycznych chroniących ciężarną i ich dzieci przed zakażeniami.

Najważniejsze pytania, na które należy odpowiedzieć, to:

- czy kobiety w ciąży są bardziej narażone na rozwój choroby zakaźnej,

- jak ewentualne zakażenie wirusowe może uszkodzić płód i czy może spowodować poronienie lub przedwczesny poród,
- czy postępowania profilaktyczne i leczenie nie mają istotnych skutków niepożądanych i są odpowiednie dla kobiet w ciąży [7].

Odpowiedzi na te pytania, niestety niepełnej, może dostarczyć dotychczas uzyskana wiedza o dynamicznych, starannie zaplanowanych przemianach w układzie immunologicznym kobiet w ciąży.

Fundamentalną rolą układu immunologicznego jest ochrona organizmu przed patogenami. To zadanie w ogromnej mierze jest uzależnione od sprawności wrodzonego systemu obronnego, koordynującego działania poszczególnych komórek, rozpoznającego i niszczącego atakujące mikroorganizmy.

W czasie prawidłowej ciąży doczesna zawiera znaczną liczbę komórek układu immunologicznego, takich jak makrofagi, naturalni „bójcy” (komórki NK) i regulatorowe komórki T (Treg); 70% leukocytów doczesnej to komórki NK, 20–25% – makrofagi i 1,7% – komórki dendrytyczne. Brakuje przedstawicieli nabytej odporności komórkowej (nie wykazano obecności komórek B w doczesnej), natomiast limfocyty T stanowią około 3–10% ogółu immunologicznych komórek doczesnej.

Podczas I trymestru ciąży komórki NK, komórki dendrytyczne i makrofagi infiltrują doczesną i gromadzą się wokół rozwijających się trofoblastów. Jakikolwiek brak wymienionych komórek niekorzystnie wpływa na przebieg ciąży. Wykazano, że z powodu nieobecności komórek NK trofoblasty nie są zdolne dotrzeć do naczyń endometrium, a to zaburzenie prowadzi do zakończenia ciąży. Natomiast brak komórek dendrytycznych utrudnia implantację blastocytów i formowanie się doczesnej.

Podsumowując, należy podkreślić, że obecność komórek układu immunologicznego w miejscu implantacji zapłodnionego jajeczka ułatwia jego rozwój i chroni ciążę. Można zatem sformułować opinię, że od początku ciąży lokalny układ immunologiczny jest aktywny i starannie kontrolowany. W literaturze medycznej można odnaleźć szereg badań opisujących czynniki indukujące immunosupresję, w tym progesteron określany jako naturalny supresor immunologiczny, ale medyczne i ewolucyjne aspekty zaprzeczają teorii supresji immunologicznej rozwijającej się w czasie ciąży. W tym kontekście układ immunologiczny w ciąży należy interpretować jako wyjątkowy, podlegający procesom modulacji, ale nie osłabieniu działań ochronnych. Ta wyjątkowość umożliwia także wyjaśnienie, dlaczego organizm ciężarnej kobiety odpowiada różnie na mikroorganizmy lub ich produkty. Nie można także zakładać większej wrażliwości na zakażenie, ale modulacja układu immunologicznego prowadzi do różnej odpowiedzi na zakażenie, zależnej nie tylko od patogenu, ale też od okresu ciąży [7, 8].

Tab. 1. Wybrane zagrożenia infekcyjne kobiety w ciąży i jej dziecka [3].

Patogen		Wrażliwość matki	Transmisja	Wady/choroba wrodzona	Wrażliwość noworodka	Zapobieganie
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Bakteria	=	Okołoporodowa	Zapalenie spojówek	↑	Antybiotyki
Paciorkowce grupy B	Bakteria	=	Okołoporodowa, przełożyskowa	Poród przedwczesny, utrata wzroku i/lub słuchu, zaburzenia rozwoju intelektualnego, porażenie mózgowe	↑	Profilaktyka antybiotykowa okołoporodowa
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakteria	↑	Przełożyskowa	Poronienie, poród przedwczesny, posocznica, meningitis	↑	Unikanie pokarmów nieznanego pochodzenia
<i>Treponema pallidum</i>	Bakteria	=	Przełożyskowa	Poronienie, poród przedwczesny, deformacje kostne, niedokrwiistość, hepatosplenomegalia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wysypki skórne		Profilaktyczna antybiotykoterapia
<i>Plasmodium spp.</i>	Pierwotniak	↑	Przełożyskowa	Różne		Terapia skojarzona bazująca na artemizynie
Wirus Ebola	Wirus	↑	Prawdopodobnie przełożyskowa	Poronienie lub zgon noworodka		Brak danych
Wirus zapalenia wątroby typu E	Wirus	↑	Przełożyskowa lub okołoporodowa	Wpływ wirusa na rozwój wad wrodzonych jest nieznanym, zagrożenie życia matki	↑	Szczepionka dopuszczona do obrotu tylko w Chinach. Nie wolno szczepić kobiet w ciąży
Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)	Wirus	↑	Przełożyskowa lub okołoporodowa, mleko matki	Zakażenie dziecka	↑	ART, cięcie cesarskie
Wirus grypy	Wirus		Rzadko	Poród przedwczesny, zagrożenie życia matki	↑	Szczepienie matki w każdym trymestrze ciąży
Parwovirus B19	Wirus	=	Przełożyskowa	Poronienie, anemia aplastyczna, wady wrodzone, uogólniony obrzęk płodu		Brak możliwości terapeutycznych i profilaktycznych, wewnętrzmaciczne przetoczenie krwi
Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)	Wirus	↑	Przełożyskowa, okołoporodowa	Zespół ospy wietrznej wrodzonej (wysypka, wada wzroku, zniekształcenie kończyn, poród przedwczesny, zaniki korowe)	↑	Szczepienie przed ciążą
Wirus Zika (ZIKV)	Wirus	=	Przełożyskowa	Małogłowie, zaburzenia słuchu i wzroku, deficyt intelektualny, artrogrypoza		Brak możliwości leczenia, brak szczepionki, ochrona przed komarami

= – jak w populacji ogólnej; ↑ – zwiększone ryzyko zgonu matki przy zakażeniu HEV.

Ponieważ zakres wiedzy medycznej dotyczącej zakażeń w ciąży jest bardzo obszerny, w artykule zebrano informacje na temat konsekwencji klinicznych wybranych infekcji wirusowych będących najczęstszą przyczyną niepowodzeń ciąży, a także tych infekcji, które dopiero w ostatnich latach zaliczono do grupy zakażeń teratogennych. Przedstawione informacje kliniczne, diagnostyczne i profilaktyczne dotyczą zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) i wirusem Zika, powodujących komplikacje w przebiegu ciąży i rozwoju płodu oraz zagrażających zdrowiu i życiu ciężarnej, dotyczą także zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV).

ZAKAŻENIA WIRUSOWE W CIĄŻY

CYTOMEGALOWIRUS (CMV)

Najczęstszym wirusem identyfikowanym w przestrzeni maczyno-płodowej jest cytomegalowirus (CMV). Receptory umożliwiające wniknięcie wirusa do komórki są obecne na różnych komórkach: epitelialnych, endotelialnych, fibroblastach, trofoblastach, monocytach/makrofagach, warto natomiast zauważyć, że drobnoustroj częściej jest wykrywany w doczesnej, a nie w komórkach łożyska. Ma to zawiązek

z brakiem receptorów wejścia CMV na powierzchni syncytiotroblastów. Tutaj ciężkość przebiegu zakażenia CMV zależy od matczynej odpowiedzi humoralnej i mikrobiologicznej koinfekcji łożyska. Potwierdzono także, że koinfekcja względnie zakażenie wieloczynnikowe różnymi drobnoustrojami sprzyjają zakażeniu płodu. Obecność innych patogenów może spowodować również aktywację latentnego zakażenia CMV w rezerwuarze doczesnej.

Według informacji epidemiologicznych częstość zakażeń wirusem cytomegalii w krajach rozwiniętych waha się od 40 do 60%, natomiast w krajach rozwijających się przekracza 80%. Wrodzone zakażenie jest rozpoznawane u 0,5–1,0% żywo urodzonych dzieci w Europie i Stanach Zjednoczonych. W krajach rozwijających się ten odsetek jest wyższy i sięga 6,1% [9, 10].

Zakażenie CMV łatwo się szerzy między ludźmi przez bezpośredni kontakt błony śluzowej z zakażonym materiałem biologicznym, takim jak: ślina, wydzielina nosa, łzy, wydzieliny narządów płciowych, mleko matczyne. Długoczasową obecność tego wirusa w wymienionych materiałach biologicznych, sięgającą miesięcy, a nawet lat, potwierdzono dawno temu. Szczególną uwagę należy zwrócić na personel żłobków, przedszkoli oraz szkół, tam bowiem ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii jest stosunkowo duże, głównie z uwagi na długi okres wydalania wirusa z moczem i łatwiejszą możliwość infekcji przy niedokładnym przestrzeganiu zasad higieny.

Ryzyko transmisji zakażenia do organizmu płodu wskutek pierwotnego zakażenia matki wynosi 35–75%. Wirus po zakażeniu matki pozostaje aktywny przez długi czas, dlatego u rozwijającego się dziecka infekcja może wystąpić po wielu tygodniach od zakażenia ciężarnej. Potwierdzono także, że zakażenie matki we wczesnym okresie ciąży jest rzadziej transmitowane do organizmu płodu (około 20%), ale urodzone dziecko częściej może demonstrować objawy choroby cytomegalowirusowej i wady wrodzonej. Zakażenie matki w trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko zakażenia dziecka do 75%, lecz wówczas choroba cytomegalowirusowa ma znacznie łagodniejszy przebieg.

W praktyce obserwuje się także u ciężarnej wtórną lub nawrotową infekcję CMV, zagrażającą zdrowiu dziecka w okresie jego życia wewnątrzmacicznego. W tym przypadku trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy jest to reaktywacja zakażenia latentnego, czy też przetrwałe zakażenie pierwotne względnie reinfekcja [11, 12].

Wskutek zakażenia wewnątrzmacicznego mogą się rozwinąć różne wady, między innymi ośrodkowego układu nerwowego, a także upośledzenie słuchu lub wzroku względnie nieprawidłowości pozamózgowe dotyczące jelita grubego, wątroby lub śledziony.

Pierwotne zakażenie wirusem cytomegalii u dorosłych zazwyczaj jest bezobjawowe; nawet objawy mononukleozopodobne (podwyższona ciepłota ciała, ogólne osłabienie,

osutka, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych) rzadko są obserwowane u kobiet w ciąży. Dlatego też diagnostyka ewentualnego zakażenia CMV zazwyczaj jest podejmowana ze względu na świadomość zdrowotną przyszłej matki.

Wykrycie u wcześniej seronegatywnej ciężarnej swoistych przeciwciał anti-CMV w klasie IgG w dwóch próbkach surowic pobranych w około 14-dniowym odstępie czasu przemawia za zakażeniem. Obecność swoistych przeciwciał anti-CMV w klasie IgM i IgG podczas pierwszego badania wymaga dalszej oceny serologicznej. Przeciwciała anti-CMV w klasie IgM nie identyfikują pierwotnego zakażenia z uwagi na różny czas utrzymywania się tych białek we krwi obwodowej po pierwotnym zakażeniu oraz – co ważne – ze względu na różną czułość i swoistość wykorzystywanych testów laboratoryjnych. Ocena przeciwciał IgM skierowanych przeciwko swoistym białkom wirusa cytomegalii nie jest stosowana w praktyce z uwagi na niską czułość oraz cenę testów.

Jeśli nie ma wyników poprzednich badań serologicznych w kierunku zakażenia CMV, to należy przeprowadzić test na awidność przeciwciał przeciwko CMV IgG. W przypadku pierwotnego zakażenia wirusem syntetyzowane swoiste przeciwciała IgG wykazują niską awidność, natomiast narasta ona po kilku miesiącach (wysoka awidność świadczy o zakażeniu CMV przed kilkoma miesiącami).

Obecność przeciwciał anti-CMV IgM oraz niska awidność IgG przemawiają za trwającą pierwotną infekcją. W każdym przypadku należy pamiętać o ograniczeniach badań serologicznych, związanych z indywidualną reakcją na kontakt z wirusem oraz z jakością testów wykorzystywanych w tych badaniach.

Pierwotne zakażenia CMV skutkują również uwalnianiem wirusów do płynów zakażonej przestrzeni ciała i utrzymywaniem się ich przez miesiące i lata. W związku z tym potwierdzenie obecności drobnoustroju w ślinie czy moczu, a także poszukiwanie CMV – DNA w materiałach biologicznych nie dowodzą pierwotnego zakażenia w czasie ciąży [13, 14]. Badania i obserwacje kliniczne wykazały, że obecność wirusa potwierdzona badaniem PCR krwi obwodowej lub płynu owodniowego z reguły przemawiała za zakażeniem wewnątrzmacicznym płodu [15].

Zgodnie z opublikowanymi w 2017 r. rekomendacjami jest zalecane poniżej opisane postępowanie w zakresie diagnostyki, zapobiegania i terapii [16].

DIAGNOSTYKA

Badanie serologiczne w kierunku zakażenia CMV powinno być proponowane każdej kobiecie w ciąży z objawami klinicznymi choroby cytomegalowirusowej oraz każdej ciężarnej, u której badanie USG sugeruje zakażenie płodu wirusem.

Obecność przeciwciała anti-CMV IgG u kobiety, która nie wykazywała tych przeciwciał przed ciążą względnie we wczesnym okresie ciąży przemawia za zakażeniem pierwotnym; dodatni wynik badania anti-CMV IgG jest wskazaniem do badania anti-CMV IgG oraz awidności IgG (dodatnia serologia i niska awidność przemawiają za zakażeniem pierwotnym).

Badanie płodu zagrożonego zakażeniem CMV mające na celu wykrycie materiału genetycznego wirusa w płynie owodniowym powinno być przeprowadzone po 20–21 tygodniu życia wewnątrzmacicznego i co najmniej w sześć tygodni po wykryciu zakażenia u matki; rekomendowana technika diagnostyczna to metoda polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR).

ZAPOBIEGANIE

Wszystkie kobiety w ciąży powinny być informowane o ryzyku związanym z zakażeniem wirusem cytomegalii; pracownicy ochrony zdrowia powinni być przygotowani do udzielania informacji na ten temat, powinni też dysponować materiałami informacyjnymi.

Ani swoista hiperimmunoglobulina anti-CMV, ani leczenie przeciwwirusowe zapobiegające zakażeniu wirusem cytomegalii nie są rekomendowane.

Uniwersalny skrining wszystkich kobiet w ciąży w kierunku zakażenia CMV nie jest rekomendowany.

TERAPIA

Stosowanie swoistej hiperimmunoglobuliny anti-CMV w leczeniu zakażenia wewnątrzmacicznego nie jest rekomendowane.

Rutynowa terapia przeciwwirusowa kobiety w ciąży w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego nie jest rekomendowana.

WIRUS ZIKA (ZIKV)

Drobnoustrój ten został wyizolowany po raz pierwszy w 1947 r. w Afryce; w kolejnych latach udokumentowano jego cyrkulację w regionie Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej oraz nieliczne zachorowania ludzi.

Przypadki zachorowań ludzi po raz pierwszy zostały potwierdzone w 2007 r. w Mikronezji; natomiast duża epidemia wystąpiła na terytorium Francuskiej Polinezji w 2013 r. Od tego czasu ZIKV przewędrował do Ameryki Północnej oraz do Ameryki Południowej, gdzie na przełomie 2015/2016 r. wywołał epidemię wśród ludzi. Podczas tej epidemii po raz pierwszy zaobserwowano poważne komplikacje neurologiczne u dzieci matek zakażonych wirusem Zika. W 2018 r. stwierdzono pierwsze zachorowania w Indiach.

Zakażenie wirusem Zika jest zakażeniem wektorowym. Wirus jest przenoszony przez komary *Aedes aegypti*, które często występują w tropikalnej i subtropikalnej strefie geograficznej w środowiskach miejskich. Oprócz udziału wektora w transmisji wirusa jest możliwe również zakażenie ZIKV drogą kontaktów seksualnych, opisano także zakażenie przez krew. Jednak w kontekście zagrożenia rozwojem wad wrodzonych najbardziej niebezpieczne jest zakażenie odmatczyne. Pierwsze okołoporodowe zakażenie wirusem Zika, stwierdzone we Francuskiej Polinezji, zostało opisane przez Besnarda i wsp. w 2015 r. Związek infekcji ZIKV z wadami rozwojowymi u dzieci został potwierdzony praktycznie w tym samym czasie [17, 18, 19, 20].

Od 17 do 56% kobiet w ciąży choruje wskutek zakażenia wirusem Zika. Najczęstsze objawy, ujawniające się po 3–14 dniach, to wysypka grudkowo-plamista, stany podgorączkowe, osłabienie, ból gałek ocznych, bóle mięśni, zapalenie spojówek i rzadziej obrzęki kończyn dolnych. Niekiedy ujawniają się poważne powikłania neurologiczne, jak zespół Guillaina-Barrégo. Należy jednak podkreślić, że ciężkość przebiegu klinicznego zakażenia wirusem Zika u przyszłej matki nie jest proporcjonalna do ewentualnego uszkodzenia dziecka. Rozwój wad wrodzonych u dzieci może także nastąpić w przypadku bezobjawowego zakażenia ciężarnej.

Zakażenie dziecka w okresie życia wewnątrzmacicznego skutkuje mikrocefalią i innymi wrodzonymi wadami, które są określane jako wrodzony zespół Zika. Mikrocefalii towarzyszy nieprawidłowy rozwój mózgu, cechy utraty tkanki mózgowej. Wrodzony zespół Zika obejmuje także takie objawy kliniczne, jak przykurcze kończyn, wzmożone napięcie mięśniowe, nieprawidłowy rozwój gałek ocznych, utrata słuchu. Niestety, nie ma możliwości diagnostycznych przewidywania zakresu szkód medycznych u dziecka urodzonego przez matkę zakażoną wirusem Zika. Ryzyko rozwoju wad wrodzonych dotyczy około 5–15% dzieci [21, 22, 23].

Zgodnie z rekomendacjami CDC diagnostyka zakażenia wirusem Zika powinna być przeprowadzona u każdej ciężarnej z objawami infekcji, u każdej bezobjawowej kobiety w ciąży narażonej na zakażenie ZIKV oraz u każdej ciężarnej, u której badanie USG wykazuje prawdopodobne wady wrodzone płodu.

U objawowych ciężarnych jest zalecany test NAT (ang. Nucleic Acid Amplification Test) wykorzystujący technikę odwrotnej transkrypcji polimerazowej reakcji łańcuchowej (RT-PCR); umożliwia on wykrycie materiału genetycznego wirusa w surowicy krwi, pełnej krwi i moczu natychmiast po wystąpieniu symptomów do 12 tygodni po ustąpieniu dolegliwości, zgodnie z zaleceniami CDC. Pozytywny wynik potwierdza rozpoznanie wstępne. Negatywny wynik nie wyklucza infekcji, ponieważ wirus może przejściowo zniknąć z badanego materiału biologicznego. CDC rekomenduje trzykrotne badanie kobiet w ciąży narażonych na zakażenie wirusem Zika.

Badanie serologiczne techniką ELISA i wykrycie przeciwciał anti-Zika IgM po uzyskaniu wyniku dodatniego należy potwierdzić testem neutralizacji łysinek (plaque reduction neutralization test – PRNT). Zgodnie z zaleceniami WHO badanie to należy przeprowadzić w dwóch próbkach surowic, pobranych w odstępie 2–3 tygodni, począwszy od piątego dnia choroby [24].

WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU E (HEV)

Historia badań nad wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) jest stosunkowo krótka, został on bowiem wykryty w 1978 r. podczas badań nad przyczyną epidemii wirusowego zapalenia wątroby w regionie Kaszmiru w Indiach. Na początku lat 80. XX wieku Balayan, analizując zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby nie-A, nie-B i stosując technikę mikroskopii elektronowej wykrywa wirusopodobne struktury w stolcu chorych [25]. W kolejnych latach dokonano pełnej charakterystyki wirusa zawierającego RNA i transmitowanego między ludźmi drogą fekalno-oralną. Poznano i opisano siedem genotypów HEV, z nich pięć jest chorobotwórczych dla ludzi (Gt1, Gt2, Gt3, Gt4, Gt7), natomiast dwa (Gt5, Gt6) są chorobotwórcze dla zwierząt [26].

Wirus zapalenia wątroby typu E jest odpowiedzialny za rozwój typowego ostrego wirusowego zapalenia wątroby o charakterze samoograniczającym. Choroba zazwyczaj kończy się całkowitym wyzdrowieniem. W populacji ogólnej śmiertelność wynosi 0,2–1% i zazwyczaj dotyczy chorych z zaawansowaną chorobą wątroby.

Przebieg wirusowego zapalenia wątroby typu E (wzw E) w ciąży jest całkowicie odmienny. Może bowiem przebiegać pod postacią piorunującego zapalenia wątroby, powodować spontaniczne poronienie, a nawet obumarcie płodu. Śmiertelność ciężarnych chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu E, zakażonych genotypem 1 lub 2 waha się od 15 do 20%.

Okres wylegania trwa od dwóch do ośmiu tygodni; choroba rozpoczyna się niecharakterystycznymi objawami zarówno u kobiet ciężarnych, jak i u niebędących w ciąży. Są to symptomy grypopodobne, do których dołącza się żółtaczka, ściemnienie moczu i rozjaśnienie stolca. U kobiet w ciąży w krótkim czasie występują również objawy ostrej niewydolności wątroby, takie jak: encefalopatia wątrobowa, ostre wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i obrzęk mózgu, obserwowany u około 70% chorych. Śpiączka wątrobowa jest najczęstszym powikłaniem niewydolności wątroby oraz przyczyną zgonu blisko 100% ciężarnych [27, 28].

Ten ciężki przebieg kliniczny wirusowego zapalenia wątroby typu E najczęściej jest obserwowany w III trymestrze ciąży. Poród przedwczesny, poronienie, niska waga urodzeniowa dziecka, obumarcie ciąży względnie zgon noworodka obserwowano u 25–56% chorych ciężarnych [29, 30].

Ciężkość przebiegu klinicznego wirusowego zapalenia wątroby typu E jest zupełnie inna w krajach uprzemysłowionych.

Istotne znaczenie mogą mieć takie czynniki, jak lepsza opieka medyczna oraz częstsze zakażenie mniej agresywnym genotypem HEV, tj. genotypem G3. Wykazane różnice przebiegu klinicznego wzw typu E w różnych regionach geograficznych wydają się potwierdzać znaczenie genotypu wirusa: bardziej wirulentne są Gt1 i Gt2, natomiast Gt3 i Gt4 wywołują zakażenie o łagodnym przebiegu.

Rozpoznanie jest ustalane na podstawie kompletnych danych epidemiologicznych i klinicznych oraz badania serologicznego krwi, wykazującego obecność swoistych przeciwciał we krwi obwodowej anti-HEV IgG i anti-HEV IgM. Przydatne jest stwierdzenie obecności materiału genetycznego wirusa (HEV-RNA) w stolcu i krwi obwodowej chorej. Nadal są prowadzone badania mające na celu opracowanie czułych i swoistych testów ułatwiających diagnostykę zakażenia HEV.

Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu E jest terapią zachowawczą. Działania profilaktyczne ograniczają się do spożywania produktów żywnościowych pochodzących z bezpiecznych źródeł (woda butelkowana do picia, starannie umyte owoce i warzywa), ważne jest również dokładne mycie rąk. Nadzieja na skuteczne zapobieganie zakażeniu wiąże się ze szczepionką o nazwie Hecolin®, dopuszczoną do obrotu jedynie w Chinach. Nie można jednak szczepić kobiet w ciąży [31].

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że globalizacja i wszystkie wynikające z tego procesu zjawiska, w tym przede wszystkim tworzenie się dużych skupisk ludzkich, łatwość przemieszczania się po kuli ziemskiej, zmiany klimatyczne, sprzyjają zmianom genetycznym mikroorganizmów w zakresie ich wirulencji, a także rozpowszechnieniu infekcji do regionów, w których dotychczas nie występowały. Kobiety w ciąży są szczególną grupą i w każdym przypadku powinny być informowane o ewentualnych biologicznych zagrożeniach. Dlatego też łatwo przyswajalny i stosunkowo dobrze znany akronim TORCH powinien ulec przekształceniu. Konieczne jest także dalsze działanie na rzecz stosowania szczepień u kobiet planujących ciążę lub w niektórych przypadkach będących w ciąży.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 2013;146(5):R151–R162. doi:10.1530/REP-13-0232
2. Schwartz MD. The origins and emergence of Zika virus, the newest TORCH infection. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(1):18–25. doi:10.5858/arpa.2016-0429-ED

3. Vermillion MS, Klein SL. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy. *NPJ Vaccine* 2018;3:6. doi:10.1038/s41541-017-0042-4
4. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol* 2015;42(1):77-103. doi:10.1016/j.clp.2014.11.001
5. Bale JF Jr, Murph JR. Congenital infections and the nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992;39(4):669-690. doi:10.1016/S0031-3955(16)38370-5
6. Villines Z. Common infections during pregnancy. *Medical News Today* (<https://www.medicalnewstoday.com/articles/322210.php>)
7. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reproductive Immunol* 2010;63(6):425-433. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
8. Aghaeepour N, Ganio EA, McIlwain D i wsp. An immune clock of human pregnancy. *Science Immunol* 2017;2(15):pii:aan2946. doi:10.1126/sciimmunol.aan2946
9. Stagno S, Pass RF, Cloud G i wsp. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256(14):1904-1908. doi:10.1001/jama.1986.03380140074025
10. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR i wsp. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis* 2014;22:44-48. doi:10.1016/j.ijid.2013.12.010
11. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG i wsp. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013;33(8):751-758. doi:10.1002/pd.4118
12. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D i wsp. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008;115(7):830-835. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01651.x
13. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M i wsp. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41(3):192-197. doi:10.1016/j.jcv.2007.10.015
14. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ i wsp. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1428-1435. doi:10.1093/cid/cit059
15. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res* 2018;7:255. doi:10.12688/f1000research.12517.1
16. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB i wsp. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3
17. Lazear HM, Diamond MS. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the Western Hemisphere. *J Virol* 2016;90(10):4864-4875. doi:10.1128/JVI.00252-16
18. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):pii:20751.
19. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374(20):1981-1987. doi:10.1056/NEJMs1604338
20. Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM i wsp. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol* 2016;73(12):1407-1416. doi:10.1001/jamaneurol.2016.3720
21. Paixao ES, Leong WY, Rodrigues LC, Wilder-Smith A. Asymptomatic prenatal Zika virus infection and congenital Zika syndrome. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(4):ofy073. doi:10.1093/ofid/ofy073
22. Halai UA, Nielsen-Saines K, Moreira ML i wsp. Maternal Zika virus disease severity, virus load, prior dengue antibodies, and their relationship to birth outcomes. *Clin Infect Dis* 2017;65(6):877-883. doi:10.1093/cid/cix472
23. Pomorska D, Kuchar E. Zakażenie wirusem zika – nowe zagrożenie epidemiczne. *Pediatr Med Rodz* 2016;12(2):150-156. doi:10.15557/PiMR.2016.0014
24. <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/2016>.
25. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4(3):155-165.
26. Khurro MS, Khurro MS, Khurro NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016;22(31):7030-7045. doi:10.3748/wjg.v22.i31.7030
27. Khurro MS, Kamil S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003;10(1):61-69
28. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S. Acute hepatitis E viral infection in pregnancy and maternal morbidity. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25(10):734-737. doi:10.2015/JCPSP.734737.
29. Sayed I, Vercauter AS, Abdelwahab S, Vercautresn K, Meuleman P. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatology* 2015;62(6):1883-1892. doi:10.1002/hep.27990.
30. Chaudhry S, Verma N, Koren D. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician* 2015;61(7):607-608.
31. Perez-Garcia MT, Suay-Garcia B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Red Med Virol* 2017;27:e1929. doi:10.1002/rmv.1929