

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Lytiškai plintančių ligų įtaka nėštumui
Sexually Transmitted Diseases in Pregnancy**

Dovilė Kielaitė VI kursas, 7 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Virginija Paliulytė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2023 m.

Studento elektroninio pašto adresas: dovile.kielaitė@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Chlamidiozė, gonorėja ir sifilis – bene dažniausios lytiškai plintančios ligos, kurių atvejų skaičius bei aktualumas pastarąjį dešimtmetį nepaliauja augti. Infekcijos nėštumo metu gali sukelti platų spektrą nepageidaujamų reiškinių, kurių rizika literatūroje aprašoma nevienareikšmiškai. Analizuojant publikacijas stebėtos pagrindinės aprašomos chlamidiozės, gonorėjos bei sifilio komplikacijos yra: priešlaikinis ir ankstyvas priešlaikinis gimdymas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas naujagimio gimimo svoris, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, nėščiųjų hipertenzija, vaisiaus žūtis ir naujagimių mirštamumas, endometritas bei chorioamnionitas. Chlamidiozė siejama su daugeliu neigiamų nėštumo išeičių, ypač su vaisiaus žūtimi bei spontaniniu persileidimu, tačiau tyrimų rezultatai ir gydymo įtaka komplikacijų pasireiškimui varijuoja. Sunkumų kelia besimptominė ligos eiga, daugelis predisponuojančių faktorių ir nepakankama diagnostika. Gonorėja didina priešlaikinio gimdymo bei mažo gimimo svorio riziką ir svariausią įtaką turi mažo ir vidutinio ekonominio lygio šalyse, o labiausiai situaciją apsunkina antibiotikams rezistentiškos padermės. Sifilis taip pat siejamas su kiekviena iš pagrindinių aptartų nepalankių nėštumo išeičių bei įgimta infekcija ir įgimtomis naujagimio anomalijomis. Visoms aptartoms infekcijoms būdingas ilgalaikis poveikis moterų reprodukcinei sveikatai bei nėštumo baigtims. Net iki nėštumo nustatytos ir gydytos infekcijos siejamos su priešlaikiniu gimdymu, mažu naujagimio svoriu bei išaugusia persileidimo rizika. Komplikacijų pasireiškimo dažnis bei našta gyvenimo eigoje kai kuriais atvejais gali būti suvaldyta pasitelkiant prevencijos programas ir paskyrus savalaikį standartizuotą gydymą. Atsižvelgiant į galimas infekcijų pasekmes, lytiškai plintančių ligų problema išlieka aktuali. Infekcijų pasireiškimo dažniui augant, diagnostikos ir gydymo galimybių gerinimas tampa labai svarbūs.

RAKTAŽODŽIAI

Nėštumas; lytiškai plintančios infekcijos; infekcija nėštumo metu; nėštumo patologija; chlamidiozė; sifilis; gonorėja.

SUMMARY

Chlamydia, gonorrhoea, and syphilis are among the most common sexually transmitted diseases. The number of new cases has not stopped growing during this past decade thus, the pertinence of the problem is evident. Infections during pregnancy can cause a wide range of adverse outcomes, the risks of which are described ambiguously in the literature. The main pregnancy complications of chlamydia, gonorrhoea and syphilis observed in the publications are premature and early premature birth, premature rupture of the membranes of the fetus, low birth weight, small for gestational age, gestational hypertension, fetal demise and neonatal mortality, endometritis and chorioamnionitis. Chlamydia is associated with numerous adverse pregnancy outcomes, especially

with fetal death and spontaneous miscarriage, although study results on the complications and the effect of treatment vary. An asymptomatic course of the disease, multiple predisposing factors and inadequate diagnostics are the main struggles. Gonorrhoea increases the risk of premature birth and low birth weight and is most prevalent in low and middle-income countries. The emergence of resistant gonococcal strains is considered a public health concern. Syphilis is also associated with each of the discussed unfavourable pregnancy outcomes, as well as a congenital infection and neonatal anomalies. Chlamydia, gonorrhoea, and syphilis are known for their long-term effects on women's reproductive health. Prior infection is also associated with premature birth, low birth weight and an increased risk of miscarriage. The burden of sexually transmitted diseases in the course of life can be controlled through prevention programs and timely standardized treatment. Given the possible health consequences, the matter of sexually transmitted infections remains relevant. As the incidence of new cases grows, improving diagnostic and treatment prospects becomes essential.

KEYWORDS

Pregnancy; sexually transmitted disease; sexually transmitted infection; infection during pregnancy; pregnancy pathology; chlamydiosis; syphilis; gonorrhoea.

IVADAS

Lytiškai plintančios infekcijos globaliu mastu laikomos itin reikšmingomis reprodukcinės sistemos morbiditeto kontekste (1). Terminas "lytiškai plintanti infekcija" (toliau – LPI) apibūdina patogeno, kuris sukelia infekciją per lytinį kontaktą, kolonizaciją, o terminas "lytiškai plintanti liga" (toliau – LPL) apibūdinamas kaip atpažįstama būklė, liga, kilusi dėl infekcijos (2), tačiau šios sąvokos mokslinėje literatūroje neretai vartojamos be griežtos atskiriamosios ribos. Problemą vertinant holistiškai, lytiškai plintančios infekcijos bei ligos pasireiški itin ženkliu poveikiu seksualinei ir reprodukciniai gyventojų sveikatai, sukelia ženklias biopsichosocialines problemas ir iššūkius, reikšmingą psichologinę ir socialinę naštą bei stigmatizaciją (3,4), taip pat potencialiai kelia grėsmę vaisingo amžiaus asmenų ir jų palikuonių sveikatai ir gerovei.

Remiantis 2022 metų Pasaulio sveikatos organizacijos (toliau – PSO) duomenimis, kasdien bene 1 milijonas asmenų apsikrečia LPI, tuo tarpu kasmet nustatoma apie 374 milijonai naujų LPL atvejų susirgus viena iš išgydomų lytiškai plintančių ligų – sifiliu, gonorėja, chlamidija ir trichomonozė. Pastarieji ligų sukėlėjai (atitinkamai bakterijos *Treponema pallidum* (TP), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT) ir parazitas *Trichomonas vaginalis*) kartu su virusinėmis hepatito B (HBV), *H. Simplex* (HSV), žmogaus imunodeficito (ŽIV) ir žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekcijomis yra laikomi aštuoniomis labiausiai pasaulyje paplitusiomis LPI (5). Pasak prof. Anna Maria Geretti, 2019 metais užfiksuotas susirgimų chlamidioze, gonorėja ir

sifiliu skaičius pasiekė visų laikų aukštumas (6). Prasidėjus COVID-19 pandemijai, Jungtinėse Valstijose pastebėtas ir plačiai aptarinėjamas kylantis LPI atvejų skaičius nepalaužia augti, o stebimas infekcijų sukėlėjų rezistentiškumas vaistams kelia nerimą medicinos srities specialistams (7–10).

LPI įtaka nėštumui literatūroje aprašoma keliais aspektais. Išskiriamas poveikis preconcepinei sveikatai bei gestacinio laikotarpio eigai ir išeitims. Remiantis moksliniais šaltiniais, dažniausios bakterinės LPI siejamos su dubens uždegimine liga (toliau – DUL), nevaisingumu bei negimdiniu nėštumu, o analizuojant poveikį nėštumui stebimos koreliacijos su priešlaikiniu gimdymu, priešlaikiniu (neišnešiotu) vaisiaus dangalų plyšimu (toliau – PVDP ir PNVDP), mažu naujagimio gimimo svoriu, nėščiujų hipertenzijos ir eklampsijos rizika, intrauterine vaisiaus žūtimi ar gimusiu negyvagimiu bei kitomis patologijomis. Šiuo metu PSO rekomenduoja visuotinį nėščiujų tikrinimą dėl sifilio ir ŽIV, tačiau stokojama specifinių gairių kitų LPI atžvilgiu – daugelyje valstybių taikomas sindrominis gydymas neužtikrina visų apsikrėtusiųjų moterų diagnostikos ir gydymo (5). Nors literatūroje aprašoma ne viena grėsminga LPI komplikacija nėštumo metu, studijose pateikiami duomenys nėra vienareikšmiai. Nepaisant to, visuotinė ankstyvos diagnostikos ir gydymo svarba yra itin didelė – persirgtos LPL nesuteikia imuniteto (8), o vakcinų stoka bei stebimas augantis atsparumas antimikrobiniam gydymui kelia iššūkius visuomenės sveikatos gerovei.

Atsižvelgiant į tai, jog moterys nuo LPI kenčia dažniau nei vyrai bei yra labiau pažeidžiamos dėl anatominių, sociokultūrinių, ekonominių ir fiziologinių ypatumų, šia tema gilinti bei atnaujinti žinias išlieka svarbu. Problema itin reikšminga nėštumo kontekste, kuomet privalu užtikrinti ne tik moters, tačiau ir vaisiaus gerovę (1). Analizuojant dabartines tendencijas, platesnis suvokimas apie LPI bei jų įtaką nėštumui išlaiko svarbą ir aktualumą nepaisant esamų rekomendacijų, prevencijos ir gydymo algoritmų; priešingai – problemos svarba nepalaujamai auga įžengus į 21-ąjį amžių. Tad temos nagrinėjimas reikšmingas siekiant išsamiau suprasti galimus chlamidijos, sifilio ir gonorėjos infekcijų grėsmes bei įtaką moters ir vaisiaus sveikatai, prevencijos bei visuomenės švietimo svarbą.

Darbo tikslas: pasitelkiant PubMed, Cochrane, Mesh, Vilniaus Universiteto bibliotekos duomenų bazes atrinkti ir išanalizuoti mokslinės literatūros duomenis lytiškai plintančių ligų įtakos nėštumui tema, aptariant tris lytiniu keliu plintančias infekcijas ir jų poveikį, specifiką, gydymą bei prevencijos svarbą.

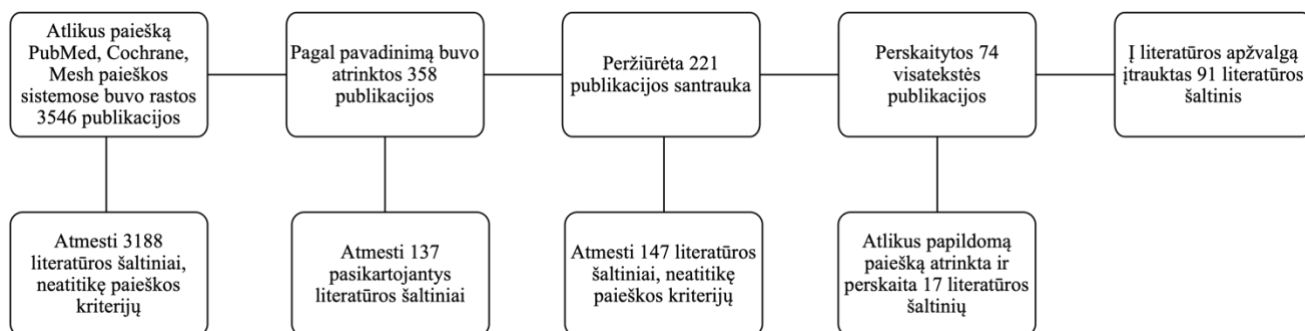
Darbo uždaviniai: Palyginti bei aprašyti publikuotų literatūros šaltinių pateikiamus duomenis apie pasirinktų lytiškai plintančių infekcijų įtaką nėštumui ir nėštumo baigtims.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Nuo 2021 iki 2023 m. PubMed, Cochrane, Mesh paieškos bazėse atlikta literatūros paieška pagal raktinius paieškos žodžius „*chlamydia*“, „*sypilis*“, „*gonorrhoea*“, „*chlamydia trachomatis*“,

„*neisseria gonorrhoeae*“, „*treponema pallidum*“, „pregnancy“, „impact“, „outcome“, „bacterial sexually transmitted diseases“, „prevalence“ ir jų derinius.

Vykdyta ne seniau kaip 2017 metais publikuotų darbų atranka. Iš 3546 straipsnių pagal pavadinimą atrinktos 358 publikacijos, iš kurių 137 buvo atmetos kaip pasikartojančios. Pagal santrauką atrinktos ir pilnai perskaitytos 74 iš 221 publikacijos. Papildomai atrinkta ir perskaityta 17 pilnateksčių publikacijų. Seniausias į apžvalgą įtrauktas straipsnis publikuotas 2011 m. Iš viso į literatūros apžvalgą įtrauktas 91 literatūros šaltinis (**1 pav.**).



1 pav.

EPIDEMIOLOGIJA

2022 m. PSO duomenimis, kasdien apie 1 milijonas asmenų apsikrečia LPI, o kasmet nustatoma bene 374 milijonai naujų LPL atvejų susirgus viena iš išgydomų lytiškai plintančių ligų – sifiliu, gonorėja, chlamidioze ir trichomonoze (5). Literatūroje vis dažniau aprašomas nerimą keliantis LPI atvejų augimas Jungtinėse Amerikos Valstijose tiek vyrų, tiek moterų populiacijoje, ypač – jaunų suaugusiųjų amžiaus grupėje (10), tačiau pastaruosius 20 metų auganti statistika stebima bene kiekvienoje valstybėje (11).

Aptariant epidemiologinę situaciją Lietuvoje, remiantis Nacionalinio Visuomenės Sveikatos Centro (toliau – NVSC) pateikta „Užsikrėtusiųjų lytiškai plintančiomis infekcijomis ir žmogaus imunodeficito virusu epidemiologinės situacijos apžvalga Lietuvoje“, 2021 m. buvo užregistruoti 228 chlamidinės atvejai. Sergamumo rodiklis, lyginant 2021 m. ir 2020 m., išaugo 1,3 karto (nuo 6,2 iki 8,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų). Kiek daugiau nei pusė (57,0 %) užsikrėtusiųjų buvo 20–29 metų amžiaus, o 81,1 % moterų priklausė 20–34 m. amžiaus grupei, didžioji dalis vyrų (67,6 %) taip pat. Sirgusieji barjerinėmis kontracepcijos priemonėmis (prezervatyvais), galinčiais sumažinti riziką užsikrėsti chlamidinė infekcija, nesinaudojo arba nurodė, jog naudojami retai. Taip pat NVSC 2021 m. skelbia užregistravę 117 susirgimų sifiliu. Aukščiausi sergamumo rodikliai užregistruoti Vilniaus, Kauno ir Utenos apskrityse, o žemiausi – Klaipėdos ir Panevėžio apskrityse. 59,0 % (69 atvejai) atvejų sudarė sifilio ankstyvosios stadijos atvejai. 61,5 % užsikrėtusiųjų buvo 20–34 metų amžiaus asmenys. 82,4 % užsikrėtusių moterų priklausė 20–44 m. amžiaus grupei, o 2,6 % atvejų buvo nustatyti nėščiųjų patikros metu. 42,8 % užsikrėtusiųjų barjerinėmis kontracepcijos priemonėmis nesinaudojo arba nurodė naudojęsi retai. 59,0 % sifilio atvejų Lietuvoje sudarė ankstyvosios

susirgimo stadijos, o 2021 m. įgimto sifilio atvejų neužregistruota. Tais pačiais metais užregistruota 30 gonorėjos atvejų iš kurių pusė (46,7 %) užsikrėtusiųjų buvo jauni 20–29 metų amžiaus asmenys. Vilniaus ir Kauno apskrityse buvo užregistruotas aukščiausias, o Telšių ir Alytaus apskrityse – žemiausias sergamumo rodiklis. Dauguma susirgusiųjų asmenų barjerinėmis kontracepcijos priemonėmis naudojosi retai arba nesinaudojo (12).

Atsižvelgiant į statistinius duomenis Lietuvoje ir pasaulyje, galima teigti, jog stebima reikšminga tendencija LPI plisti vaisingo amžiaus moterų populiacijoje ir tarp jaunų suaugusiųjų bei užsikrėtusieji dažniau nurodo nesinaudojantys barjerinėmis kontracepcijos priemonėmis. Minėtieji aspektai bei tai, jog LPI neretai pasireiškia be specifinių simptomų, lemia, jog LPI ir LPL aktualumas ir švietimo svarba išlieka itin reikšmingas siekiant palaikyti visuomenės sveikatą.

LYTIŠKAI PLINTANČIOS INFEKCIJOS

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chlamydia trachomatis – obligatyvinė intraląstelinė bakterija, gebanti tarpti infekuoto organizmo epitelijoje tiek aktyvioje (infekcinėje), tiek neaktyvioje formose. Chlamidioze galima užsikrėsti visų tipų lytinių santykių metu, o infekuota nėščioji naujagimiui infekciją gali perduoti gimdymo metu (13). Po 7–21 (30) dieną trukusio infekcijos inkubacinio laikotarpio moterims gali pasireikšti klasikiniai simptomai, kaip makšties išskyrų kiekio, spalvos ar kvapo pokyčiai, acikliniai kraujavimai, dizurija, dispareunija, apatinės pilvo dalies skausmas, tačiau literatūros duomenimis net iki 95 % infekuotų moterų simptomų neatžymi (14,15).

Išskiriama 15 CT serovariantų, kurie reikšmingi ne tik epidemiologiniais aspektais, tačiau ir savo patogeniškumo potencialu (14,16). Serovari A–C, remiantis literatūros šaltiniais, linkę infekuoti junginės epitelio ląsteles, tad negydoma infekcija gali lemti aklumą. D–K serovari pasižymi afinitetu urogenitalinio trakto epitelio ląstelėms, migruojančioms iš gimdos kaklelio į gimdą ir kiaušintakius, todėl šie serovari gali lemti lėtinės besimptominės infekcijos išsivystymą, uždegiminę dubens ligą, negimdinį nėštumą ir nevaisingumą (13,16). Tuo tarpu L1–L3 serovari užkrečia epitelines ląsteles ir makrofagus, sukelia invazyvią infekciją, siejamą su *lymphogranuloma venereum* (17). Detaliau analizuojant infekcijos patogenezinį mechanizmą, kurį apibrėžia elementariojo kūnelio ir replikuotis gebančio retikulinio kūnelio bifazinis gyvavimo ciklas, svarbu aptarti uždegiminio organizmo atsako vaidmenį. Pro–uždegiminių citokinų, interferono gama ir tumoro nekrozės faktoriaus alfa išsiskyrimas infekcijos metu sustabdo ir apsaugo organizmo ląsteles nuo CT intraląstelinės replikacijos ir plitimo, tačiau bakterija išlieka gyvybinga ramybės būsenoje (1,18). Šioje būsenoje dauguma CT genų, koduojančių baltymus, atsakingus už ląstelės dalijimąsi ir gyvybinių funkcijų palaikymą, yra neaktyvūs. Tuo tarpu genai, koduojantys chlamidijos 60 kDa

šilumos smūgio baltymą (cHSP60), išlieka funkcionalūs ir patogeniui padeda išgyventi stresinėmis sąlygomis. Padidėjusi cHSP60 baltymo sintezė ir išsiskyrimas į ekstraląstelinį tarpą indukuoja lokalizuotą imuninės sistemos uždegiminį atsaką. Kiaušintakiuose šis procesas sukelia audinių pažeidimą, sąaugas ir spindžio okliuziją (8). Svarbu, jog persistuojantis chlamidijai būdingo cHSP60 poveikis nėščiosios imuninei sistemai sukelia kryžminių antikūnių tarp chlamidinio ir žmogaus HSP60 baltymo produkciją, o tai, remiantis literatūros šaltiniais, gali lemti implantacijos proceso sutrikimus bei embriono atmetimą motinos organizme (8). Taip pat, teigiama, jog esant prenatalinei CT infekcijai potencialiai gaminami antigenai, neigiamai veikiantys decidualinio sluoksnio (lokalizuotas tarp vaisiaus membranų ir miometriumo, *decidua* sluoksnis atlieka svarbų vaidmenį sąveikoje tarp nėščiosios ir vaisiaus organizmų) homeostazę, o tai gali tapti nepageidaujamų reiškinių nėštumo metu priežastimi (19,20).

INFEKCIJOS NUSTATYMAS

Infekcija moterims gali būti nustatyta ištyrus šlapimo mėginį ar makšties, burnos ertmės, gerklės, tiesiosios žarnos, taip pat išorinių gimdos kaklelio žiočių gleivinės tepinėlį ar atlikus gimdos kaklelio citologinį tyrimą skystoje terpėje (8,21). Remiantis Amerikos akušerių ir ginekologų koledžo rekomendacijomis, siūloma atlikti kasmetinę chlamidiozės patikrą moterims iki 25 metų amžiaus ir vyresnėms, esant CT infekcijos rizikos veiksnių (21). Laboratorijoje infekcijos diagnostika atliekama pasitelkiant kultūros auginimo ar kitus, kaip imunologinius bei nukleorūgščių amplifikacijos, metodus; pastarasis laikomas auksiniu standartu (8).

INFEKCIJOS GYDYMAS

Ankstyva diagnozė ir gydymas yra geriausi būdai užkirsti kelią infekcijos komplikacijoms ir neigiamoms pasekmėms reprodukcinei moters sveikatai. Ilgą laiką CT infekcijai gydyti pirmos eilės gydymo metodas visiems infekuotiems asmenims buvo vienkartinė peroralinė 2 g azitromicino dozė. Naujausioje literatūroje peroralinė doksiciklino terapija du kartus per parą septynias dienas laikoma efektyvesne, ypač pacientams su chlamidioze, kolonizuojančia urogenitalinės sistemos ir tiesiosios žarnos gleivinę (1). Tuo tarpu nėščiųjų chlamidiozę gydyti, remiantis PSO metodika, rekomenduojama peroraliniu azitromicinu, 1 g vienkartinė doze, o esant kontraindikacijoms rekomenduojamas gydymas amoksicilinu, eritromicinu ar klindamicinu (22). Lyginant šių antibiotikų veiksmingumą, galimas komplikacijas nėštumo metu bei pašalinį vaisto poveikį, didelio skirtumo tarp medikamentų nestebima, tačiau azitromicinas bei klindamicinas sukelia mažiau pašalinių reiškinių, lyginant su eritromicinu (23).

Iki šiol nėra patvirtintos CT vakcinos, kuri užkirstų kelią infekcijos plitimui – iššūkį kelią vakcinos veiksmingumui būtinas abiejų, humoralinio ir ląstelinio, imuniteto aktyvumas (1).

Profilaktika CT infekcijos atžvilgiu būtų naudinga ne tik siekiant mažinti naujų bei pasikartojančių infekcijos atvejų skaičių, tačiau ir sprendžiant plataus antibiotikų vartojimo, antibiotikų rezistentiškumo problemos aspektus bei kontroliuojant neigiamą ir, kaip teigiama, ilgalaikį efektą reprodukcinei sistemai.

ĮTAKA NĖŠTUMUI

Apžvelgus 10 kohortinių studijų, 1 metaanalizę (24) ir atvejų kontrolės studiją (25), kuriose iš viso buvo ištirta 965 381 pacientė iš Šiaurės Amerikos (25,26), Europos (27), Azijos (28–30), Australijos (9,31), Afrikos (32–34) žemynų, temai aktuali CT infekcijos poveikis nėštumui buvo vertinamas nevienareikšmiškai. Studijose analizuotos CT ir priešlaikinio gimdymo (9,24–33), ankstyvo priešlaikinio gimdymo (27,29,30), priešlaikinio neišnešiotais vaisiais dangalų plyšimo (24,28,29), mažo naujagimio gimimo svorio (24,27–31), mažo naujagimio svorio pagal gestacinį amžių (9,24,27,28,30), nėščiųjų hipertenzijos (26,28), vaisiaus žūties ir naujagimių mirštamumo (9,24,30,33,34) bei chorioamnionito ir pogimdyminio endometrito (24) sąsajos. Penkiose iš dvylikos studijų reikšmingų sąsajų tarp nėščiųjų chlamidijos ir tirtų nėštumo komplikacijų rasta nebuvo (9,25,28,29,33). Septyniuose tyrimuose buvo stebėta CT infekcijos nėštumo metu sąsaja su nepageidaujamomis nėštumo išeitimis (24,26,27,30–32,34).

Priešlaikinis gimdymas (spontaninis ar mediciniškai indukuotas gimdymas nuo 22⁺⁰ iki 36⁺⁶ sav.) – viena reikšmingiausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje (35), Lietuvoje laikoma dažniausia perinatalinio sergamumo ir mirštamumo priežastimi (36). Būklė siejama su daugeliu skirtingų faktorių bei genetinė predispozicija, tačiau etiologija išlieka iki galo nesuprasta (37). Nors sociodemografiniai, medicinos priežiūros, gyvenimo kokybės ir aplinkos faktoriai sąlyginai gerėja, neišnešiotumo sukeltos komplikacijos 2016 metais buvo įvardintos pagrindine globalia vaikų iki penkių metų amžiaus mirties priežastimi (35), todėl problemos aktualumas ir poreikis išsiaiškinti įtakos turinčius faktorius išlieka. Literatūroje priešlaikinis gimdymas – bene labiausiai analizuojama chlamidijos nėštumo metu pasekmė. Neretai kaip papildoma infekcijos sukelta komplikacija išskiriamas ankstyvas priešlaikinis gimdymas, apibūdinamas kaip gimdymas iki 34 (kai kuriuose šaltiniuose – iki 32) gestacinės savaitės. Nyderlanduose atliktoje kohortinėje studijoje (27) buvo stebima reikšminga chlamidijos ir spontaninio priešlaikinio gimdymo sąsaja, tačiau imties pacientės, diagnozavus infekciją, gydytos nebuvo. Komplikacijas galima sieti su pacienčių gydymo stoka, tačiau Vakarų Kenijoje gyvenusių moterų, kurioms nėštumo metu buvo diagnozuota ir atitinkamai gydyta CT infekcija, kohortinio tyrimo rezultatai rodė išliekančią spontaninės nėštumo baigties prieš terminą tendenciją (32). Šiaurės Amerikoje atlikto didelės imties kohortinio tyrimo metu tokios sąsajos rasta nebuvo, tačiau pastebėta, jog nepaisant skiriamo gydymo, chlamidijoje sirgusios nėščiosios statistiškai reikšmingai dažniau patyrė gydymo įstaigoje indukuotą priešlaikinį

gimdymą (26). Dar vieno tyrimo Jungtinėse Valstijose rezultatai buvo panašūs, tačiau duomenų apie moterų gydymo tinkamumą trūkumas galėjo lemti rezultatų netikslumą (38). C. Olson-Chen et al. metaanalizės rezultatuose atsispindėjo infekcijos ir priešlaikinio gimdymo sąsaja, tačiau, autorių teigimu, dėl duomenų heterogeniškumo ir fakto, jog aukštesnės kokybės studijose (atrinktose pagal *Newcastle-Ottawa* skalės kriterijus) ryšys prarado reikšmingumą, koreliacija nelaikoma itin svaria (24). Kitos studijos, tyrusios šią nėštumo išeitį, reikšmingų tendencijų nenustatė (9,25,28–31,33).

Dar viena dažnai aptariama nėštumo komplikacija – priešlaikinis neišnešiotas vaisius dangalų plyšimas, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos „Akušerijos diagnostikos ir gydymo metodikoje“ apibūdinamas kaip „vaisiaus vandenių pūslės plyšimas ir gemalinių vandenių nutekėjimas dar neprasidėjus gimdymo veiklai iki 36⁺⁶ sav.“ (36). Statistiškai pasitaikantis apie 3 % nėštumų (39), PNVDP literatūroje siejamas su chlamidioze. Didelės apimties kohortinio tyrimo, kuriame buvo atrinktos ir stebimos 26 385 moterys, rezultatai parodė, jog reikšmingo PNVDP rizikos padidėjimo sergant chlamidioze ir taikant antibakterinį gydymą nėra (28). T. Cho ir bendraautorių studijos (29), kurioje infekuotos moterys taip pat buvo gydytos, rezultatai nesiskyrė. Vienoje studijoje stebėta nedidelė PNVDP sąsaja su chlamidioze, tačiau rezultatai buvo ribiniai (24).

Mažas naujagimio svoris (apibūdinamas kaip < 2500 g svoris) bei mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių (apibūdinamas kaip svoris, pagal amžiaus grupę nesiekiantis 10 procentilės) nei viename kohortiniame tyrime kaip statistiškai reikšminga chlamidinės nėštumo metu komplikacija aprašomas nebuvo. Paminėtina, jog net infekcija sirgusioms ir negydytomis nėščiosioms rizika susilaukti mažo gimimo (bei mažo pagal gestacinį amžių) svorio naujagimio nebuvo išaugusi (27). Tuo tarpu analizuoti metaanalizės rezultatai parodė šiek tiek išaugusią šių komplikacijų riziką (24).

Esama bandymų tirti nėščiųjų hipertenzijos ir CT infekcijos nėštumo metu dėsningumus. Ashley V. Hill ir bendraautorių pateiktais duomenimis, nustatytas reikšmingas tiesioginis statistinis ryšys tarp chlamidinės nėštumo metu ir preeklampsijos ≥ 37 nėštumo savaitę, ypač – jaunų (< 25 m.) juodaodžių nėščiųjų populiacijoje (26). Tuo tarpu visos Japonijos mastu atliktos studijos rezultatai prieštarauja pastariesiems radiniams – remiantis S. Yasuda et al. išvadamis, hipertenzinių būklių nėštumo metu rizika sergant CT infekcija neišauga (28). Abiejų tyrimų imties nėščiosios buvo gydomos po infekcijos nustatymo, vidutinis tiriamųjų amžius ženkliai nesiskyrė (atitinkamai 29,2 m. ir 27,0 m.). Nors Japonijoje atlikta studija pasižymi didesne apimtimi, palyginus su atlikta Š. Amerikoje, svarbu atsižvelgti į individualias tiriamųjų savybes, galinčias turėti įtakos skirtingiems rezultatams, kaip, pavyzdžiui, rasiniai ir socioekonominiai skirtumai. Etninės grupės ar rasės faktorius chlamidinės nėštumo metu eigai stebimas ne tik tarpusavyje lyginant skirtingų valstybių kohortinius tyrimus – itin didelės apimties Jungtinėse Valstijose atlikto tyrimo duomenyse matoma, jog didžiausia rizika prieš laiką baigtis nėštumui pasižymėjo lotynų amerikietės bei juodaodės

moters, tuo tarpu Azijos regionui būdingos etninės grupės moterims statistiškai reikšmingai šios komplikacijos tikimybė neišaugo (38). Tokie skirtumai galėjo būti lemti nevienodų imčių, tačiau ši klausimą naudinga detaliau nagrinėti atskiro tyrimo metu.

Vaisiaus žūties ir naujagimio mirties rizika nėštumo metu sergant chlamidioze aptariama dvejose studijose. Australijos kohortinio tyrimo rezultatai bylojo, jog sergant chlamidioze nėštumo metu rizika susilaukti negyvagimio neišauga (9). Kenijoje atlikto išilginio prospektyvinio kohortinio tyrimo duomenų analizės metu buvo stebėta nežymi sąsaja tarp chlamidiazės ir padidėjusios naujagimio mirties rizikos, tačiau autoriai šią koreliaciją siejo su priešlaikiniu gimdymo atvejais (34). Nežymiai išaugusi vaisiaus žūties rizika stebima ir C. Olson-Chen et al. publikuotoje metaanalizėje (24).

Įdomu tai, jog persirgta chlamidiozė gali paveikti būsimą nėštumą. Infekcijos ir priešlaikinio gimdymo ryšį kiek kitu kampu apžvelgė M. Zeng su bendraautoriais (30), siekę išaiškinti prieš nėštumą buvusios infekcijos įtaką; nors sąsajų su ankstyva nėštumo baigtimi nebuvo, pastebėta, jog net gydyta „prieš-nėštuminė“ chlamidiozė didina vaisiaus makrosomijos riziką, lyginant su infekcija nesirgusiomis moterimis. Australijos nėščiujų kohortoje panašius klausimus analizavę T. Callan et al. (31) nustatė išaugusią riziką persirgusioms moterims pagimdyti mažo gimimo svorio naujagimį ir pagimdyti iki 37 savaitės, tačiau šiame tyrime trūko informacijos apie savalaikį diagnozuotos infekcijos gydymą, todėl duomenys galėjo būti iškreipti.

Vienoje studijoje buvo analizuota chorioamnionito bei pogimdyminio endometrito sąsaja su chlamidioze (24). Nors endometritas buvo statistiškai reikšmingai susijęs su chlamidioze nėštumo metu, išaugusi rizika kilti chorioamnionitui nustatyta nebuvo.

Temai aktualios sisteminės literatūros apžvalgos neprieštarauja pateiktų studijų rezultatams. Remiantis W. Tang et al. publikuota sistemine literatūros apžvalga, CT turi įtakos daugeliui neigiamų nėštumo išiečių, ypač vaisiaus žūčiai bei spontaniniam persileidimui. Stebimas ženklus ryšys su kiaušintakiniu nevaisingumu, ypač – vidutinio ir žemo ekonominio lygio valstybėse (40). Tomi T. Kanninen ir bendraautoriai pastebėjo, kad chlamidiozė pasitaiko apie 9 % nėščiujų su gresiančiu priešlaikiniu gimdymu, tad, esant ankstyvo gimdymo požymiams, rekomenduojama apsvastyti CT ištyrimą (41).

Vertinant infekcijos ir nėštumo komplikacijų koreliaciją svarbu atkreipti dėmesį į savalaikį nėščiujų gydymą. Kohortiniai tyrimai (9,28,29,33) bei atvejų kontrolės studija (25), kurių rezultatai teigė nesant chlamidiazės ir konkrečių neigiamų nėštumo išiečių sąsajos, analizavo atvejus, kai nėščiosioms po infekcijos patvirtinimo buvo skirtas antibakterinis gydymas. D. Moodley et al. teigimu, nors chlamidiozė nepadidino priešlaikinio gimdymo ir mažo naujagimio gimimo svorio rizikos, pacientės, kurioms infekcijos simptomai nepasireiškė ir gydymas skirtas nebuvo, turėjo 3,3 karto didesnę riziką pagimdyti neišnešiotą naujagimį (33). Dvigubai aklu randomizuotų tyrimų

analizėje taip pat pastebėta, jog esama nedidelės teigiamos gydymo įtakos chlamidioze sirgusių nėščiųjų populiacijoje (23). Tad ankstyva diagnostika ir gydymas, režimo laikymasis bei individualūs veiksniai gali turėti ženklią įtaką chlamidinės eigai ir pasekmėms nėštumo metu.

TREPONEMA PALLIDUM

Treponema pallidum sukelta infekcija gali būti perduodama lytiniu keliu ar vertikaliai iš motinos vaisiui gimdoje (rečiau – gimdymo metu esant naujagimio ir moters infekuotų lytinių takų kontaktui), bet kuriuo nėščiosios infekcijos formos (pirminės, antrinės, latentinės ar tretinės) metu (42,43). Negydomas sifilis pasižymi didele transplacentinio perdavimo tikimybe bei iki 80 % išaugusia rizika pasireikšti neigiamoms nėštumo išėjimams: intrauterinei vaisiaus žūčiai, vaisiaus anomalijoms, prieššlaikiniam gimdymui, gimusiam negyvagimiui, mažam gimimo svoriui, įgimtai sifilio infekcijai, ar naujagimio mirčiai (44–46). Aprašomi ir vaisiaus augimo sulėtėjimo atvejai (42). Nuo antrosios gestacinės savaitės *T. pallidum* transplacentiniu keliu gali būti perduodama vaisiui ir sukelti persileidimą. Nuo 16 nėštumo savaitės infekcijos sukėlėjas plinta į skirtingus vaisiaus organus ir juose tarpsta bei tiesiogiai pažeidžia tiek placenta, tiek virkštelę (vyksta mikrovaskulinė proliferacija ir uždegimas). Abu patogeneziniai mechanizmai kenkia vaisiaus vystymuisi ir gali būti prieššlaikinio gimdymo ar intrauterinės vaisiaus mirties priežastimi. Visoms nėščioms moterims, kurios patyrė persileidimą, pagimdė negyvagimį ar įvykus ankstyvai naujagimio mirčiai, turėtų būti atliekamas sifilio tyrimas ir rekomenduojamas infekcijos atvejų gydymas, su tikslu apsaugoti moters sveikatą bei galimus kitus nėštumus nuo susijusių komplikacijų (44). Pagrindiniai sifiliui būdingi klinikiniai simptomai, pasireiškiantys po 21 dieną trunkančio inkubacinio periodo, klasifikuojami pagal ligos sunkumą. Neskausmingi anogenitaliniai ar burnos gleivinės šankeriai bei regioninė limfadenopatija būdinga pirminiam sifiliui. Apie 25 % atvejų negydytas pirminis sifilis per 6–8 savaites progresuoja į antrinį, kuriam būdingas difuzinis bėrimas, generalizuota limfadenopatija bei *condyloma lata*, gali pasireikšti panuveitas. Latentinei ligos fazei, kuri išskiriama į ankstyvą (< 12 mėnesių nuo užsikrėtimo) ir vėlyvą (> 12 mėnesių po užsikrėtimo), būdingas teigiamas serologinio tyrimo rezultatas be pastebimų klinikinių požymių. Latentinę fazę keičia tretinis sifilis, kuriam būdingi uždegiminiai židiniai kardiovaskulinėje, nervų bei skeleto sistemoje, odoje, pasireiškiantys vidutiniškai po 15–30 metų nuo negydytos infekcijos pradžios. Toli pažengusios ligos metu gali pasireikšti neurosifilis (42).

Sifilis nėštumo metu yra antra dažniausia išvengiama vėlyvos vaisiaus žūties priežastis visame pasaulyje (pirmoje vietoje išliekant maliarijai) ir yra susijęs su mažu gimimo svoriu, naujagimių infekcijomis ir prieššlaikiniu gimdymu (47). Įgimto sifilio galima išvengti anksti nustatant ir gydant motinos infekciją; tačiau daugeliui moterų vis dar trūksta resursų tinkamai gydyti sifilį, net ir esant ankstyvai diagnostikai. Perinatalinės priežiūros ir savalaikio ištyrimo galimybių trūkumas

trukdo įgimto sifilio prevencijai, ypač mažo ir vidutinio ekonominio lygio valstybėse, kur ištekliai riboti (1). PSO pasaulinėje sveikatos sektoriaus strategijoje dėl lytiškai plintančių infekcijų 2016–2021 m. vienu iš tikslų įvardijo įgimto sifilio, kaip visuomenės sveikatos problemos, eliminavimą 80 % šalių (t. y. 50 įgimto sifilio atvejų 100 000 gyvų valstybėje gimusių kūdikių), o 2022–2030 m. strategijoje užsibrėžta iki 2030 m. sumažinti naujų sifilio atvejų skaičių 90 % (48).

INFEKCIJOS NUSTATYMAS

Remiantis PSO nėščiąjų patikros ir sifilio gydymo rekomendacijomis, visos nėščiosios turi būti ištiriamos dėl sifilio pirmojo vizito metu bei trečiąjį nėštumo trimestrą (49). Asmenims, sergantiems sifiliu, esama didesnės rizikos užsikrėsti kitomis LPI, todėl rekomenduojama atlikti išsamią lytiškai perduodamų infekcijų diagnostiką. Visi sifiliu sergantys asmenys taip pat turi būti tiriami dėl ŽIV ir HCV, jei regione esama epidemiologinių rizikos veiksnių (50). Galutinei diagnozei svarbus tiesioginis spirochetų aptikimas biologiniame mėginyje (auksiniu standartu laikyta tamsaus lauko mikroskopija), tačiau dažniausiai sifilis nustatomas įvertinus klinikinius simptomus ir pasitelkiant serologinius testus (netreponeminius ir treponemų specifinius tyrimus). Treponemoms specifiniai tyrimai – *Treponema pallidum* hemagliutinacijos testas (angl. *T. pallidum* *Haemagglutination test (TPHA)*) bei imunofermentinės analizės metodas ELISA (angl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Du pagrindiniai netreponeminiai tyrimai – Venerinių ligų tyrimų laboratorijos (angl. *Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL)*) ir greitojo plazmos reagino (angl. *rapid plasma reagin (RPR)*) testai, pagrįsti paciento serumo IgM ir IgG klasės antikūnų prieš kardiolipiną, lecitiną ir cholesterolį detekcija. Šie tyrimo metodai pasižymi mažesniu jautrumu, palyginus su treponeminiais testais, tad itin ankstyva sifilio infekcija gali būti nenustatyta (50). Greitieji, vizito gydymo įtaigoje metu atliekami (angl. „*point-of-care*“) treponeminiai testai lemia išaugusį diagnostikos ir gydymo dažnį bei yra siejami su didesniu sveikų nėštumų skaičiumi regionuose, kur stokoja standartizuotų diagnostikos strategijų, laboratorinio ištyrimo galimybių bei netreponeminių sifilio testų (51). Pažymėtina, kad tie patys antikūnai gali būti randami dėl reakcijos į neseniai atliktą vakcinaciją, karščiavimą, nėštumą ar lėtines ligas (piktnaudžiavimas intraveniniais vaistais, sisteminė raudonoji vilkligė, onkologinės ligos) bei senėjimo procesus. Dėl šios priežasties galimi klaidingai teigiami rezultatai. Nors įprastai serokonversija įvyksta apie trečią infekcijos savaitę, procesas gali užtrukti iki šešių savaičių po užsikrėtimo, todėl moterys su itin ankstyva pirminio sifilio stadija, iš pradžių gali gauti klaidingai neigiamus serologinių testų rezultatus (52). JAV Kovos su ligomis ir prevencijos centras (toliau – CDC) ir PSO rekomenduoja didelio infekcijos paplitimo zonose reguliariai atlikti serologinę nėščiąjų patikrą pirmojo vizito metu, 28 nėštumo savaitę ir gimdymo metu, tačiau rekomendacijos geografiškai skiriasi (1). Lietuvoje, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos „Akušerijos diagnostikos ir gydymo

metodika“, pirmojo nėščiosios apsilankymo metu atliekami privalomi tyrimai, į kurių sąrašą įtrauktas serologinis kraujo RPR tyrimas sifilio diagnostikai, pakartotinai atliekamas 32⁺⁰–34⁺⁶ nėštumo savaitę (53).

INFEKCIJOS GYDYMAS

Veiksmingas infekcijos gydymas lengvai pasiekiamas, nes įprastai skiriama terapija penicilinu G, o bakterijos atsparumas antibiotikams bene neegzistuoja (1). Kaip teigiama PSO metodikoje, nėščiosioms ankstyvojo sifilio gydymui rekomenduoja skirti vienkartinę 2,4 mln. TV penicilino G (benzilpenicilino) injekciją į raumenis. Antros eilės gydymui siūloma skirti 600 000 TV prokainpenicilino į raumenis kiekvieną dieną 10–14 dienų. Vėlyvojo sifilio (pagal PSO – infekcijai trukus ilgiau kaip du metus; pagal 2020 m. Europos sifilio gydymo rekomendacijų gaires – infekcijai trukus vienerius metus ar ilgiau) bei nežinomos trukmės infekcijai gydyti rekomenduojama skirti 2,4 mln. TV penicilino G į raumenis vieną kartą per savaitę tris savaites. Visiems asmenims, alergiškiems penicilinui, ankstyvo sifilio gydymui skiriamas doksiciklinas *per os*, 200 mg 14 dienų; vėlyvos stadijos sifiliui skiriama 200 mg doksiciklino *per os* 21–28 dienas. Alergiškoms nėščiosioms rekomenduojama penicilino desensibilizacija ir gydymas benzilpenicilinu G (49,50). Literatūroje galima rasti ir kitokių gydymo algoritmų – Kinijoje rekomenduojama dviguba penicilino G dozė. Nepaisant to, gydymo efektyvumas, lyginant su vienguba doze, vertinamas nevienareikšmiškai – teigiama, jog skirtingi metodai neigiamų išėičių rizikos vertinimo prasme reikšmingai nesiskiria (54,55). Paminėtina, jog gydymas penicilinu G išlieka vieninteliu efektyviu metodu išvengti įgimto sifilio atvejų (1).

Veiksminga *T. pallidum* vakcina iki šiol nėra sukurta (56), todėl visuotinė antenatalinė patikra ir tinkamas nėščiosios gydymas tebėra veiksmingiausia sifilio perdavimo vaisiui prevencijos strategija. PSO 2008 m. ir 2012 m. vertinimo duomenimis, tinkamas nėščiųjų sifilio infekcijos gydymas (skirta bent viena 2,4 mln. TV penicilino G dozė) galimai sumažino ankstyvos ar vėlyvos vaisiaus mirties, neišnešiotų bei mažo gimimo svorio naujagimių, naujagimio ligos ir mirties atvejų skaičių atitinkamai 82 %, 65 %, 80 % ir 97 % (45).

ĮTAKA NĖŠTUMUI

Apžvelgta 11 kohortinių studijų, aptariančių TP ir nėštumo komplikacijų sąsajas, atliktų Pietų Amerikoje (42,57,58), Šiaurės Amerikoje (38,59,60), Azijoje (30,54,61–63). Iš viso ištirtos 22 185 072 moterys. Publikacijose analizuotos sifilio infekcijos sąsajos su nutrūkusiu nėštumu (30,54,57), priešlaikiniu gimdymu (30,38,42,54,60,61), mažu naujagimio gimimo svoriu (58,61,63), negyvagimio rizika (57,63), naujagimio mirtimi ir įgimtais defektais (61,63), įgimta sifilio infekcija

(42,59,61,63) bei gestacine hipertenzine moters būkle (60). Visose studijose buvo stebėtas infekcijos ryšys su nepageidaujamomis nėštumo išėjimais.

Nėštumo nutrūkimas (vaisiaus mirtis < 28 sav.) literatūroje dažnai siejamas su sifiliu. Retrospektyvinės studijos, atliktos Brazilijoje (57), rezultatai parodė, jog nėščiosios infekcija koreliavo su 1,24 karto išaugusia rizika įvykti bet kokios kilmės nėštumo nutrūkimui. Įdomu tai, jog persileidimo po 12 nėštumo savaitės rizika esant ŽIV ir sifilio koinfekcija siekė net 53,6 %, tačiau dėl informacijos apie gydymą trūkumo statistinis ryšys galėjo neatspindėti tikrosios situacijos besigydžiusių moterų populiacijoje. Kinijoje atlikto tyrimo rezultatuose sirgusių moterų populiacijoje buvo stebėtas 1,4 % nėštumo nutrūkimo dažnis (54). Paminėtina, jog nėštumo eigai reikšmingas ir buvusios ligos faktas. Chongqing savivaldybės retrospektyvinė duomenų analizė, atlikta apžvelgus 57 708 nėštumo atvejus, iš kurių 2438 (4,22 %) moterys prieš nėštumą sirgo LPI (tarp jų – sifiliu) atskleidė, jog buvusi TP infekcija reikšmingai susijusi su padidėjusia savaiminio persileidimo rizika bei nėštumo nutrūkimu/gimdymo sužadinimui dėl medicininių priežasčių (30).

Priešlaikinis gimdymas – itin plačiai aprašoma nepageidaujama nėštumo išėjis sifiliu sergančių moterų populiacijoje. H. Liu ir bendraautorių (54) tyrimo metu, gimdymas iki 37 savaitės buvo dažniausiai pasitaikiusi nepalanki nėštumo išėjis, reikšmingai dažniau pasireiškusį nuo sifilio negydytoms moterims. Kitos Kinijoje atliktos studijos rezultatai panašūs: lyginant su gydytomis pacientėmis, nustatyta reikšmingai išaugusi priešlaikinio gimdymo rizika nėščiosioms, kurioms standartizuota antibiotikoterapija buvo pradėta tik trečiąjį trimestrą arba taikyta nebuvo (61). R. Torres et al. tyrimo rezultatai taip pat įrodė, jog sąsaja tarp sifilio ir priešlaikinio gimdymo yra itin ryški esant neadekvačiam gydymui – rizika tokiu atveju gali išaugti net 2 kartus (42). Jungtinėse Valstijose atliktos R. Gao ir bendraautorių studijos išvadose pateikiama, jog iš trijų tirtųjų LPI nėštumo metu (sifilio, gonorėjos ir chlamidijos), sifiliu sirgusios nėščiosios priešlaikinį gimdymą patyrė dažniausiai (13,3 % atvejų) (38). Tuo tarpu sifilio ir kitos LPI koinfekcija įvykio pasireiškimo tikimybę, lyginant su monoinfekcija, didina dar labiau (60).

Mažas naujagimio gimimo svoris (58,61), kaip sifilio nėštumo metu padarinys, aprašomas Brazilijoje atliktos pjūvinės studijos metu, tačiau bene pusė tirtųjų nesilaikė gydymo režimo ar iš viso nebuvo gydytos (58). Z. Wan et al. teigimu, mažas gimimo svoris gerokai dažniau pasitaikė moterims, kurios buvo negydytos ar pradėtos gydyti trečiąjį nėštumo trimestrą (61).

Negyvagimio rizika, ankstyva naujagimio mirtis ir įgimti defektai aprašomi kiek rečiau. Kaip teigiama, vėlyva vaisiaus žūtis gerokai dažniau pasitaiko negydytoms ir neadekvačiai gydytoms moterims bei nėščiosioms, kurioms antibiotikoterapija pradėta trečiąjį trimestrą (61). Įgimtų defektų, sunkios naujagimio infekcijos bei įgimto sifilio atvejų pasitaiko, tačiau su gydymo statusu šios patologijos statistiškai svaria koreliacija nepasižymi. Kito tyrimo duomenimis, sifilis nėštumo metu laikomas reikšmingu predisponuojančiu faktoriumi pagimdyti negyvą gimimą – Brazilijoje gyvenusioms

infekuotoms moterims rizika išaugo net 3,4 karto. Pastarojo tyrimo metu pastebėta nepakankamo moterų su žemu treponemų titru bei partnerių gydymo tendencija, o tai gali turėti įtakos nepageidaujamų nėštumo išeičių pasireiškimui (57).

Įgimta sifilio infekcija – kita nepalanki išeitis. Įgimtas sifilis bene keturis kartus dažniau pasireiškia neadekvačiai gydytoms moterims, tuo tarpu gydymą pradėjus pirmąjį trimestrą įgimtos infekcijos atvejų nepasitaiko (61). Panašūs pastebėjimai pateikti Brazilijoje atliktoje studijoje – įgimta infekcija laikoma reikšminga komplikacija, tačiau tinkamai gydytos moterys infekciją vaisiui perdavė rečiau (42). A. Lopez ir bendraautoriai pabrėžė, jog vėlyva motinos sifilio diagnostika bei nepakankama antimikrobinė terapija iki gimdymo siejama su didele rizika naujagimiui sirgti įgimta sifilio infekcija, tad savalaikė diagnostika ir standartizuotas nuoseklus moters bei partnerio gydymas laikomi esminėmis įgimtos infekcijos prevencijos priemonėmis (59).

Gestacinės hipertenzinės būklės taip pat siejamos su TP infekcija. Lindsey R. Felske ir bendraautorių Jungtinėse Valstijose atliktas tyrimas siekė išaiškinti chlamidijos, sifilio ir gonorėjos bei jų koinfekcijų įtaką nėštumui. Atlikus duomenų analizę pastebėta didesnė gestacinės hipertenzijos rizika tiriamosiose grupėse, ypač ženkliai sifiliu infekuotų moterų imtyje (60).

Įdomu ir tai, jog literatūroje svarstoma nėščiosios bei partnerio infekcijos konkordantiškumo įtaka nėštumui – pastebėta, jog partnerio koinfekcija didina nepageidaujamų nėštumo išeičių pasireiškimą dažnį (bene 3 kartus didesnė vėlyvos vaisiaus žūtis ir 1,3–1,5 karto didesnė priešlaikinio gimdymo ir mažo naujagimio svorio rizika), tačiau adekvatus gydymas šį dėsnumą gali sumažinti. Paminėtina, kad, esant partnerio koinfekcijai, nėščiųjų gydymas dvejomis penicilino G dozėmis lemia mažesnę komplikacijų riziką. Taikant tokią gydymo schemą, nepageidaujamų išeičių dažnis tarp konkordantiškų ir diskordantiškų porų išlieka panašus. Tuo tarpu skyrus vienos dozės terapiją, moterys su infekuotais partneriais nėštumo eigoje komplikacijas patiria dažniau (62).

Pastaroje ir daugelyje kitų aptartų publikacijų atsispindi itin didelė tinkamos antibakterinės terapijos reikšmė nėščiųjų sifilio kontekste. Išsami H. Liu et al. Kinijoje atlikta studija parodė, jog vienas penicilino kursas, paskirtas iki 28 nėštumo savaitės, yra itin svarbus siekiant išvengti nepageidaujamų infekcijos padarinių nėštumui ir vaisiui (54). Tiriamųjų grupėje, kurioje buvo skirtas gydymas dvejų dozių penicilino G kursu (standartizuotai taikomu Kinijoje), nepageidaujamos nėštumo išeitys pasitaikė panašiai dažnai kaip grupėje, gydytoje vienkartinė penicilino G doze (toks gydymas taikomas Lietuvoje bei Europoje). Nors tyrimas pasižymėjo savitais trūkumais – analizei pasitelkti duomenys iš vieno didmiesčio teritorijos, nebuvo atmestos tiriamųjų moterų galimos koinfekcijos kitomis LPI, galinčiomis daryti įtaką nėštumo patologijai ir nėščiųjų išeitys nebuvo išskirtos pagal diagnozės laiką – pateiktos įžvalgos galimo infekcijos poveikio nėštumui, vaisiui bei gydymo pradžios laiko klausimais išlieka naudingos klinikinėje praktikoje. Savalaikio gydymo pradžios svarba akcentuojama ir kitose publikacijose, kur pastebėta ženkliai išaugusi nėštumo

komplikacijų rizika moterims, standartizuotą gydymą penicilinu pradėjusioms vėlai, tik trečiąjį nėštumo trimestrą (61,64). C. Bian ir bendraautorių teigimu, iki šiol aptartos nepageidaujamos sifilio sukeltos nėštumo baigtys siejamos ne tik su gydymo klaidomis, bet ir didesniu nei 1:8 pradiniu treponemų titru – ši tendencija būdinga tiek gydytoms, tiek negydytoms moterims. Kartu pastebėta tiesioginė rizikos sąsaja su vyresniu amžiumi, o buvę nėštumai, pasak autorių, laikomi apsauginiu veiksniumi (63).

Tad klinikinėje praktikoje pasitaiko platus spektras sifilio sukeltų nėštumo komplikacijų. Taip pat aprašoma neigiama infekcijos įtaka reprodukcinėi sveikatai. Išskiriami riziką didinantys (didelis treponemų titras, vyresnis amžius, neadekvatus ar pavėluotas gydymas, partnerio koinfekcija) bei apsauginiai faktoriai (buvę nėštumai, savalaikis gydymas). Itin akcentuojama adekvataus ir savalaikio gydymo reikšmė bei įtakos turintis sveikatos priežiūros prieinamumas, socioekonominis statusas.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Gram–neigiamas diplokokas *Neisseria gonorrhoeae* – obligatyvinė žmogui patogeniška bakterija, kolonizuojanti reprodukcinės sistemos organų, taip pat junginės, ryklės ir tiesiosios žarnos gleivinės ląsteles (8,65). Gonorėja dažniausiai užsikrečiama lytinių santykių metu, tačiau moterys infekciją gali perduoti naujagimiui natūralaus gimdymo eigoje (66). Žinoma, kad dėl patogeno sukulto uždegiminio imuninio atsako vyksta kiaušintakių epitelio endoluminalinis pažeidimas, galintis lemti kiaušintakių randėjimą ir okliuziją, virpamojo epitelio ląstelių skaičiaus mažėjimą (67). Ilgainiui gali išsivystyti ūmi ar subklinikinė DUL, lėtinis dubens skausmas dėl naujai susiformavusių sąaugų pilvo ertmėje, kiaušintakinis nevaisingumas bei išaugusi negimdinio nėštumo rizika (67,68). Nors gonorėja apie 45 % moterų (bei nėščiųjų) pasireiškia besimptomiskai (69), pacientės gali skųstis endocervicito ir uretrito simptomais. Tuo tarpu generalizuota infekcija siejama su pūlingo artrito atvejais tiek moterų, tiek vyrų populiacijoje (1,8,70). Paminėtina, jog NG infekcija palengvina kitų LPI ir ŽIV perdavimą (1). Pagrindinės aprašomos gonorėjos nėštumo metu komplikacijos yra PVDP, priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio svoris bei vaisiaus ar naujagimio mirtis, pogimdyminis endometritas (8,70,71). Paminėtina, jog retais atvejais infekcija naujagimiui perduodama prenataliai dėl prieš laiką plyšusių vaisiaus dangalų. Tokiu atveju bakterija gali sukelti naujagimių oftalmiją (*ophthalmia neonatorum*), ūmų konjunktyvitą, kuris siejamas su aklumu, taip pat sisteminę infekciją bei naujagimių sepsį (72).

INFEKCIJOS NUSTATYMAS

Laboratorijoje infekcijos diagnostika atliekama pasitelkus imunologinius bei nukleorūgščių amplifikacijos metodus. Pastarasis laikomas auksiniu standartu, tačiau, siekiant įvertinti jautrumą antibiotikams, rekomenduojama išauginti (neselektyviame šokoladiniame agare ar selektyvioje

Thayer-Martin agarų terpėje) patogeną patvirtinančią kultūrą (8). Gonokokinė infekcija gali būti patvirtinama mikroskopuojant Gramo būdu dažytą tepinėlį (paimtą iš makšties ar gimdos kaklelio bei pirmojo šlapimo mėginio) arba gimdos kaklelio citologinį tyrimą skystoje terpėje (73).

INFEKCIJOS GYDYMAS

Gonorėja laikoma viena iš kliniškai svarbiausių LPI visame pasaulyje. Dėl greito infekcijos perdavimo būdo, ypač tarp didelės rizikos grupių (pasižyminčių rizikinga seksualine elgsena, žemesniu socioekonominiu lygiu), ir augančio atsparumo antibiotikams, gonorėjos plitimo valdymas ir alternatyvaus gydymo galimybės tampa vis reikšmingesne visuomenės sveikatos problema.

Dar 1986 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose įkurtos gonokokų izoliuotų kultūrų stebėjimo programos (angl. „*The Gonococcal Isolate Surveillance Program*“) tikslas – stebėti atsparumo antibakterinėms medžiagoms tendencijas izoliuotose šlaplės NG kolonijose bei teikti klinikines rekomendacijas gonokokinės infekcijos terapijos principams (74). Nuo 1992 m. NG rezistentiškumo situacijos stebėjimas vykdomas ir PSO inicijuotoje gonokokų antimikrobinio rezistentiškumo stebėjimo programoje (angl. „*WHO Gonococcal AMR Surveillance Programme – WHO-GASP*“). Jau 2016 m. NG buvo įtraukta į pasaulio antimikrobinio rezistentiškumo stebėjimo sistemos (angl. „*Global AMR Surveillance System – GLASS*“) prioritetus (75). Nuo programos pradžios laikų stebimas atsiradęs atsparumas fluorochinolonams ir makrolidų grupės antibiotikams, tad 2020 m. CDC gydymo gairėse pirmos eilės nekomplikuotos gonorėjos gydymui rekomenduotas cefalosporinų grupės antibiotikas ceftriaksonas (76). Daugeliu atvejų ceftriaksono terapija tebėra efektyvi, nors vis didesnį susirūpinimą kelia plintančios šiam antibiotikui atsparios gonokokų populiacijos, kadangi alternatyvios gydymo galimybės yra ribotos. Apie tokias padermes pranešama Danijoje, Prancūzijoje, Japonijoje, Tailande ir Jungtinėje Karalystėje (1). Dėl pastebimai išaugusio rezistentiškumo paskutiniam efektyviam monoterapijos metodui, NG literatūroje imta vadinti „super–patogenu“ (angl. „*super–bug*“) (70).

Remiantis PSO rekomendacijomis, vienkartinė dvejų antibiotikų derinio (ceftriaksono mažos dozės (250 mg) injekcija į raumenis ir 1 g azitromicino *per os*) terapija laikoma pirmo pasirinkimo gydymu visiems asmenims ir nėščiosioms, kai nėra informacijos apie galimą bakterijos rezistentiškumą (66,73). Esant žinomam rezistentiškumui, PSO rekomenduoja skirti monoterapiją ceftriaksonu (250 mg) ar spektinomycinu (2 g) į raumenis arba 400 mg cefiksimo *per os* (66). Lietuvoje nėščiosios dėl gonokokinės infekcijos gydomos 250 mg ceftriaksono injekcija į raumenis vienkartinai ir eritromycinu 2 g septynias paras *per os* (tokia metodika greičiausiai taikoma neretai pasitaikančiai chlamidijos koinfekcijai padengti) (77). Remiantis „*UpToDate*“, pirmo pasirinkimo gydymu išlieka ceftriaksono didelės dozės vienkartinė injekcija į raumenis (500 mg pacientams, sveriantiems < 150 kg bei 1 g pacientams ≥ 150 kg), o ceftriaksono ir azitromicino kombinacija

gonorėjos gydymui nebėra rekomenduojama. Nėščiosioms skirtinas standartinis gydymo režimas, tačiau po trijų mėnesių atlikto pakartotinio infekcijos ištyrimo siūloma atlikti papildomą patikrą trečio trimestro metu (78).

Atsižvelgiant į pasaulyje vis didesnę reikšmę įgaunančią atsparumo antibiotikams problemą ir stebint atsparių gonorėjos padermių plitimą (šiuolaikinė gonokokų populiacija yra itin mišri ir šis reiškinys aprašomas kaip palyginti naujas), vakcinės svarba tampa neginčijama (73,79). Esant ribotoms alternatyvaus gydymo galimybėms (1) ir patvirtintos efektyvios gonorėjos vakcinės stokai, infekcijos valdymas kliaujasi prevencija: saugaus seksualinio elgesio principais bei LPL stigmos mažinimu su tikslu gerinti ankstyvos diagnozės ir gydymo prieinamumą (73).

ĮTAKA NĖŠTUMUI

Apžvelgus 9 kohortines studijas, kuriose iš viso ištirtos 18 321 964 moterys iš Šiaurės Amerikos (38,60,80,81), Azijos (30), Australijos (31) ir Afrikos (32–34) žemynų, stebėti nevienareikšmiai rezultatai probleminio klausimo tema. Studijose analizuotas NG ir priešlaikinio gimdymo (30–33,38,60,80), mažo naujagimio gimimo svorio (30,31,60,81), mažo naujagimio svorio pagal gestacinį amžių (30,81), nėščiųjų hipertenzijos (60), vėlyvos vaisiaus žūties ir naujagimių mirštamumo (30,33,34) ryšys. Aštuoniuose tyrimuose buvo stebėta NG infekcijos sąsaja su nepageidaujamomis nėštumo išeitimis (31–34,38,60,80,81). Vienoje studijoje reikšmingų sąsajų tarp tirtų nėštumo komplikacijų rasta nebuvo (30).

Priešlaikinis gimdymas – gausiai analizuojama gonorėjos nėštumo metu komplikacija. Kaip pastebėta D. Moodley ir bendraautorių atliktoje studijoje, neigiamos išeitys siejamos su pacienčių gydymo stoka – besimptomine gonorėja sirgusios negydytos nėščiosios reikšmingai dažniau pagimdė neišnešiotus naujagimius, tuo tarpu gydytoms moterims ši komplikacija pasitaikė panašiai dažnai kaip sveikoms tiriamosioms (33). Nors studija pasižymėjo didele intimi, tyrėjai neatsižvelgė į galimą koinfekciją su kita LPI, tad, didelė tikimybė, jog rezultatai nebuvo tikslūs. Afrikoje atlikto tyrimo rezultatuose pastebėta, jog priešlaikinio gimdymo rizika NG infekuotoms moterims išlieka reikšmingai didesnė net ir skyrus standartizuotą gydymą (32). Taip teigiama ir Emily R. Burdette (80) et al. Jungtinėse valstijose atlikto tyrimo išvadose: pastebėta, kad priešlaikinio gimdymo ir ankstyvo priešlaikinio gimdymo rizika buvo išaugusi nepriklausomai nuo gydymo laiko. R. Gao ir bendraautoriai nustatė panašius rezultatus, tačiau dėl informacijos apie gydymo taikymą trūkumo duomenys galėjo būti iškreipti (38). Kitos kohortinės studijos, tyrusios šią nėštumo išeitį, reikšmingų tendencijų nenustatė (30,60).

Mažas naujagimio gimimo svoris bei svoris pagal gestacinį amžių kaip statistiškai reikšminga gonorėjos nėštumo metu komplikacija buvo aprašoma vienoje publikacijoje. Pasak Christine L. Heumann ir bendraautorių, gonorėja nėštumo metu sirgusios moterys pasižymėjo 40 % didesne

tikimybe susilaukti mažo gimimo svorio naujagimio bei 60 % didesne tikimybe pagimdyti naujagimį, mažą pagal gestacinį amžių (81).

Ashley V. Hill et al. tyrė nėščiųjų hipertenzijos bei NG infekcijos dėsningumus ir nustatė statistiškai reikšmingai išaugusią riziką moterims, nėštumo metu sergančioms gonorėja, išsivystyti gestacinei hipertenzijai (60). Kadangi į tiriamųjų gydymo tinkamumą nebuvo atsižvelgta, visapusiškai infekcijos ir aukšto kraujospūdžio nėštumo metu koreliacijos įvertinti negalima.

Negyvagimio ir naujagimio mirties rizika sergant gonorėja aptariama dvejose studijose (33,34). Kenijoje atlikto išilginio prospektyvinio kohortinio tyrimo duomenų analizės metu stebėta sąsaja tarp infekcijos ir padidėjusios naujagimio mirties rizikos, o visi mirties atvejai buvo neišnešiotų naujagimių (34). Kito mažesnės apimties kohortinio tyrimo P. Afrikoje rezultatai teigė, kad, palyginus su sveikomis nėščiosiomis, gonorėja sirgusioms moterims rizika susilaukti negyvagimio išaugo daugiau nei 2 kartus, tačiau, atmetus papildomus kintamuosius, statistinis reikšmingumas tapo ribinis (33).

Paminėtina, jog buvusi gonorėjos infekcija gali paveikti planuojamus nėštumus. Infekcijos ir priešlaikinio gimdymo ryšys aptariamas Australijoje atliktoje studijoje (31), kur pastebėta, jog gonorėja sirgusioms moterims rizika pagimdyti iki 37 gestacinės savaitės yra didesnė, lyginant su infekcija nesirgusiomis moterimis. Taip pat, esama didesnės rizikos susilaukti mažo gimimo svorio naujagimio – ši koreliacija, kaip teigiama, tiesiogiai priklauso nuo teigiamų gonorėjos testų rezultatų skaičiaus. Svarbu, jog tyrime trūko informacijos apie savalaikį diagnozuotos infekcijos gydymą, todėl duomenys galėjo būti netikslūs. Kitų neigiamų nėštumo išėičių dėl buvusios infekcijos aprašyta nebuvo (30).

Esama sisteminių apžvalgų, leidžiančių kritiškai įvertinti iki šiol aptartas studijas. L. Vallely et al. publikacijoje teigiama, kad NG infekcija nėštumo metu didina priešlaikinio gimdymo bei mažo naujagimio gimimo svorio riziką atsižvelgiant į visus papildomus veiksnius bei svariausią įtaką turi mažo ir vidutinio ekonominio lygio valstybėse. Stebimos infekcijos sąsajos su PVDP, perinataline vaisiaus mirtimi ir naujagimių oftalmija, tačiau daugelyje analizuotų studijų rezultatai pateikiami neatsižvelgus į papildomus veiksnius (71).

Vertinant infekcijos ir nėštumo komplikacijų pasireiškimą svarbu atkreipti dėmesį į savalaikę antibiotikoterapiją. Dalis aptartų studijų stokojo išsamios informacijos apie tiriamųjų gydymą bei gydymo tinkamumą. Dėl šios priežasties visapusiškai įvertinti antibakterinio gydymo įtaką komplikacijų pasireiškimui tampa sudėtinga. Nepaisant to, ankstyva diagnostika ir nėštumui saugaus gydymo rekomendacijų laikymasis išlieka tinkamiausia taktika besilaukiančioms moterims.

Kitas reikšmingas aspektas – biopsichosocialiniai nėščiųjų išskirtinimai. Literatūroje akcentuojama, jog individualūs veiksniai turi ženklų įtaką infekcijos pasireiškimui dažniui bei komplikacijoms. Pastebėta, jog gonorėja nėštumo metu sirgusios moterys dažniau priklauso

pažeidžiamai socialinei grupei, yra nepirmakartės ir pasižymi jaunesniu amžiumi, dažniau yra ne europidų rasės, mažesnio išsilavinimo lygio bei turi polinkį tęsti žalingus įpročius nėštumo metu. Taip pat pastebėtos dažnesnės koinfekcijos su kitomis LPI ir gretutinės ligos, kaip diabetas, sifilis, hepatitas B ir C (81).

APTARIMAS

Chlamidiozės, gonorėjos bei sifilio įtaka moterų reprodukciniai sveikatai – aktualumo neprarandanti ir kompleksiška problema. Didžioji dalis literatūroje aprašomų galimų komplikacijų, diagnostikos ir gydymo įtaka daugelyje individualių tyrimų bei aukšto lygio sistemines apžvalgose vertinami nevienareikšmiškai. Nepaisant to, pabrėžiama svari savalaikio infekcijos nustatymo ir gydymo reikšmė bei situaciją apsunkinančių socioekonominių aspektų svarba. Net šalyse, kur esama nacionalinių rekomendacijų dėl rutininio nėščiųjų LPI ištyrimo, pasitaiko nediagnozuotų atvejų. Žinant potencialias infekcijų grėsmes ir esant prieinamam bei saugiam antibakteriniam gydymu tokia padėtis kelia nerimą.

Analizuojant publikacijas stebėtos šios pagrindinės aprašomos chlamidiozės, gonorėjos bei sifilio komplikacijos nėštumo metu: priešlaikinis ir ankstyvas priešlaikinis gimdymas, PVDP ir PNVDP, mažas naujagimio gimimo svoris, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, nėščiųjų hipertenzija, vaisiaus žūtis vėlyvuju gestaciniu laikotarpiu ir naujagimių mirštamumas, endometritas bei chorioamnionitas. Nagrinėjant galimas chlamidiozės komplikacijas, aprašoma, jog negydoma infekcija gali lemti iki 30 % išaugusių riziką vystytis uždegiminei dubens ligai, kuri plačiai siejama su reprodukcinės sveikatos ir akušerinėmis komplikacijomis (kiaušintakiniu nevaisingumu ir lėtiniu dubens skausmu bei negimdiniu nėštumu) (82). Nėštumo metu negydoma infekcija gali sukelti priešlaikinį nėštumo nutrūkimą, gestacines hipertenzines būkles, pogimdyminį endometritą bei vaisiaus žūtį, mažą naujagimio svorį ar būti naujagimio oftalmijos bei pneumonijos priežastimi (83). Nepaisant aprašomų grėsmingų pasekmių, kohortinių tyrimų analizės metu chlamidioze sirgusių nėščiųjų išeitys varijavo ne tik komplikacijų, tačiau ir gydymo efektyvumo aspektais, todėl kolektyviai įvertinti infekcijos poveikį sudėtinga. Taip galėjo nutikti dėl sveikatos priežiūros netolygumų bei skirtingų ekonominių padėčių, besiskiriančių tarp valstybių, kuriose atliktos studijos. Taip pat, skirtinguose tyrimuose išeitys vertintos pagal savitus kriterijus. Kitas aktualus aspektas, galintis lemti skirtingus rezultatus – papildomi faktoriai, darantys įtaką nėščiųjų sveikatai: rūkymas, gretutinės ligos, kitų LPI koinfekcija, etninė grupė ir amžius. Itin įdomi etninės grupės įtaka chlamidiozės pasireiškimui. Didelės imties ir ilgai trukusios studijos, atliktos Japonijoje, nenustatė nė vienos chlamidiozės lemtos neigiamos nėštumo baigties gydytų moterų populiacijoje (28,29), o kitose valstybėse į studijas įtrauktos azijietės moterys, nors jų ištirta mažiau, pasižymėjo nedideliu komplikacijų skaičiumi. Stebint tokias tendencijas galima svarstyti, jog Japonijoje vyrauja mažiau

patogeniška CT populiacija ar Azijos gyventojai pasižymi genetiškai determinuotomis savybėmis, kurios lemia mažesnę bakterijos patogeniškumą. Nors negalima atmesti, kad chlamidiozės komplikacijų stebėta mažiau dėl aukštų ekonominio bei sveikatos sistemos rodiklių ir geros gydymo režimo laikymosi kultūros Japonijoje, rezultatai vertingi siekiant geriau suprasti infekcijos įtaką. Taip pat, kohortiniuose tyrimuose nelengva visapusiškai įvertinti gydymo tęstinumą ir tinkamumą. Ne vienoje studijoje kaip reikšmingas trūkumas aprašomas nežinomas moterų gydymo statusas ir daroma prielaida, jog kiekviena nėščioji gavo savalaikį gydymą pagal valstybėje galiojančią metodiką. Tai lemia ženkliai spragas antibakterinio gydymo ir infekcijos išiečių sąsajos kontekste. Kaip aptarta iki šiol, didelę reikšmę komplikacijų pasireiškimui gali turėti netinkama vaistų terapija. Analizuojant kohortinius tyrimus, kurių eigoje diagnozuota CT infekcija nėštumo metu nebuvo gydyta, nustatyta, kad chlamidiozė statistiškai reikšmingai susijusi su priešlaikiniu gimdymu. Tuo tarpu aukštos kokybės studijose, kuriose pacientės buvo gydomos antibakteriniais vaistais, reikšmingų sąsajų tarp CT infekcijos ir neigiamų nėštumo išiečių nustatyta nebuvo. Pastaroji tendencija pastebėta penkiose iš dvylikos aptartų studijų. Tad, nepaisant daugelio tyrimų, teigiančių, jog *C. trachomatis* infekcija nėštumo metu susijusi su neigiamomis išiečiomis, mokslinėje literatūroje iki šiol randama prieštarų.

Mokslinėse publikacijose įžvalgos apie gonorėjos įtaką nėštumo eigai kiek mažiau kontraversiškos. Iš devynių analizuotų studijų aštuonios teigė esant reikšmingų nepageidaujamų nėštumo išiečių. Itin pastebima gonorėjos ir priešlaikinio gimdymo sąsaja, aprašoma ir sisteminėse apžvalgose (71), tačiau prieštarų esama gydymo veiksmingumo klausimais. Ne vienoje studijoje teigiama, jog savalaikis gonorėjos gydymas neapsaugo nuo priešlaikinio gimdymo bei kitų komplikacijų, tačiau neretai autoriai pabrėžia trūkstant objektyvių metodų gydymo režimo laikymuisi nustatyti. Tad išlikusi komplikacijų rizika gali būti lemta neadekvataus gydymo, koinfekcijų ir kitų moters ligų bei iki šiol aptartų papildomų žalingų veiksnių. Iš kitos pusės, tai gali reikšti išplitusią uždegiminę reakciją moters organizme, kai esamas gydymas neveiksmingas. Atkreiptinas dėmesys į augantį NG atsparumą antimikrobiniam gydymui, kuris, ypač regionuose, kur rezistentiški štamai išplitę, be abejonės gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui, o kartu – komplikacijų atsiradimui.

Sifilis vis dar laikomas antra dažniausia išvengiama vaisiaus žūties vėlyvuojų nėštumo laikotarpiu priežastimi ir, nepaisant daugelyje valstybių esančių visuotinės patikros programų, perinatalinė ir įgimta infekcija išlieka aktualia visuomenės sveikatos problema. Pažymėtina, jog pastaruoju metu itin daug tyrimų sifilio ir nėštumo išiečių bei infekcijos sukeltos naštos klausimais publikuojama Kinijoje, kur ligos paplitimas besilaukiančių moterų populiacijoje siekia iki 1 % (54). Valstybėje vykdomas aktyvus epidemiologinės situacijos stebėjimas, o eilė atliktų retrospektyvinių duomenų analizių leidžia įvairiapusiškai įvertinti sifilio infekcijos nėštumo metu pasekmes. Problemos aktualumą vienoje gausiausiai apgyvendintų pasaulio valstybių pabrėžia Y. Wang et al. 2019 m. publikuota retrospektyvinė kohortinė studija (84). Tyrimo, kurio tikslas buvo įvertinti sifilio

naštą ir įtaką nėštumui Kinijoje, metu išanalizuoti 35 247 infekcijos nėštumo metu atvejai (0,23 % visų nėštumų) bei nustatyta, jog su sifiliu siejamų neigiamų nėštumo išeičių paplitimas siekia 34,1/100 000 registruotų atvejų (intervalas nuo 5,8 iki 218,0/100 000 nėščiųjų skirtingose provincijose). Kitaip nei su prieš tai aptartais patogenais, sifilio įtaka nėštumui yra gan akivaizdi. Aprašomos sąsajos su kiekviena iš pagrindinių aptartų nepalankių nėštumo išeičių bei įgimtu sifiliu ir naujagimio defektais. Kadangi infekcijos sukėlėjas jau nuo antrojo nėštumo trimestro tiesiogiai pažeidžia vaisiaus struktūras ir audinius, studijų radiniai laikomi adekvačiais infekcijos patogenezinio proceso atžvilgiu. Taip pat, ne viename šaltinyje akcentuojami papildomi, prie nepalankių baigčių prisidedantys rizikos faktoriai. Publikacijose pabrėžiama savalaikio gydymo pradžios ir tęstinumo svarba – 28 gestacinė savaitė laikoma kertine riba, po kurios reikšmingai išauga nepalankių nėštumo išeičių bei žalos vaisiui rizika, nepaisant skirtos antibiotikoterapijos. Pastebėta, jog pirmojo netreponemino testo rezultatui viršijus mažos teigiamosios reikšmės ($\geq 1:8$) ribą ir esant partnerio koinfekcijai, komplikacijų dažnis taip pat gali išaugti. Kadangi partnerio koinfekcija siejama su didesniais serumo titrais, neigiamų išeičių koreliacija turi pagrindą.

Pažymėtina, jog didžiausias LPL paplitimas ir didžiausia infekcijų našta registruojama vidutinio ir žemo ekonominio lygio valstybėse bei tarp socialiai pažeidžiamų asmenų. Infekcijos dažniau pasitaiko jaunesnio amžiaus bei juodaodžių etninės grupės vienišoms moterims be aukštojo išsilavinimo ir mažesnėmis metinėmis pajamomis (85), turinčioms daugiau nei vieną partnerį. Atsižvelgiant į tai, jog globaliai daugiau nei 10 % visų nėščiųjų kenčia nuo psichinės sveikatos sutrikimų (86), o LPI dažniau pasitaiko jauno amžiaus asmenims ir turi neigiamą įtaką psichologinei asmenų būklei bei socialiniam gyvenimui, svarbu laiku atkreipti dėmesį į šios populiacijos psichinės sveikatos aspektus ir stigmą keliamus sunkumus bei skatinti holistinės sveikatos priežiūros principus.

Vertinant LPI atvejų valdymo žingsnius (87), didelis dėmesys skirtinas išsamios anamnezės surinkimui bei pacienčių ištyrimui. Po diagnozės nustatymo ir standartizuoto gydymo pradžios svarbus asmens ir partnerio konsultavimas bei saugios lytinės elgsenos principų mokymas, galintis padėti išvengti LPI pasikartojimo (tai ypač aktualu, nes persirgus aptariamomis ir kitomis LPI imunitetas nesusidaro, o šiuolaikinė medicina vis dar negali pasiūlyti efektyvių vakcinacijos metodų). Taip pat reikšmingas statistinių duomenų rinkimas su tikslu atnaujinti ar kurti rekomendacijas pagal konkretaus regiono tendencijas – naujausioje literatūroje siūloma tęsti nacionalinę dažniausių bakterinių LPI epidemiologijos stebėseną atliekant rutininį moterų ir vyrų ištyrimą kas 2–3 metus (65).

Gydymo specifika kiekvienai iš aptartų infekcijų skiriasi. Sifilio gydymas dėl prieinamumo ir bene neegzistuojančio bakterijos atsparumo išlieka standartinis, nors kai kuriose valstybėse skiriama ne tipinė viena, o dvejų dozių benzilpenicilino G terapija (itin plačiai aprašoma Kinijoje). Tokios

gydymo schemas pranašumas nenustatytas, tačiau stebima, kad, esant abiejų partnerių infekcijai, taikant dviejų dozių penicilino G gydymą gaunami geresni rezultatai. Kitokia situacija stebima chlamidijos ir gonorėjos atžvilgiu. Analizuojant užsienio autorių publikacijas bei lietuvišką literatūrą randama daug straipsnių sindrominio šių LPI gydymo tema. Daugelyje pasaulio valstybių CT ir GN infekcijoms taikomas sindrominis LPI valdymas (rekomenduojamas PSO), apibūdinamas kaip tinkamo gydymo parinkimas identifikuojant išsakomų ir klinikinių simptomų grupę be specifinių laboratorinių tyrimų. Paminėtina, jog pacientams skiriama ne į konkretaus patogeno eradikaciją nukreipta terapija, o į platų spektrą galimų infekcijos sukėlėjų. Toks gydymo principas pasižymi savitomis teigiamomis pusėmis, kaip užtikrintas universalus gydymo prieinamumas įvairaus ekonominio lygio valstybėse, greitas ir gan efektyvus infekcijos plitimo stabdymas kartu mažinant medicinos personalo ir pacientų kaštus, taip pat užtikrinant gydymą esant abejotinai paciento pakartotinio apsilankymo tikimybei. Iš kitos pusės, sindrominis gydymas neužtikrina visų užsikrėtusiųjų ir besimptominių asmenų (daugiau nei pusė moterų, užsikrėtusių CT ar NG infekcija, pagrindinių simptomų, kaip pakitusios makšties išskyros ir pilvo skausmas, nejaučia (8,88)) diagnostikos ir gydymo. Literatūroje aprašoma, jog ankstyvo gydymo taktika veiksminga siekiant sumažinti nėštumo komplikacijų riziką, tačiau tai, vadovaujantis pastaruoju infekcijos valdymo metodu, išlieka sudėtinga. Kadangi dalis moterų nėštumo metu užsikrečia ar jau serga LPI, o visuotinė patikra daugelyje valstybių nėra rekomenduojama, nediagnozuotų ir negydomų pacienčių nėštumo baigtys negali būti priskiriamos prie konkretaus galimo rizikos veiksnio ir objektyviai įvertinti tikrąją patogenų poveikį tampa itin keblu. Tai ypač aktualu nėščiąjų pacienčių atžvilgiu, kai negydoma LPI gali sukelti grėsmingas nėštumo komplikacijas ir žalą naujagimiui (89). Šis gydymo principas taip pat kelia daug klausimų antibiotikų rezistentiškumo problemos tema, ypač atsižvelgiant į augantį NG atsparumą įprastiems antibakteriniams vaistams.

Svarbu nėsčiasias tirti dėl dažniausių lytiškai plintančių infekcijų. Deja, regionuose, kur sveikatos priežiūra sunkiai prieinama, o infekcijos pasekmės sunkiausios, tai pasiekti nelengva. Daugelyje valstybių galioja efektyvi sifilio patikros schema, tačiau situacija apsunkinta trečiojo pasaulio valstybių regionuose, kur stokojama standartizuotų diagnostikos strategijų. Skirtingai nuo virusinių LPI (ŽIV, hepatito B ir C) ir sifilio, mažo ir vidutinio ekonominio lygio valstybėse retai atliekamas rutininis chlamidijos ir gonorėjos prenatalinis ištyrimas. Keturiolikoje valstybių galima rasti antenatalinės CT ir/ar NG infekcijų patikros schemas (tokias programas turi Australija, Bahamai, Bulgarija, Kanada, Estija, Japonija, Vokietija, Latvija, Naujoji Zelandija, Korėjos Liaudies Demokratinė Respublika, Rumunija, Švedija, Jungtinė Karalystė ir Jungtinės Valstijos) (88). Vis daugiau literatūros randama „*point-of care*“ ištyrimo ir gydymo metodikos tema, kai svarbiausi tyrimai ir jų atsakymai bei gydymas skiriami profilaktinio vizito metu, o pacientas informuojamas iš karto. Šiuo metu daugelis ekonominį naudingumą nagrinėjančių studijų teigia, jog situacijos

valdymas „*point-of-care*“ metodu yra labiau finansiškai efektyvus, lyginant su laboratorinio ištyrimo ir sindrominio valdymo metodais ar sistema, kai prevencinių programų nėra (90). Apskritai, visuotinė patikra galėtų padėti mažinti stigmatizaciją ir diskriminaciją LPI atžvilgiu bei skatinti gyventojų aktyvumą (91). Šiais laikais stebimas išaugęs LPI kontrolės vakcinacijos būdu aktualumas ir poreikis, o pasaulinė LPI našta, įtaka reprodukcinėi sveikatai bei neigiamiems nėštumo padariniams vis labiau pripažįstami (70).

Šioje literatūros apžvalgoje analizuotus CT, NG ir TP infekcijų įtakos nėštumo išėjimams duomenis sunku įvertinti vienareikšmiškai. Panašios išvados bei pastebėjimai pateikiami ir kitose literatūros bei sisteminėse apžvalgose. Nors daugelyje publikacijų aprašoma išaugusi nepalankių nėštumo baigčių rizika sergant minėtomis LPI, didelė dalis pateikiamų individualių studijų remiasi žemos kokybės tyrimais. Juose, kaip pastebima, įprastai atsispindi ryškesnė tiriamų komplikacijų ir infekcijos koreliacija, lyginant su aukštesnės kokybės studijomis (40). Taip gali būti todėl, nes įvertinti objektyvias įvykių priežastis ir atsieti, pavyzdžiui, infekcijos patogenezinio mechanizmo įtaką nuo daugiaveiksmių nėščiosios būklės priežasčių (jaunas amžius ir rūkymas, didinantys riziką įvykti priešlaikiniam gimdymui) išlieka sudėtinga.

Visoms aptartoms infekcijoms būdingas išliekantis poveikis moterų reprodukcinėi sveikatai bei akušerinėms išėjimams – stebima, jog net prieš nėštumą nustatyta ir gydyta chlamidiozė, gonorėja bei sifilis pasižymi sąsaja su priešlaikiniu gimdymu, mažu naujagimio svoriu bei išaugusia persileidimo rizika. Patologijos galėtų būti siejamos su uždegiminio proceso moters organizme ypatumais, tačiau šis klausimas turėtų būti analizuojamas atskiro tyrimo metu. Atsižvelgiant į augantį infekcijų atvejų skaičių, pastarieji pastebėjimai pagrindžia LPI prevencijos svarbą su tikslu išvengti reikšmingų visuomenės sveikatos problemų artimiausioje ateityje.

IŠVADOS

Lytiškai plintančių ligų prevencija ir valdymas – iššūkių kelianti problema, ypač aktuali moterų populiacijoje. Lyginant su vyrais, per visą gyvenimą moterys dėl lytiškai plintančių ligų sukeltos naštos kenčia neproporcingai daugiau – tam didelę reikšmę turi moterų reprodukcinės sveikatos aspektai. Aptariamų infekcijų įtaka nėštumo komplikacijoms nėra visuotinai apibrėžta dėl plataus spektro nuomonių ir besiskiriančių tyrimų rezultatų. Nepaisant to, chlamidiozė, gonorėja bei sifilis nėštumo metu siejami su daugeliu nepageidaujamų nėštumo išėjimų. Siekiant išvengti komplikacijų sukeltos naštos gyvenimo eigoje, skatintina savalaikė diagnostika ir gydymas, kurie galėtų būti įvykdyti siūlant prevencijos programas ir stigmą mažinimą, ypač socialiai pažeidžiamiems ir didesnės rizikos grupių asmenims. Veiksminga lytiškai užkrečiamų infekcijų plitimo kontrolė ir moterų bei ateities kartų sveikata tiesiogiai priklauso nuo saugios lytinės elgsenos skatinimo, prieinamų sveikatos sistemos paslaugų bei adekvataus antibakterinio gydymo, kurio

efektyvumui, kai kuriais atvejais, kyla grėsmė dėl rezistentiškų bakterijų padermių. Nors sifilio patikra itin aktyvi ir išvystyta daugelyje valstybių, žemo ekonominio lygio šalyse stinga galimybių atlikti rekomenduojamą diagnostiką, ypač reikšmingą nėščiųjų populiacijoje. Tuo tarpu nemaža dalis besivystančių šalių *N. gonorrhoeae* ir *C. trachomatis* sukeltas infekcijas valdo sindromiškai, nors toks metodas neužtikrina visų atvejų nustatymo dėl infekcijoms būdingo besimptomio pasireiškimo. Tad, atsižvelgiant į potencialias infekcijų pasekmes, lytiškai plintančių ligų problema išlieka aktuali, o diagnostikos ir gydymo galimybių gerinimas, atvejų skaičiui augant, yra didžiausios svarbos.

REKOMENDACIJOS

Tikėtina, jog tikslinga dėl chlamidinės ir gonorėjos infekcijų tikrinti padidintos rizikos grupėje esančias nėščiąsias. Aptikus infekciją, svarbu rekomenduoti standartizuotą gydymą moteriai ir partneriui, dažnesnes nėščiosios patikras bei aktyvų nėštumo progresijos, vaisiaus vystymosi stebėjimą. Visuotinai rekomenduojama sekti *N. gonorrhoeae* atsparumo tendencijas bei vykdyti nacionalinę dažniausių bakterinių lytiškai plintančių infekcijų epidemiologijos stebėseną atliekant rutininį moterų ir vyrų ištyrimą kas 2–3 metus. Antrąjį serologinį kraujo RPR tyrimą sifilio diagnostikai atlikti 28 gestacinę savaitę dėl didesnės rizikos pasireikšti neigiamoms nėštumo išėjimams gydymą pradėjus po šio laikotarpio. Ankstyvuojant sifiliu sergančiai nėščiajai, kurios partneris taip pat infekuotas, rekomenduojama skirti dviejų dozių penicilino G terapiją (2,4 mln. TV injekcija į raumenis kartą per savaitę, dvi savaites) siekiant sumažinti nepageidaujamų išėjimų riziką. Taikant visuomenės, o ypač padidintos rizikos grupių, nėščiųjų švietimą bei tikrinimą, kai kuriais atvejais galima išvengti neigiamų nėštumo išėjimų. Švietimas lytiškai plintančių ligų prevencijos ir grėsmių tema kai kuriais atvejais gali padėti išvengti žalingų infekcijos pasekmių moterų reprodukcinės sveikatos kontekste bei anksti įtarti ligos požymius ir laiku kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo darbo vadovei asist. dr. Virginijai Paliulytei už pastebėjimus, rekomendacijas bei nuoširdų bendradarbiavimą, įkvėpusį mane tobulėti.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nat Microbiol.* 2022 Aug;7(8):1116–26.
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2021 Jul 23;70(4):1–187.

3. Lee ASD, Cody SL. The Stigma of Sexually Transmitted Infections. *Nurs Clin North Am*. 2020 Sep;55(3):295–305.
4. Singh S, Singh SK. Psychological health and well-being in patients with sexually transmitted infections: A prospective cross-sectional study. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2021;42(2):125–31.
5. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
6. Geretti AM, Mardh O, de Vries HJC, Winter A, McSorley J, Seguy N, et al. Sexual transmission of infections across Europe: appraising the present, scoping the future. *Sex Transm Infect*. 2022 Sep;98(6):451–7.
7. Aggarwal S, Singh AK, Balaji S, Ambalkar D. Sexually Transmitted Infections (STIs) and Its Changing Scenario: A Scoping Review. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022;25(10):1630–8.
8. Olaleye AO, Babah OA, Osuagwu CS, Ogunsola FT, Afolabi BB. Sexually transmitted infections in pregnancy - An update on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Dec;255:1–12.
9. Reekie J, Roberts C, Preen D, Hocking JS, Donovan B, Ward J, et al. Chlamydia trachomatis and the risk of spontaneous preterm birth, babies who are born small for gestational age, and stillbirth: a population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):452–60.
10. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Feb;30(1):137–43.
11. Fairley CK, Chow EPF, Simms I, Hocking JS, Ong JJ. Accessible health care is critical to the effective control of sexually transmitted infections. *Sex Health*. 2022 Aug;19(4):255–64.
12. Jučienė O, Hartwig GW. Nacionalinio visuomenės sveikatos centro Užkrečiamųjų ligų valdymo skyrius. 2022;
13. O’Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Microb Cell*. 3(9):390–403.
14. Smolarczyk K, Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka E, Szukiewicz D, Meczekalski B, Smolarczyk R, et al. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 22;22(4):2170.
15. Chlamydia – Symptoms [Internet]. nhs.uk. 2018 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/chlamydia/symptoms/>
16. Faris R, Andersen SE, McCullough A, Gourronc F, Klingelhutz AJ, Weber MM. Chlamydia trachomatis Serovars Drive Differential Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines Depending on the Type of Cell Infected. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Nov 26;9:399.
17. Lesiak-Markowicz I, Schötta AM, Stockinger H, Stanek G, Markowicz M. Chlamydia trachomatis serovars in urogenital and ocular samples collected 2014–2017 from Austrian patients. *Sci Rep*. 2019 Dec 4;9:18327.
18. Xiang W, Yu N, Lei A, Li X, Tan S, Huang L, et al. Insights Into Host Cell Cytokines in Chlamydia Infection. *Front Immunol*. 2021 May 21;12:639834.
19. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Chapter 29 - Preterm Labor and Birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al., editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies (Seventh Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2017 [cited 2023 Feb 16]. p. 615-646.e11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323321082000299>

20. Ortiz B, Driscoll A, Menon R, Taylor BD, Richardson LS. Chlamydia trachomatis antigen induces TLR4-TAB1-mediated inflammation, but not cell death, in maternal decidua cells. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2022 Dec 9;e13664.
21. Chlamydia, Gonorrhea, and Syphilis [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.acog.org/en/womens-health/faqs/chlamydia-gonorrhea-and-syphilis>
22. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-154971-4>
23. Cluver C, Novikova N, Eriksson DO, Bengtsson K, Lingman GK. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 22;9(9):CD010485.
24. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Matern Child Health J*. 2018 Jun;22(6):812–21.
25. Vercruyse J, Mekasha S, Stropp LM, Moroney J, He X, Liang Y, et al. Chlamydia trachomatis Infection, when Treated during Pregnancy, Is Not Associated with Preterm Birth in an Urban Safety-Net Hospital. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8890619.
26. Hill AV, Perez-Patron M, Tekwe CD, Menon R, Hairrell D, Taylor BD. Chlamydia trachomatis Is Associated With Medically Indicated Preterm Birth and Preeclampsia in Young Pregnant Women. *Sex Transm Dis*. 2020 Apr;47(4):246–52.
27. Rours GIJG, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(6):493–502.
28. Yasuda S, Kyojuka H, Endo Y, Kanno A, Murata T, Fukusda T, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with pregnancy outcomes among Japanese pregnant women: The Japan environment and children’s study. *PloS One*. 2022;17(11):e0275573.
29. Cho T, Aoki S, Saigusa Y, Shindo R, Obata S, Kasai M, et al. Risk Factors for Chlamydia trachomatis Infection and Preterm Birth in Pregnant Japanese Women: Does Chlamydial Infection Cause Preterm Birth? *Jpn J Infect Dis*. 2020 May 22;73(3):210–3.
30. Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, Liu J, et al. Preconception reproductive tract infections status and adverse pregnancy outcomes: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jun 20;22(1):501.
31. Callan T, Debattista J, Berry B, Brown J, Woodcock S, Hocking JS, et al. A retrospective cohort study examining STI testing and perinatal records demonstrates reproductive health burden of chlamydia and gonorrhea. *Pathog Dis*. 2020 Sep 26;78(6):ftaa052.
32. Ravindran J, Richardson BA, Kinuthia J, Unger JA, Drake AL, Osborn L, et al. Chlamydia, Gonorrhea, and Incident HIV Infection During Pregnancy Predict Preterm Birth Despite Treatment. *J Infect Dis*. 2021 Dec 15;224(12):2085–93.
33. Moodley D, Sartorius B, Madurai S, Chetty V, Maman S. Pregnancy Outcomes in Association with STDs including genital HSV-2 shedding in a South African Cohort Study. *Sex Transm Infect*. 2017 Nov;93(7):460–6.

34. Warr AJ, Pintye J, Kinuthia J, Drake AL, Unger JA, McClelland RS, et al. Sexually transmitted infections during pregnancy and subsequent risk of stillbirth and infant mortality in Kenya: a prospective study. *Sex Transm Infect.* 2019 Feb;95(1):60–6.
35. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3–12.
36. Akušerinė metodika_Priešlaikinsi gimdymas_SAM_2019 -07-22.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Pries%CC%8Claiikinsi%20gimdymas_SAM_2019%20-07-22.pdf
37. Strauss Jf, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi Bp, Teves Me, Et Al. Spontaneous Preterm Birth: Advances Toward The Discovery Of Genetic Predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar;218(3):294-314.E2.
38. Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK, et al. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 1;4(11):e2133413.
39. Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Aug 1;116(4):e575–81.
40. Tang W, Mao J, Li KT, Walker JS, Chou R, Fu R, et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with Chlamydia trachomatis infection: a global systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2020 Aug;96(5):322–9.
41. Kanninen TT, Quist-Nelson J, Sisti G, Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Sep;240:242–7.
42. Torres RG, Mendonça ALN, Montes GC, Manzan JJ, Ribeiro JU, Paschoini MC. Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* 2019 Feb;41(2):90–6.
43. Schlueter A, Doshi U, Garg B, Hersh AR, Caughey AB. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal syphilis infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2022 Dec;35(25):5828–33.
44. Zhang X, Yu Y, Yang H, Xu H, Vermund SH, Liu K. Surveillance of Maternal Syphilis in China: Pregnancy Outcomes and Determinants of Congenital Syphilis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018 Oct 29;24:7727–35.
45. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. *PloS One.* 2019;14(2):e0211720.
46. Syphilis – Global [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/syphilis>
47. WHO publishes new estimates on congenital syphilis [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/news/item/26-02-2019-who-publishes-new-estimates-on-congenital-syphilis>
48. Global Health Sector Strategies [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies>

49. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259003>
50. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis.
51. Brandenburger D, Ambrosino E. The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review. *PloS One*. 2021;16(3):e0247649.
52. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. Gynecologic Infection. In: Williams Gynecology [Internet]. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [cited 2023 Mar 24]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1171527646
53. Akušerinė metodika_Antenatalinė priežiūra_SAM_2019 07 13.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Antenataline%CC%87%20priez%CC%8Ciu%CC%84ra_SAM_2019%2007%2013.pdf
54. Liu H, Chen N, Yu J, Tang W, He J, Xiao H, et al. Syphilis-attributable adverse pregnancy outcomes in China: a retrospective cohort analysis of 1187 pregnant women with different syphilis treatment. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 29;19(1):292.
55. Hu F, Guo SJ, Lu JJ, Zhu S, Hua NX, Song YY, et al. The Effect of Different Treatment Regimens and Multiple Risk Factors on Adverse Pregnancy Outcomes among Syphilis-Seropositive Women in Guangzhou: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020:7626274.
56. Kojima N, Konda KA, Klausner JD. Notes on syphilis vaccine development. *Front Immunol*. 2022;13:952284.
57. Yang L, Cambou MC, Segura ER, De Melo MG, Santos BR, Dos Santos Varella IR, et al. Patterns of pregnancy loss among women living with and without HIV in Brazil, 2008-2018. *AJOG Glob Rep*. 2022 Nov;2(4):100121.
58. Padovani C, Oliveira RR de, Pelloso SM. Syphilis in during pregnancy: association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 Aug 9;26:e3019.
59. Lopez A, Lee SJ, Bullard J. Syphilis in pregnancy and infant outcomes in Manitoba. *Paediatr Child Health*. 2022 Jun;27(3):183–9.
60. Felske LR, Castillo E, Kuret V, Metcalfe A. Comparing adverse neonatal and maternal outcomes of chlamydia, gonorrhoea, and syphilis infections and co-infections in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022 Jul;36(4):556–65.
61. Wan Z, Zhang H, Xu H, Hu Y, Tan C, Tao Y. Maternal syphilis treatment and pregnancy outcomes: a retrospective study in Jiangxi Province, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Oct 27;20(1):648.
62. Zhang XH, Chen YM, Sun Y, Qiu LQ, Chen DQ. Differences in maternal characteristics and pregnancy outcomes between syphilitic women with and without partner coinfection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 27;19(1):439.
63. Bian C, Qin Z, Zhang J, Sun M, Gu M, Chen K. Analysis of Adverse Pregnancy Outcomes of Pregnant Women with Syphilis and Maternal-Infant Serological Association in Changzhou, China, 2015-2019. *Stem Cells Int*. 2022;2022:9673850.

64. Li Z, Wang Q, Qiao Y, Wang X, Jin X, Wang A. Incidence and associated predictors of adverse pregnancy outcomes of maternal syphilis in China, 2016-19: a Cox regression analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2021 May;128(6):994–1002.
65. Whelan J, Abbing-Karahagopian V, Serino L, Unemo M. Gonorrhoea: a systematic review of prevalence reporting globally. *BMC Infect Dis*. 2021 Nov 11;21(1):1152.
66. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549691>
67. Lenz JD, Dillard JP. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* and the Host Defense in Ascending Infections of Human Fallopian Tube. *Front Immunol*. 2018;9:2710.
68. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2039–48.
69. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect*. 2005 Aug;81(4):294–302.
70. Vincent LR, Jerse AE. Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public health. *Vaccine*. 2019 Nov 28;37(50):7419–26.
71. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, Pomat WS, Homer CSE, Guy R, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with *Neisseria gonorrhoeae*: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2021 Mar;97(2):104–11.
72. Comunián-Carrasco G, Peña-Martí GE, Martí-Carvajal AJ. Antibiotics for treating gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 21;2(2):CD011167.
73. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JAR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Nov 21;5(1):79.
74. GISP - Gonorrhea - STD information from CDC [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/gisp/default.htm>
75. WHO Gonococcal AMR Surveillance Programme (WHO-GASP) [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/who-gonococcal-amr-surveillance-programme-who-gasp>
76. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC’s Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 18;69(50):1911–6.
77. Gonokokinės infekcijos diagnostikos ir ambulatorinio gydymo metodika [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/gonokokine_metodika.pdf
78. Treatment of uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-uncomplicated-neisseria-gonorrhoeae-infections>
79. Sánchez-Busó L, Golparian D, Corander J, Grad YH, Ohnishi M, Flemming R, et al. The impact of antimicrobials on gonococcal evolution. *Nat Microbiol*. 2019 Nov;4(11):1941–50.

80. Burdette ER, Young MR, Dude CM, Wall KM, Haddad LB. Association of Delayed Treatment of Chlamydial Infection and Gonorrhea in Pregnancy and Preterm Birth. *Sex Transm Dis.* 2021 Dec 1;48(12):925–31.
81. Heumann CL, Quilter LAS, Eastment MC, Heffron R, Hawes SE. Adverse Birth Outcomes and Maternal *Neisseria gonorrhoeae* Infection: A Population-Based Cohort Study in Washington State. *Sex Transm Dis.* 2017 May;44(5):266–71.
82. Luo ZZ, Li W, Wu QH, Zhang L, Tian LS, Liu LL, et al. Population-Based Study of Chlamydial and Gonococcal Infections Among Women in Shenzhen, China: Implications for Programme Planning. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196516.
83. Rac H, Gould AP, Eiland LS, Griffin B, McLaughlin M, Stover KR, et al. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient. *Ann Pharmacother.* 2019 Jun;53(6):639–51.
84. Wang Y, Yue X, Li J, Gong X. O18.2 Estimating disease burden of maternal syphilis and associated adverse pregnancy outcomes in china. *Sex Transm Infect.* 2019 Jul 1;95(Suppl 1):A80–A80.
85. Williams CL, Harrison LL, Llata E, Smith RA, Meites E. Sexually Transmitted Diseases Among Pregnant Women: 5 States, United States, 2009-2011. *Matern Child Health J.* 2018 Apr;22(4):538–45.
86. Vanderkruik R, Gonsalves L, Kapustianyk G, Allen T, Say L. Mental health of adolescents associated with sexual and reproductive outcomes: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2021 May 1;99(5):359-373K.
87. Lytiškai plintančių infekcijų prevencijos metodinės rekomendacijos [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/Lyti%C5%A1kai%20plintan%C4%8Di%C5%B3.pdf>
88. Medline A, Joseph Davey D, Klausner JD. Lost opportunity to save newborn lives: variable national antenatal screening policies for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *Int J STD AIDS.* 2017 Jun;28(7):660–6.
89. Shannon CL, Bristow C, Hoff N, Wynn A, Nguyen M, Medina-Marino A, et al. Acceptability and Feasibility of Rapid Chlamydial, Gonococcal, and Trichomonal Screening and Treatment in Pregnant Women in 6 Low- to Middle-Income Countries. *Sex Transm Dis.* 2018 Oct;45(10):673–6.
90. Saweri OPM, Batura N, Al Adawiyah R, Causer LM, Pomat WS, Vallely AJ, et al. Economic evaluation of point-of-care testing and treatment for sexually transmitted and genital infections in pregnancy in low- and middle-income countries: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253135.
91. Screening for Chlamydia and Gonorrhea During Pregnancy: A Health Technology Assessment. In: CADTH Report / Project in Briefs [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538784/>

1 priedas. Studijų charakteristikų lentelė

Autorius	Žemynas	Dizainas	Imtis	Patogenas	Tirtos išeitys	Amžius, m.
Torres et al., 2019	P. Amerika, Brazilija	Retrospektyvinė kohortinė studija	268 (92)	TP	Gydymo įtaka persileidimo, priešlaikinio gimdymo, mažo naujagimio gimimo svorio, įgimto sifilio rizikai	$\bar{x} = 23,6$
Yang et al., 2022	P. Amerika, Brazilija	Retrospektyvinė kohortinė studija	55844 (1814)	TP	Persileidimas, negyvagimystė	22–31
Lopez et al., 2022	Š. Amerika, Kanada	Retrospektyvinė kohortinė studija	187 (79)	TP	Nėštumo ir ankstyvosios naujagimių išeitys	15–36
Gao et al., 2021	Š. Amerika	Retrospektyvinė kohortinė studija	14373023 $n_{CT} = 267260$ $n_{NG} = 43147$ $n_{TP} = 16321$	CT, NG, TP	Priešlaikinis gimdymas	29±5,8
Li et al., 2017	Azija, Kinija	Longitudinis (tęstinis) tyrimas	2800000 (7149)	TP	Intervencijų įtaka vertikaliam infekcijos perdavimui	Visos amžiaus grupės
Bian et al., 2022	Azija, Kinija	Retrospektyvinė kohortinė studija	489	TP	Persileidimas, neišnešiotumas, vaisiaus žūtis, mažas gimimo svoris, naujagimio mirtis per 7 dienas po gimimo, įgimtos anomalijos, naujagimio pneumonija ir asfiksija, įgimtas sifilis	29,13±5,42
Liu et al., 2019	Azija, Kinija	Retrospektyvinė kohortinė studija	1187	TP	Persileidimas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo svoris spontaninis persileidimas	30,2±5,9
Wan et al., 2020	Azija, Kinija	Retrospektyvinė kohortinė studija	3945102 (4210)	TP	Priešlaikinis gimdymas, negyvagimis, mažas naujagimio gimimo svoris, įgimtos anomalijos, naujagimio pneumonija ir asfiksija, įgimtas sifilis	19–27
Padovani et al., 2018	P. Amerika, Brazilija	Retrospektyvinė pjūvinė studija	306	TP	Sifilio nėštumo metu įtaka nėsčiosios bei vaisiaus išeitims	Visos amžiaus grupės
Felske et al., 2022	Š. Amerika, Kanada	Retrospektyvinė kohortinė studija	3747882 (80409)	CT, TP, NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, 5 min. APGAR < 7 balai ir nėščiujų hipertenzija	Visos amžiaus grupės
Zhang et al., 2019	Azija, Kinija	Retrospektyvinė kohortinė studija	3076 (657)	TP	Negyvagimis, priešlaikinis gimdymas, mažas gimimo svoris	Visos amžiaus grupės
Rours et al., 2011	Europa, Nyderlandai	Prospektyvinė kohortinė studija	4055 (157)	CT	Persileidimas, vaisiaus žūtis, priešlaikinis gimdymas, mažas svoris pagal gestacinį amžių, mažas naujagimio gimimo svoris	Visos amžiaus grupės
Yasuda et al., 2022	Azija, Japonija	Kohortinė studija	26385 (1196)	CT	Priešlaikinis gimdymas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas gimimo svoris, mažas svoris pagal gestacinį amžių, nėščiųjų hipertenzinės būklės	Visos amžiaus grupės
Cho et al., 2020	Azija, Japonija	Kohortinė studija	1974 (259)	CT	Priešlaikinis gimdymas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas naujagimio gimimo svoris	15–49
Reekie et al., 2018	Australija	Kohortinė studija	101558 (1365)	CT	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, negyvagimis	≥ 15
Vercruyse et al., 2020	Š. Amerika, Bostonas	Atvejų kontrolės studija	305 (19)	CT	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris	16–45
Ravindran et al., 2021	Afrika, Kenija	Longitudinis (tęstinis) tyrimas	1304	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas	19–27
Moodley et al., 2017	Afrika, KwaZulu-Natal	Retrospektyvinė observacinė studija	615	NG, CT, TV	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris, persileidimas	18–44
Hill et al., 2020	Š. Amerika, Teksasas	Retrospektyvinė kohortinė studija	22772 (997)	CT	Priešlaikinis gimdymas, preeklampsija	Visos amžiaus grupės
Zeng et al., 2022	Azija, Kinija	Retrospektyvinė kohortinė studija	57708 (2438)	CT, NG, TP	Persileidimas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo ir svoris pagal gestacinį amžių, didelis naujagimio gimimo svoris pagal gestacinį amžių	20–49
Callan et al., 2020	Australija	Kohortinė studija	132962 (3831)	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris	22–39
Warr et al., 2019	Afrika, Kenija	Prospektyvinė studija	1221 (592)	CT, NG, TP	Negyvagimis, naujagimių mirtingumas	19–27

Burdette et al., 2021	Š. Amerika, Džordžija	Retrospektyvinė kohortinė studija	3154	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas ir ankstyvas priešlaikinis gimdymas	23–32
Heumann et al., 2017	Š. Amerika, Vašingtonas	Retrospektyvinė kohortinė studija	4095 (819)	NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo ir svoris pagal gestacinį amžių, didelis naujagimio gimimo svoris pagal gestacinį amžių, chorioamnionitas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, naujagimio gydymas intensyviomis terapijomis skyriuje	Visos amžiaus grupės

Trumpiniai: CT, C. trachomatis; DS, dažnio santykis; LPI, lytiškai plintanti infekcija; NG, N. gonorrhoeae; PI, patikimumo intervalas; RS, rizikos santykis; SR, santykinė rizika; ŠS, šansų santykis; TP, T. pallidum.

2 priedas. Studijų rezultatų lentelė

Autorius	Imtis	Žemynas	Patogenas	Tirtos išeitys	Amžius, m.	Dizainas	Rezultatai
Torres et al., 2019	268 (92)	P. Amerika, Brazilija	TP	Gydymo įtaka persileidimo, priešlaikinio gimdymo, mažo naujagimio gimimo svorio, įgimto sifilio rizikai	$\bar{x} = 23,6$	Retrospektyvinė kohortinė studija	Neišnešioti naujagimiai (n = 67) dažniau gimė netinkamai gydytomis moterims (n = 49; 27,9 %), lyginant su standartinį gydymo kursą gavusiomis moterimis (p = 0,006). Naujagimių su įgimta infekcija netinkamai gydytų moterų grupėje pasireiškė mažiau nei negydytų moterų grupėje (35,1 %).
Yang et al., 2022	55844 (1814)	P. Amerika, Brazilija	TP	Persileidimas, negyvagimystė	22–31	Retrospektyvinė kohortinė studija	Sifilio nėštumo metu siejamas su nėštumo nutrūkimu (SR = 1,24; 95 % PI 1,11–1,38) ir negyvagimio rizika (SR = 3,39; 95 % PI 2,77–4,14), tačiau nesusijęs su persileidimu (SR = 0,91; 95 % PI 0,80–1,04). Žmogaus imunodeficitu viruso ir sifilio koinfekcija lemia itin didelę persileidimo ≥ 12 sav. riziką (10/19; 52,6 %).
Lopez et al., 2022	187 (79)	Š. Amerika, Kanada	TP	Nėštumo ir ankstyvosios naujagimių išeitys	15–36	Retrospektyvinė kohortinė studija	Vėlyva diagnozė ir netinkamas gydymas iki gimdymo siejamas su didele įgimto sifilio rizika.
Gao et al., 2021	14373023 $n_{CT} = 267260$ $n_{NG} = 43147$ $n_{TP} = 16321$	Š. Amerika	CT, NG, TP	Priešlaikinis gimdymas	29 \pm 5,8	Retrospektyvinė kohortinė studija	Gimė 1146800 (8,0 %) neišnešiotų naujagimių. Priešlaikinis gimdymas pasireiškė 9,9 % chlamidioze, 12,2 % gonorėja ir 13,3 % sifiliu sirgusių moterų. Atmetus sociodemografinius ir sveikatos faktorius, priešlaikinio gimdymo modifikuotas ŠS sergant chlamidioze 1,03 (95 % PI 1,02–1,04); gonorėja 1,11 (95 % PI 1,08–1,15); sifiliu 1,17 (95 % PI 1,11–1,22). Užsikrėtus bet kuria LPI modifikuotas ŠS buvo 1,06 (95 % PI 1,05–1,07) palyginus sveikas ir infekuotas moteris.
Li et al., 2017	2800000 (7149)	Azija, Kinija	TP	Intervencijų įtaka vertikaliai infekcijos perdavimui	Visos amžiaus grupės	Longitudinis (tęstinis) tyrimas	Veikiant intervencijų programai, siekiančiai išvengti infekcijos perdavimo vaisiui atvejų (angl. <i>PMTCT</i>), išvengta 2163 nepageidaujamos nėštumo išeitys (852 (39,4 %) vaisiaus žūtis, 356 (16,4 %) naujagimio mirtis, 190 (8,8 %) neišnešiotumo ar mažo gimimo svorio ir 765 (35,4 %) įgimto sifilio atvejų) per 15 metų.
Bian et al., 2022	489	Azija, Kinija	TP	Persileidimas, neišnešiotumas, vaisiaus žūtis, mažas gimimo svoris, naujagimio mirtis per 7 dienas po gimimo, įgimtos anomalijos, naujagimio pneumonija ir asfiksija, įgimtas sifilis	29,13 \pm 5,42	Retrospektyvinė kohortinė studija	Sifiliu sirgusioms nėščiosioms komplikacijų riziką didino gydymo stoka (ŠS = 1,70) ir pirmojo netreponeminio serumo tyrimo titras didesnis nei 1:8 (ŠS = 2,28). Gydytų moterų (n = 311) imtyje rizikos veiksniais laikyti: vyresnis amžius (ŠS = 1,08), nestandartizuotas gydymas (ŠS = 1,87) ir pirmojo netreponeminio serumo tyrimo titras didesnis nei 1:8 (ŠS = 1,69). Ankstesnis nėštumas buvo apsauginis veiksnys (ŠS = 0,62). Negydytų moterų grupėje santuokos statusas (ŠS = 2,40) ir didesnis nei 1:8 pirmojo netreponeminio serumo tyrimo titras (ŠS = 3,57) buvo rizikos faktoriai. Nepageidujamų išiečių pasireiškimo dažnis gydytų ir negydytų moterų grupėse buvo atitinkamai 29,90% (93/311) ir 39,89 % (71/178), stebėtas statistškai reikšmingas skirtumas (p < 0,025).
Liu et al., 2019	1187	Azija, Kinija	TP	Persileidimas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo svoris spontaniškas persileidimas	30,2 \pm 5,9	Retrospektyvinė kohortinė studija	21,4 % (244) tiriamųjų nustatyta bent viena nepalanki nėštumo baigtis: 17 (1,4 %) spontaniškas persileidimų, 24 (2,0 %) negyvagimiai, 125 (10,5 %) priešlaikiniai gimdymai bei 86 (7,2 %) gimė mažo gimimo svorio naujagimiai. 16,3 % (147/900) tiriamųjų buvo gydytos ir 33,8 % (97/287) negydytos. Vieną ir dvi penicilino dozes gavusios moterys pasižymėjo panašia komplikacijų rizika (modifikuota SR = 1,36; 95 % PI 0,94–1,96). Dažniau nepageidaujamos išeitys pasitaikė moterims, kurių netreponeminio serumo tyrimo titras buvo > 1:8 ir gydymas buvo pradėtas po 28 nėštumo sav., lyginant su gydytomis iki 28 sav. (modifikuota SR = 2,34; 95 % PI 1,22–4,48).

Wan et al., 2020	3945102 (4210)	Azija, Kinija	TP	Priešlaikinis gimdymas, negyvagimis, mažas naujagimio gimimo svoris, įgimtos anomalijos, naujagimio pneumonija ir asfiksija, įgimtas sifilis	19–27	Retrospektyvinė kohortinė studija	Netaikant gydymo nustatyta reikšmingai didesnė negyvavimo (koreguotas ŠS = 1,74; 95 % PI 1,01–3,00; p = 0,045), priešlaikinio gimdymo (koreguotas ŠS = 1,27; 95 % PI 1,02–1,59; p = 0,034) ir mažo naujagimio gimimo svorio (koreguotas ŠS = 1,44; 95 % PI 1,11–1,86; p = 0,006) rizika. Reikšmingai didesnė negyvavimo (koreguotas ŠS = 3,68; 95 % PI 1,62–8,34; p = 0,002), priešlaikinio gimdymo (koreguotas ŠS = 2,26; 95 % PI 1,71–3,00; p < 0,001), mažo gimimo svorio (koreguotas ŠS = 2,23; 95 % PI 1,59–3,14; p < 0,001) ir įgimto sifilio (koreguotas ŠS = 3,63; 95 % PI 1,80–7,31; p < 0,001) rizika kūdikiams, nėštumo metu netaikius tinkamo gydymo, lyginant su standartizuotą gydymą gavusiomis nėščiosiomis. Pradėjus gydymą pirmąjį trimestrą naujagimių įgimto sifilio atvejų nepasitaikė. Pradėjus gydymą trečiąjį nėštumo trimestrą išauga negyvavimystės (koreguotas ŠS = 4,48; 95 % PI 1,31–15,30; p = 0,017), priešlaikinio gimdymo (koreguotas ŠS = 2,34; 95 % PI 1,61–3,40; p < 0,001) ir mažo gimimo svorio (koreguotas ŠS = 3,25; 95 % PI 1,97–5,37; p < 0,001) rizika, palyginus su imtimi, kuriai gydymas pradėtas pirmąjį trimestrą.
Padovani et al., 2018	306	P. Amerika, Brazilija	TP	Sifilio nėštumo metu įtaka nėščiosios bei vaisiaus išeitimams	Visos amžiaus grupės	Retrospektyvinė pjūvinė studija	Sifilio nėštumo metu paplitimas siekė 0,57 %. Rastos infekcijos nėštumo metu sąsajos su: ne baltųjų rase (DS = 4,6; PI 3,62–5,76); žemu išsilavinimo lygiu (DS = 15,4; PI = 12,60–18,86); ir antenatalinės priežiūros trūkumu (DS = 7,4; PI 3,68–14,9). Su nėščiųjų sifiliu siejamos perinatalinės komplikacijos: neišnešiotumas (DS = 1,6; PI 1,17–2,21) ir mažas gimimo svoris (DS = 1,6; PI 1,14–2,28).
Felske et al., 2022	3747882 (80409)	Š. Amerika, Kanada	CT, TP, NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, 5 min. APGAR < 7 balai ir nėščiųjų hipertenzija	Visos amžiaus grupės	Retrospektyvinė kohortinė studija	Priešlaikinis gimdymas dažniau pasitaikė sifiliu sirgusioms nėščiosioms (DS = 1,19; 95 % PI 1,10–1,30) sergant tik sifiliu ir DS = 1,31; 95 % PI 1,10–1,57 esant koinfekcijai). Visose LPI grupėse, išskyrus moterims, sirgusioms gonorėja ir chlamidioze kartu, buvo išaugusi gestacinės hipertenzijos rizika, ryškiausiai stebėta nėščiųjų su sifiliu ir kitos LPI koinfekcija imtyje (DS = 1,41; 95 % PI 1,13–1,76). *Nežinomas gydymo statusas
Zhang et al., 2019	3076 (657)	Azija, Kinija	TP	Negyvagimis, priešlaikinis gimdymas, mažas gimimo svoris	Visos amžiaus grupės	Retrospektyvinė kohortinė studija	Moterys, kurių partneris taip pat sirgo sifiliu, dažniau nurodė turėjusios daugiau nei vieną nėštumą, daugiau palikuonių, pasižymėjo vėlyva antenataline priežiūra ir sifilio patikra, aukštesniais serologiniais titrais ir rečiau sirgo latentine sifilio forma, palyginus su sifiliu diskordantiškais poromis (p < 0,01). Sifiliu sergantis partneris (modifikuotas ŠS = 1,44; 95 % PI 1,10–1,89), negydyta nėščiosios infekcija (modifikuotas ŠS = 1,67; 95 % PI 1,15–2,43) ir didesni serumo titrai (> 1:8) (modifikuotas ŠS = 1,53; 95 % PI 1,17–2,00) didino nepageidaujamų nėštumo išiečių riziką. Infekcijos konkordantiškumas porose siejamas su išaugusia negyvavimo (modifikuotas ŠS = 2,86, 95 % PI 1,36–6,00), priešlaikinio gimdymo (modifikuotas ŠS = 1,38; 95 % PI 1,02–1,87) ir mažo gimimo svorio naujagimio (modifikuotas ŠS = 1,55; 95 % PI 1,13–2,11) rizika, palyginus su diskordantiškais poromis. Gydytų moterų grupėje sifiliu sergantis partneris siejamas su didesne negyvavimo (modifikuotas ŠS = 3,26; 95 % PI 1,45–7,31), mažo gimimo svorio rizika (modifikuotas ŠS = 1,52; 95 % PI 1,08–2,14). Moterų, gydytų viena penicilino doze, grupėje rizika patirti priešlaikinį gimdymą (modifikuotas ŠS = 1,81; 95 % PI 1,14–2,88) ir pagimdyti mažo gimimo svorio naujagimį (modifikuotas ŠS = 2,08; 95 % PI 1,28–3,38) buvo išaugusi esant partnerio infekcijai. Reikšmingo skirtumo tarp konkordantiškų ir diskordantiškų porų, kai moteris buvo gydyta dvejomis penicilino dozėmis, negyvavimo (modifikuotas ŠS = 2,64; 95 % PI 0,98–7,05), priešlaikinio gimdymo (modifikuotas ŠS = 1,15; 95 % PI 0,76–1,74) ir mažo naujagimio gimimo svorio (modifikuotas ŠS = 1,21; 95 % PI 0,78–2,02) rizikos prasme nebuvo.
Rours et al., 2011	4055 (157)	Europa, Nyderlandai	CT	Persileidimas, vaisiaus žūtis, priešlaikinis gimdymas, mažas svoris pagal gestacinį amžių, mažas naujagimio gimimo svoris	Visos amžiaus grupės	Prospektyvinė kohortinė studija	Chlamidiozė, pašalinus papildomus faktorius, siejama su priešlaikiniu gimdymu iki 32 sav. (ŠS = 4,35; 95 % PI 1,3–15,2) ir iki 35 sav. (ŠS = 2,66; 95 % PI 1,1–6,5), tačiau ryšio su mažu naujagimio svoriu nebuvo. *Gydymas neskirtas

Yasuda et al., 2022	26385 (1196)	Azija, Japonija	CT	Priešlaikinis gimdymas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas gimimo svoris, mažas svoris pagal gestacinį amžių, nėščiųjų hipertenzinės būklės	Visos amžiaus grupės	Kohortinė studija	Statistiškai reikšmingo nepageidaujamų įvykių rizikos padidėjimo nenustatyta.
Cho et al., 2020	1974 (259)	Azija, Japonija	CT	Priešlaikinis gimdymas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas naujagimio gimimo svoris	15–49	Kohortinė studija	Chlamidioze sergusios nėščiosios dažniau teigė rūkčiusio nėštumo metu, neturėjo pastovaus partnerio, sirgo kita LPI, buvo jaunesnio amžiaus bei priklausė aukštos rizikos socialinei grupei ($p < 0,01$). Priešlaikinio gimdymo dažnis tarp grupių nesiskyrė ($\text{ŠS} = 0,95$; 95 % PI 0,62–1,46). Chlamidiozė nebuvo siejama su išaugusia priešlaikinio gimdymo rizika.
Reekie et al., 2018	101558 (1365)	Australija	CT	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio svoris pagal gestacinį amžių, negyvagimys	≥ 15	Kohortinė studija	Reikšmingos sąsajos tarp chlamidiozės ir priešlaikinio gimdymo (modifikuotas $\text{ŠS} = 1,08$; 95 % PI 0,91–1,28), mažo naujagimio svorio pagal gestacinį amžių (modifikuotas $\text{ŠS} = 0,95$; 95 % PI 0,85–1,07) ir išaugusios negyvagimio rizikos, (modifikuotas $\text{ŠS} = 0,93$; 95 % PI 0,61–1,42) nebuvo.
Vercruysee et al., 2020	305 (19)	Š. Amerika, Bostonas	CT	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris	16–45	Atvejų kontrolės studija	Reikšmingos sąsajos tarp chlamidiozės ir išaugusios priešlaikinio gimdymo rizikos nerasta ($\text{ŠS} = 0,9427$; 95 % PI 0,3474–2,5583).
Ravindran et al., 2021	1304	Afrika, Kenija	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas	19–27	Longitudinis (tęstinis) tyrimas	Chlamidija siejama su 1,59, o gonorėja su 1,62 karto išaugusia priešlaikinio gimdymo rizika. Makšties išskyrų pokyčiai bei cervicitas taip pat buvo susiję su priešlaikiniu gimdymu, kaip ir jaunesnis nei 21 m. amžius ($\text{DS} = 1,39$) ir bet kuri nustatyta LPI ($\text{DS} = 1,47$).
Moodley et al., 2017	615	Afrika, KwaZulu-Natal	NG, CT, TV	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris, persileidimas	18–44	Retrospektyvinė observacinė studija	Chlamidiozė, gonorėja ir T. vaginalis infekcija nebuvo siejamos su priešlaikiniu gimdymu, negyvagimio, mažo naujagimio svorio rizika. Asimptomine infekcijos forma sergusios ir negydytos moterys pasižymėjo 3,3 karto didesne rizika pagimdyti prieš laiką (33,3 %; $n = 6/18$), lyginant su gydytomis nėščiosiomis (13,2 %; $n = 15/114$; $p = 0,042$).
Hill et al., 2020	22772 (997)	Š. Amerika, Teksasas	CT	Priešlaikinis gimdymas, preeklampsija	Visos amžiaus grupės	Retrospektyvinė kohortinė studija	Chlamidiozė nėštumo metu buvo susijusi su preeklampsija nėštumo pabaigoje (modifikuota SR = 1,88; 95 % PI 1,38–2,57). Jaunų moterų grupėje (iki 25 m.) infekcija reikšmingai koreliavo su priešlaikiniu gimdymo sužadinimu (modifikuota SR = 2,29; 95 % PI 1,38–3,78) ir preeklampsija (modifikuota SR = 1,57; 95 % PI 1,05–2,36). Vyresnių moterų imtyje reikšmingų asociacijų nestebėta.
Zeng et al., 2022	57708 (2438)	Azija, Kinija	CT, NG, TP	Persileidimas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo ir svoris pagal gestacinį amžių, didelis naujagimio gimimo svoris pagal gestacinį amžių	20–49	Retrospektyvinė kohortinė studija	Moterys, iki nėštumo sergusios LPI pasižymėjo didesne spontaninio persileidimo tikimybe, palyginus su iki nėštumo LPI neužsikrėtusiomis moterimis (atitinkamai 7,88 % ir 5,62 %, $p < 0,001$). Sifilio infekcija iki nėštumo siejama su didesne spontaninio persileidimo (modifikuotas $\text{ŠS} = 2,07$; 95 % PI 1,50–2,85), nėštumo sužadinimo dėl bet kokios kilmės medicininių indikacijų (modifikuotas $\text{ŠS} = 1,60$; 95 % PI 1,01–2,54) ir priešlaikinio gimdymo (modifikuotas $\text{ŠS} = 1,60$; 95 % PI 1,12–2,30) rizika. Moterys, iki nėštumo sergusios chlamidioze dažniau pagimdė naujagimius su makrosomija (modifikuotas $\text{ŠS} = 2,00$; 95 % PI 1,07–3,74).
Callan et al., 2020	132962 (3831)	Australija	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo svoris	22–39	Kohortinė studija	Iki nėštumo dėl CT ir/ar NG infekcijos ištyrto moterys dažniau patyrė šias nepalankias nėštumo išiteis: mažas naujagimio svoris (modifikuotas $\text{ŠS} = 1,35$; 95% PI 1,23–1,48), priešlaikinis gimdymas (modifikuotas $\text{ŠS} = 1,28$; 95% PI 1,18–1,39). Atvejais, kai infekcija buvo nustatyta tik vieną kartą ar nenustatyta visai, rizika buvo mažesnė (esant daugiau nei vienam teigiamam tyrimo rezultatui modifikuotas $\text{ŠS} = 2,61$; 95% PI 1,85–3,69. Esant vienam teigiamam tyrimo rezultatui modifikuotas $\text{ŠS} = 1,50$; 95% PI 1,23–1,84. Esant visiems neigiamiems tyrimams modifikuotas $\text{ŠS} = 1,29$; 95% PI 1,17–1,43). Atlikus pakartotinį tyrimą, infekuotos, nėštumo neturėjusios moterys, pasižymėjo mažesne tikimybe pastoti (20 metų amžiaus moterims modifikuotas $\text{ŠS} = 0,91$; 95 % PI 0,87–0,95; 25 metų amžiaus moterims modifikuotas $\text{ŠS} = 0,7$; 95 % PI 0,68–0,75). Infekcija sergusios nepirmakartės moterys pasižymėjo didesne tikimybe pastoti (20 metų amžiaus tiriamosioms modifikuotas $\text{ŠS} = 1,72$; 95 % PI 1,59–1,86; 25

							metų amžiaus tiriamosioms modifikuotas ŠS = 1,35; 95 % PI 1,26–1,45).
Warr et al., 2019	1221 (592)	Afrika, Kenija	CT, NG, TP	Negyvagimis, naujagimių mirtingumas	19–27	Prospektyvinė studija	34 % visų LPI apskirėtųsi moterų (n = 592) pastebėjo infekcijos simptomus. 19/1221 (2 %) moterų pagimdė negyvagimį. Iš 1202 gyvų gimusių naujagimių įvyko 34 kūdikių mirtys (4,0 mirčių šimtui asmenų metams; 95 % PI 2,8–5,5). Nėščiosios NG infekcija siejama su kūdikiu (modifikuotas RS = 3,83; 95 % PI 1,16–12,68, p = 0,028); stebėta nežymi sąsaja tarp chlamidinės nėštumo metu ir kūdikių mirties. Negyvagimio ar kūdikių mirties rizika su kitomis infekcijomis sąsajų neturėjo.
Burdette et al., 2021	3154	Š. Amerika, Džordžija	CT, NG	Priešlaikinis gimdymas ir ankstyvas priešlaikinis gimdymas	23–32	Retrospektyvinė kohortinė studija	Laiku (n = 138; modifikuotas ŠS = 1,7; 95 % PI 1,0–2,7) ir pavėluotai (n = 219; modifikuotas ŠS = 1,7; 95 % PI 1,1–2,5) pradėtos gydyti moterys pasižymėjo išaugusia priešlaikinio gimdymo rizika. Taip pat nustatyta išaugusi tikimybė patirti ankstyvą priešlaikinį gimdymą tiek laiku (modifikuotas ŠS = 2,5; 95 % PI 1,0–6,2), tiek pavėluotai (modifikuotas ŠS = 2,4; 95 % PI 1,2–4,9) gydytų moterų imtyje. Moterų, sergančių daugiau nei viena LPI, grupėje nestebėta sąsajų su ženkliau išaugusia priešlaikinio gimdymo rizika (priešlaikinis gimdymas: 17 % ir 20 %, p = 0,53; ankstyvas priešlaikinis gimdymas: 5 % ir 6 %, p = 0,74).
Heumann et al., 2017	4095 (819)	Š. Amerika, Vašingtonas	NG	Priešlaikinis gimdymas, mažas naujagimio gimimo ir svoris pagal gestacinį amžių, didelis naujagimio gimimo svoris pagal gestacinį amžių, chorioamnionitas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, naujagimio gydymas intensyviais terapijos skyriuje	Visos amžiaus grupės	Retrospektyvinė kohortinė studija	Gonorėja sirgusioms nėščiosioms (n = 819), kitaip nei sveikoms tiriamosioms (n = 3276), buvo būdingos šios charakteristikos: jaunas amžius, juodaodžių etninė grupė, vienišumas, mažesnis išsilavinimo lygis, daugiau nei vienas buvęs nėštumas, rūkymas. Motinos gonorėja susijusi su 40 % išaugusia rizika pagimdyti mažo gimimo svorio naujagimį (modifikuotas ŠS = 1,4; 95 % PI 1,0–1,8), lyginant su sveikomis nėščiosiomis ir atmetus papildomų faktorių įtaką (santuokos statusą ir rūkymą nėštumo metu). Infekcija nėštumo metu susijusi su 60 % išaugusia tikimybe pagimdyti mažo svorio pagal gestacinį amžių naujagimį (ŠS = 1,6; 95 % PI 1,3–2,0), palyginus su neinfekuotomis nėščiosiomis.

Trumpiniai: CT, C. trachomatis; DS, dažnio santykis; LPI, lytiškai plintanti infekcija; NG, N. gonorrhoeae; PI, patikimumo intervalas; RS, rizikos santykis; SR, santykinė rizika; ŠS, šansų santykis; TP, T. pallidum.

3 priedas. Sisteminių literatūros apžvalgų ir metaanalizių charakteristikų bei rezultatų lentelė

Autorius	Imtis	Patogenas	Tirtos išeitys	Dizainas	Rezultatai
Olaleye et al., 2020	544782	CT, NG	Atvejų dažnis tiriamojoje imtyje bei nepageidaujamos nėštumo išeitys: persileidimas, priešlaikinis gimdymas, negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo svoris, perinatalinis mirštamumas, naujagimių oftalmija, naujagimių pneumonija, kūdikių mirtis	Sisteminė literatūros apžvalga	Daugiau nei pusė tiriamųjų, kurioms buvo nustatyta CT sukelta infekcija, simptomų neįautė. Statistiškai reikšmingai nėštumo metu chlamidinė siejama su priešlaikiniu gimdymu, spontaniiniu persileidimu, negyvagimystės ir naujagimių konjunktyvito rizika.
Olson-Chen et al., 2018	614892	CT	Priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, endometritas, chorioamnionitas, mažas naujagimio gimimo svoris, maži naujagimio biometriniai rodikliai ir intrauterinė vaisiaus žūtis	Metaanalizė	Chlamidinė nėštumo metu susijusi su neigiamomis nėštumo išeitimis, kaip priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas (ŠS = 1,81; 95 % PI 1,0–3,29), endometritas (ŠS = 1,69; 95 % PI 1,20–2,38), mažas naujagimio gimimo svoris (ŠS = 1,34; 95 % PI 1,21–1,48), maži naujagimio biometriniai rodikliai (ŠS = 1,14; 95 % PI 1,05–1,25) ir intrauterinė vaisiaus žūtis (ŠS = 1,44; 95 % PI 1,06–1,94). Priešlaikinio gimdymo ir chlamidinės koreliacija, autorių teigimu, buvo tiesioginė (ŠS = 1,27; 95 % PI 1,05–1,54), tačiau analizuoti duomenys buvo nevienareikšmiai, o vertinant tik aukštos kokybės studijas koreliacija prarado reikšmingumą.
Tang et al., 2020	2876075	CT	Persileidimas, priešlaikinis gimdymas (iki 37 sav.), negyvagimystė, mažas naujagimio gimimo ir svoris pagal gestacinį amžių, didelis naujagimio gimimo svoris pagal gestacinį amžių, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, preeklampsija, pogimdyminis endometritas, kūdikių mirtis	Sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė	Nustatyta sąsaja tarp chlamidinės nėštumo metu ir negyvagimio (ŠS = 5,05; 95 % PI 2,95–8,65) bei spontaniinio nėštumo nutrūkimo (ŠS = 1,30; 95 % PI 1,14–1,49). Sąsaja ženklėn žemo ekonominio lygio valstybėse. *Nežinomas gydymo statusas
Cluver et al., 2017	1754	CT	Mikrobiologiškai patvirtintas infekcijos išgydymas, motinos bei vaisiaus išeitys	Sisteminė literatūros apžvalga	Chlamidinės gydymas antibiotikais nėštumo metu veiksmingas. Nėra aiškaus pranašumo lyginant amoksicilino, eritromicino, klindamicino ir azitromicino efekto reikšmę

					infekcijos išgydymo ir priešlaikinio gimdymo, priešlaikinio vaisiaus membranų plyšimo ir mažo gimimo svorio klausimais.
Vallely et al., 2021	2593	NG	Priešlaikinis gimdymas, spontaninis persileidimas perinatalinis mirštumas, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, mažas naujagimio gimimo svoris, perinatalinis mirštumas, naujagimių oftalmija	Sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė	Moterys, sergančios gonorėja, dažniau patyrė šias nepageidaujamas išėtis: priešlaikinis gimdymas (ŠS = 1,55; 95 % PI 1,21–1,99), priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas (ŠS = 1,41; 95 % PI 1,02–1,92); vaisiaus mirtis (ŠS = 2,16; 95 % PI 1,35–3,46); mažas naujagimio gimimo svoris (ŠS = 1,66; 95 % PI 1,12–2,48) ir naujagimių oftalmija (ŠS = 4,21; 95 % PI 1,36–13,04). Modifikuotas ŠS priešlaikiniam gimdymui 1,90 (95 % PI 1,14–3,19) ir mažo naujagimio gimimo svorio rizikai 1,48 (95 % PI 0,79–2,77). NG turėjo svaresnę sąsają su priešlaikiniu gimdymu žemo ir vidutinio ekonominio lygio valstybėse (ŠS = 2,21; 95 % PI 1,40–3,48), palyginus su aukšto ekonominio lygio valstybėmis (ŠS = 1,38; 95 % PI 1,04–1,83).
Kanninen et al., 2019	591	CT	Atvejų dažnis tiriamojoje imtyje bei įtaka priešlaikiniam gimdymui	Sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė	Nėščiosios su priešlaikinio gimdymo klinikiniais požymiais pasižymėjo didesne rizika gauti teigiamą CT infekcijos tyrimo rezultatą (27/308, 9 %), lyginant su kontroline grupe (3/282, 1 %), ŠS = 7,74; 95% PI 2,64–22,71.

Trumpiniai: CT, C. trachomatis; DS, dažnio santykis; LPI, lytiškai plintanti infekcija; NG, N. gonorrhoeae; PI, patikimumo intervalas; RS, rizikos santykis; SR, santykinė rizika; ŠS, šansų santykis; TP, T. pallidum.

Case Report

Parvovirus (B19) Infection during Pregnancy: Possible Effect on the Course of Pregnancy and Rare Fetal Outcomes. A Case Report and Literature Review

Dovile Kielaitė^{1,*} and Virginija Paliulytė²¹ Faculty of Medicine, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania² Center of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University, 08661 Vilnius, Lithuania; Virginija.Paliulyte@santa.lt

* Correspondence: dovile.kielaitė@mf.stud.vu.lt

Abstract: Infection caused by human parvovirus B19 (B19) often has mild yet wide-ranging clinical signs, with the course of disease usually defined as benign. Particularly prevalent in the population of young children, the virus is commonly transmitted to the parents, especially to susceptible mothers. During pregnancy, particularly the first and second trimesters, parvovirus infection can lead to pathology of the fetus: anemia, heart failure, hydrops, and disorders of physical and neurological development. In severe cases, the disease can result in fetal demise. This article presents a rare case of manifestation of B19 infection during pregnancy. At the 27th week of gestation, a sudden change in fetal movement occurred in a previously healthy pregnancy. The examination of both fetus and the mother revealed newly formed fetal subdural hematoma of unknown etiology and ventriculomegaly. Following extensive examination to ascertain the origin of fetal pathology, a maternal B19 infection was detected. Due to worsening fetal condition, a planned cesarean section was performed to terminate the pregnancy at 31 weeks of gestation. A preterm male newborn was delivered in a critical condition with congenital B19 infection, hydrocephalus, and severe progressive encephalopathy. The manifestation and the origin of the fetal condition remain partially unclear. The transplacental transmission of maternal B19 infection to the fetus occurs in approximately 30% of cases. The main method for diagnosing B19 infection is Polymerase Chain Reaction (PCR) performed on blood serum. In the absence of clinical manifestations, the early diagnosis of B19 infection is rarely achieved. As a result, the disease left untreated can progress inconspicuously and cause serious complications. Treatment strategies are limited and depend on the condition of the pregnant woman and the fetus. When applicable, intrauterine blood transfusion reduces the risk of fetal mortality. It is crucial to assess the predisposing factors of the infection and evaluate signs of early manifestation, as this may help prevent the progression and poor outcomes of the disease.

Keywords: congenital infection; hydrocephalus; parvovirus B19; pregnancy; subdural hematoma



Citation: Kielaitė, D.; Paliulytė, V. Parvovirus (B19) Infection during Pregnancy: Possible Effect on the Course of Pregnancy and Rare Fetal Outcomes. A Case Report and Literature Review. *Medicina* **2022**, *58*, 664. <https://doi.org/10.3390/medicina58050664>

Academic Editor: Simone Ferrero

Received: 11 April 2022

Accepted: 11 May 2022

Published: 15 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Parvovirus B19 was first identified by Cossart et al. in 1974. The nonenveloped 20–25 nm single-stranded DNA virus belongs to the *Parvoviridae* family and is known to be the only representative pathogenic to humans. B19 is especially cytotoxic to erythrocyte precursor cells and cardiomyocytes [1–3]. The virus spreads through the respiratory pathway but can also be transmitted vertically from the mother to the fetus through bone marrow and blood transfusion or organ transplantation [4–6]. B19 infection is usually mild and benign; it manifests with a broad range of clinical symptoms: infectious erythema, arthropathy, acute aplastic crisis, cytopenia, and more. In severe cases during pregnancy, hydrops of the fetus may cause intrauterine death to occur [5,7]. The infection causes anemia, hypoalbuminemia, hepatitis, and myocarditis, which increase the risk of heart failure and non-immune hydrops fetalis. It is important to remark that as many as 15–20%

of fetal non-immune hydrops cases are caused by B19 infection. With an active infectious process present during pregnancy, spontaneous recovery is possible, but there are known cases of fetal demise [5]. The matter of B19 infection during pregnancy is problematic due to unspecific clinical signs, late or missed diagnoses, and potentially grave complications of the disease. Thus, knowledge about the infection can help prevent the disease and avert fetal damage and the risk of possible life-long complications [8]. The primary prevention of infections during pregnancy is crucial in the task of preventing congenital infections in neonates. Vaccines are effective in many but not all mother-to-child transmitted infectious diseases. When vaccines are not an option, individual and public knowledge directly correlates to the successful prevention of congenital infections and long-term consequences [9]. Special attention ought to be addressed to the promotion of public health to raise awareness of community-acquired diseases such as B19 infection. It is common knowledge that prevention is better than intervention, especially considering pregnancy-related issues [10]. During the parvovirus epidemic, pregnant women are advised to be aware of foci of infection and to comply with personal hygiene requirements [11]. Medical professionals are recommended to actively monitor the dynamics of the condition of pregnant women with a more increased risk of infection. Education on B19 infection during pregnancy may help patients identify the first signs of the disease and encourage them to consult with healthcare professionals on time.

2. Case Report

A 31-year-old pregnant woman at the 27th week of a previously uncomplicated pregnancy experienced a sudden change in fetal movement. On the day of admission, the patient's condition was adequate, and fetal movements were absent. The tones of the fetus's heart were rhythmic and clear, the heart rate normal (150 bpm), and the nonstress test was reactive. Gynecological examination implied no visible pathology or premature labor. Laboratory tests of the mother revealed mild-grade anemia (Hb 10.6 mg/dL), decreased hematocrit (0.285 L/L), and decreased erythrocyte count ($3.08 \times 10^{12}/L$). SARS-CoV-2 infection was not detected.

An ultrasound examination of the fetus was carried out through the abdominal wall, during which, pathological changes in the fetal brain were first observed (Figures 1–3). A suspected tumor-like mass (2.75×2.16 cm) was seen in the anterior cerebral lobe of the right hemisphere, and dislocation of middle line and mild ventriculomegaly (1.38 cm) of the left lateral ventricle of the brain was present. Magnetic resonance imaging (MRI) of the fetal brain was carried out to establish the diagnosis (Figure 4).

The clinical manifestation of the disease and fetal sonogram findings were highly indicative of congenital fetal infection, and tests for congenital TORCH (Toxoplasmosis, other agents Rubella, Cytomegalovirus and Herpes Simplex) infections were carried out. All TORCH tests were negative.

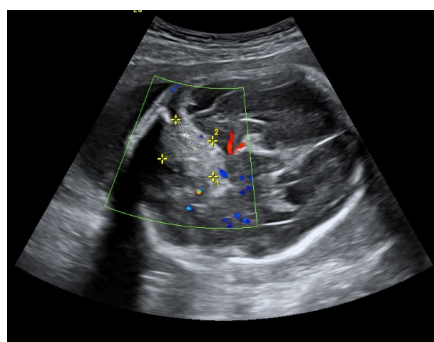


Figure 1. A suspected tumor in the right anterior fossa of the fetal brain.



Figure 2. Right lateral ventricle and dislocated middle line of fetal brain.

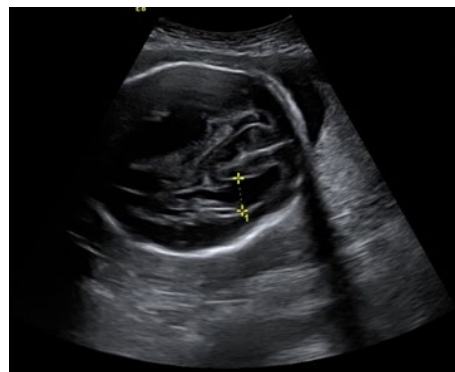


Figure 3. Ventriculomegaly of the left lateral ventricle.

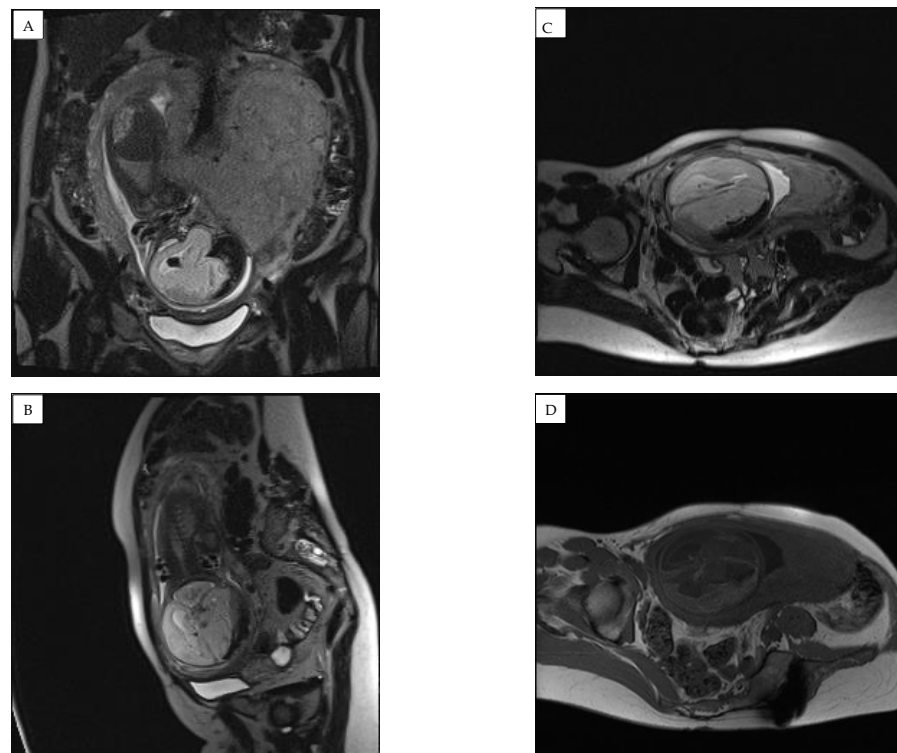


Figure 4. Magnetic resonance imaging (MRI) of the fetal brain was conducted to confirm the diagnosis of expansion of the right subdural space. (A) coronal plane and (B–D) saggital plane magnetic resonance images showing a hemorrhage with compression of the right hemisphere and a shift to the left of the midline structures was found, along with an accumulation of hemorrhagic signals in the right parasellar part.

The parvovirus infection was confirmed using molecular tests. Further outpatient care was recommended with the self-monitoring of fetal movements. Continuous outpatient visits to assess the dynamics of the fetal condition were advised.

Five days after the initial diagnosis, the patient complained of an aching sensation in the lower abdomen, but during the physical examination, no pathological signs were detected. Fetal movements were normal. During the physical evaluation, the height of the uterine fundus corresponded to the duration of pregnancy, and there were no signs of growth retardation or amniotic fluid abnormality. Left middle cerebral artery (MCA) pulsatile index (PI) = 53.8; right MCA PI = 39.19. The cerebral cortex on the left side was 0.7 cm, the subdural hematoma on the right measured 6.14 × 1.44 cm in size. Midline structures of the brain were shifted to the left by 7.8 mm. There were no pathological vascular formations, and all blood vessels in the Willis circle were assessed as functioning. The condition did not indicate surgery and the immediate termination of the pregnancy; hence, it was recommended to continue regular weekly ultrasound scans for ventriculomegaly and to conduct an outpatient MRI test after two weeks.

At 29 weeks and 2 days of pregnancy, an ultrasound of the fetal brain showed a slightly more enlarged left lateral ventricle and increased pressure on the cerebral cortex in the left hemisphere due to ventriculomegaly. The subdural hematoma did not change significantly, including no new bleedings. The measurement of the biparietal diameter of the head of the fetus was larger than normal (>90th percentile), as was the circumference of the head (>90th percentile).

One week later, the left lateral ventricle size increased to 2.7 cm. The MCA PI values on the left and right sides decreased (45.1 and 39.3, respectively). The compression of the cerebral cortex progressed (0.43 cm). Subdural hematoma did not increase in retrospect (5.4 × 1.6 cm). The midline remained shifted to the left (7.5 mm). The biophysical profile of the fetus was 10 (10) points. The estimated weight of the fetus was 1769 g ± 258 g (75–90th percentile), and the dimensions of the head remained above the 90th percentile. Biometric data matched the gestational age. The umbilical artery systolic/diastolic ratio (S/D) and resistance index (RI) were within the normal range (2.17 and 0.59, respectively). PI was in less than the 5th percentile (0.75), fetoplacental blood circulation was normal, nonstress test (NST) reactive, fetal pulse—145 bpm, and the heart tones were clear and rhythmic.

A fetal MRI test at 31 weeks demonstrated negative dynamics compared to 3 weeks prior (Figure 5). The right subdural space significantly expanded, the compression of the right hemisphere of the brain increased, and an image of emerging hygroma was observed. Hydrocephalus, likely occlusive, with dilatation of the left lateral ventricle and compression/atrophy of the cerebral parenchyma of left hemisphere, developed. A decreased volume of cerebellar parenchyma due to signs of emerging external paracerebellar hydrocephalus was observed. The midline remained shifted to the left for 6 (8–9) mm.

Due to negative MRI changes, the woman was hospitalized in the pregnancy pathology department.

A multidisciplinary team with the participation of pediatric neurosurgeons decided to terminate the pregnancy, according to the negative dynamics in the fetal MRI. The main goal of this decision was to attempt urgent surgical decompression of the newborn brain to allow the possibility of slowing down the developing hydrocephalus and cerebral atrophy. The maturation of the fetal lungs with corticosteroids was completed, and a planned cesarean section was performed at 31 weeks and 3 days of gestation.

A premature male newborn, 1850 g, and 44 cm in length, with 9/9 on the Apgar scale after one minute, was delivered. The umbilical cord pH was within normal range (7.41). The newborn was born in critical condition with visible hypotonia and hyporeflexia. He was transferred to the Neonatology department for further examination and treatment.

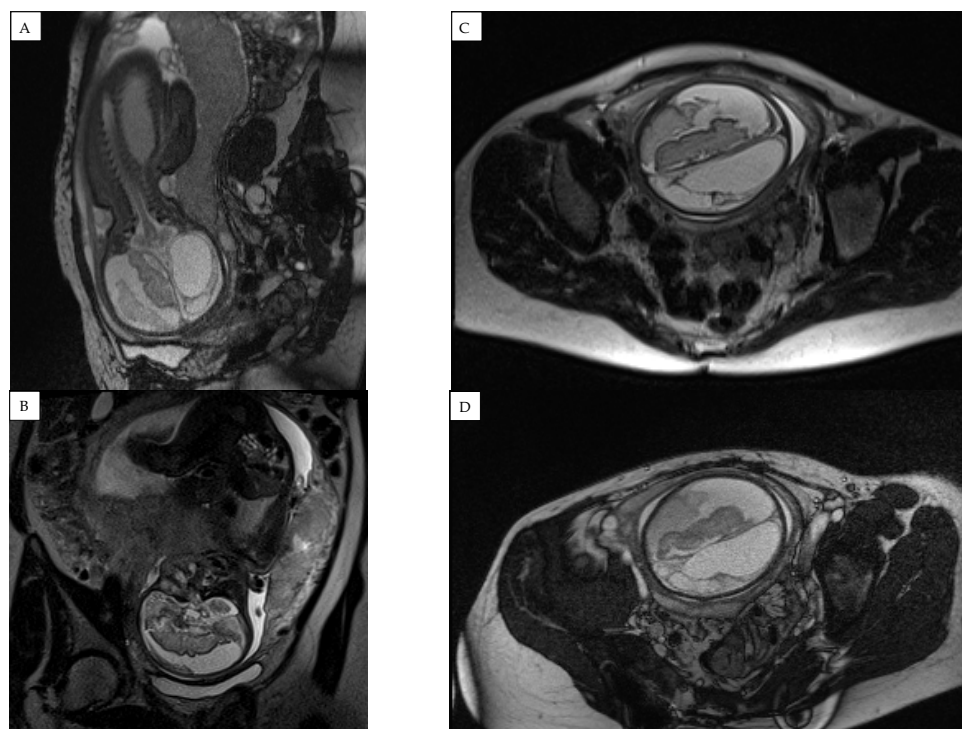


Figure 5. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) findings at 31 weeks of pregnancy showing significantly enlarged right subdural space and hygroma formation. (A) sagittal, (B) coronal and (C), (D) transverse plane magnetic resonance images showing an occlusive hydrocephalus with dilatation of left ventricle and compression of cerebral parenchyma of left hemisphere with decreased cerebellar parenchyma.

A congenital infection of parvovirus B19 was diagnosed in the newborn without detected growth in the blood culture medium. The results of the histological examination of the placenta did not show significant changes. No inflammatory infiltration in the fetal coatings and umbilical cord were found.

A multidisciplinary medical team assessed the findings in the newborn's brain as secondary bleeding and ventriculomegaly due to encephalomalacia. In the absence of brain compression symptoms after birth, active treatment methods that could potentially improve the condition of the baby at the time were excluded, and cerebral atrophy progressed. Oxygen therapy was required, and feeding through a gastroenteric tube was used, as the newborn was unable to swallow by himself. Almost two months after being born, the baby was discharged from the Neonatology Department in a stable condition with comorbid conditions caused by congenital B19 infection: seizures, congenital hydrocephalus, multiple complications of preterm birth, and gastrostomy. Due to the incurable condition, symptomatic treatment was suggested. To manage neurological symptoms, 5 mg of Phenobarbital three times per day was prescribed. Vitamin D, Ferrous Bysglycinate Chelate, and Sodium Alginate supplements were given. Passive physical and massage therapy were administered. Oxygen therapy and nutrition through a gastrostomy tube were required. Palliative care was provided. As the pathology progressed, the aggravation and complications of the disease led to the death of the child at the age of 4.5 months.

3. Discussion

In the clinical case described, a sudden change in the movements of the fetus of unknown etiology was observed during the second trimester in a previously healthy pregnancy. Objective findings showed subdural hematoma, hydrocephalus, progressing fetal cerebral leukomalacia, ventriculomegaly ex vacuo, cerebral atrophy, and maternal subclinical manifestations of parvovirus B19 infection. Due to the severe condition of the

fetus, a cesarean section was performed at 31 weeks of gestation. A male newborn was delivered with congenital B19 infection, congenital hydrocephalus, cerebral immaturity, cerebrovascular pathology, and conditions related to preterm birth.

Overall, cases of extremely severe fetal conditions and negative outcomes of B19 infection during pregnancy as reported in our patient are not widely recorded, explaining our interest in the case. Additionally, cases of intracranial hemorrhage of the fetus during pregnancy are rare in the scientific literature. Interestingly, the differentiation of the disease of the fetus and the origin of acute pathological changes were complicated by the patient's unusual history: a rare tumor—a benign spinal cord hemangiopericytoma—was diagnosed and surgically removed three years before pregnancy. As it is suggested, fetal congenital brain tumors can potentially cause spontaneous intracranial hemorrhages in utero [12,13]. Considering previous maternal hemangiopericytoma and its tendency to reoccur, a possibility of a rare metastatic fetal neoplasm or a tumor-associated hemorrhage was plausible [14]. Nevertheless, ultrasound examination and MRI imaging did not unveil an underlying tumor. Extensive examination revealed primary signs of congenital fetal infection, and other possible causes of fetal intracranial hemorrhage (such as alloimmune thrombocytopenia, physical trauma during pregnancy, maternal anticoagulant use, vitamin K deficiency, as well as mutation of the COL4A1 gene) were excluded, and the etiology of fetal pathology was distinguished.

The analysis of the presented clinical case and the description of the manifestation are useful for a better understanding of the consequences of the B19 infection, the prediction of the course of the disease, and the importance of possible prevention. Parvovirus B19 usually spreads through respiratory secretions and clinically occurs after a one-to-three-week incubation period. Significantly, the infection can also be transmitted vertically from the mother to the fetus through bone marrow, organ transplantation, and the transfusion of blood products [4–6].

Although B19 infection is usually mild and benign, it can manifest in a wide range of clinical symptoms that may cease spontaneously or progress to serious conditions and death. The prodromal period is characterized by fever, nausea, headache and muscle pain, rhinorrhea, weakness. Clinically active disease is often manifested by erythema, arthropathy (in middle-aged women, joint damage occurs in 50% of cases), acute or chronic anemia, myocarditis, and lethal cytopenia. Infection during pregnancy can also cause intrauterine fetal death. Nevertheless, more than half of the infections occurring in pregnant women are asymptomatic [5,15–17]. This aspect made our case more difficult because the patient did not experience symptoms of infection until the change in fetal movements. As reported in the literature, the risk of acquiring the infection increases when having frequent contact with children. Women raising infected children are most often susceptible to infection, making up around 50% of reported cases [4,15]. More than half of the adult population is considered to have had B19 infection during their lifetime, although significant differences have been observed in individual age groups. According to the literature, specific antibodies (IgG) against the B19 virus were detected in up to 20% of children under 5 years of age, in up to 40% of minors aged 5–18 years, and in up to 80% of the adult population [18]. In Europe, seroconversion in the children and adolescent population is measured at up to 50–70% and stays similar in young adulthood years. Nevertheless, the prevalence is higher for individuals from 25–30 years of age [18,19]. It should be noted that most cases of active B19 infection are recorded in children aged 5–15 years; therefore, parents of minors or individuals working in educational institutions are considered to have an increased risk of acquiring the disease [5]. As our patient has a young child, her risk of contracting parvovirus infection was higher. According to the recent scientific literature, in Europe, around 40% of pregnant women are susceptible to B19 infection [15]. Parvovirus affects 1–5% of pregnant women, [3,12] and the risk of transmission to the fetus is 25–30% [16,17,20].

After acquiring the infection, pregnancy and childbirth may progress normally, but there is a 5–10% chance of severe fetal pathology. Severe congenital abnormalities occur rarely, since the virus is not considered to be a significant teratogen. B19 infection can

infrequently cause damage to the fetal brain and disorders of neurological development, especially if the infection is transmitted within the first 20 weeks of gestation. The virus is regarded to be an important cause of fetal loss, especially in the first trimester, with reduced risk of fetal demise in the second half of the pregnancy [3,16]. The fetus is known to be more susceptible to parvoviral infection during the first and second trimester, and this is related to the development of erythroid precursors. The risk decreases in the third trimester of the pregnancy when the lifespan of erythrocytes elongates, hematopoiesis takes place in the bone marrow, and the fetus exhibits an immune response to the viral infection. Thus, the risk of poor fetal outcome is elevated during the first and second trimesters of the pregnancy but is existent during the third trimester nonetheless [21–23].

The risk of transmission to the fetus is most eminent during the first and second trimesters, and it occurs within 12 weeks after the mother gets infected. This is explained by a decrease in the concentration of placental antigens (P-Ag), as the gestational age of the fetus increases. Although the mechanism is not completely clear, P-Ag is presumed to be significant in the transfer of the virus through the placenta [20]. For our patient, the infection was detected in the 27th week of pregnancy, during the second trimester, while in search for the condition that caused the subdural hematoma in the fetus. In general, fetal subdural hematoma is a rare condition, especially in the absence of a traumatic injury in current pregnancy. Fetal coagulation disorders (e.g., alloimmune thrombocytopenia, a maternal-anticoagulant-use-related condition) and minor maternal injuries are common causes of intracranial bleeding in the fetus. Hemorrhages are less commonly caused by ischemic hypoxic damage and anemia, but in as many as 47% of cases, the origin of hemorrhages remains unknown [24,25]. In the case of our patient, the named disorders that could provoke the development of a subdural hematoma were not identified. For this reason, the fetal condition was associated with the pathophysiological mechanism of detected B19 infection, excluding other possible causes.

Once in the fetal system, the virus can affect multiple organs and cause severe anemia, hypoalbuminemia, hepatitis, myocarditis, heart failure, and non-immune hydrops. However, a negative effect on the neurological development of the fetus is rarely described in the literature. It is important to note that the consequences of B19 infection during pregnancy can be seen not only in the fetus (in addition to previously mentioned conditions, spontaneous abortion, intrauterine growth retardation, and fetal demise are possible) but in the infant as well [8]. Parvovirus infection is associated with anomalies in the brain, eyes, and cardiovascular and gastrointestinal systems, although these are generally rare [26]. Long-term neurological defects mainly due to B19-related fetal hydrops can occur in about 9.8% of the cases [23]. Other long-term complications of fetal B19 infection include hepatic insufficiency, anemia, and myocarditis [27]. In our case, the neonate presented with severe complications related to congenital B19 infection that are said to be uncommon in the scientific literature. Grave progressing neurological complications of B19 infection lack effective treatment methods; thus, palliative treatment and care were provided. Interestingly, B19 infection causes as many as 15–20% of cases of non-immune hydrops and is one of the most common etiological factors of the condition. Therefore, in the case of suspected hydrops fetalis, it may be relevant to carry out serological tests on the mother and/or fetus for possible parvovirus infection [28,29].

The possible consequences of the disease and clinical manifestations are explained by the pathophysiological mechanism of the viral effect. Parvovirus targets human erythrocyte precursor cells in the bone marrow and fetal liver in early pregnancy, while cardiomyocytes are affected by the cytotoxicity of expression of the viral unstructured protein [3,5,16,30]. Since active hemopoiesis occurs during the first and second trimesters of pregnancy, large amounts of erythrocyte precursors mature, and the fundamental body systems develop, B19 infection is associated with worse fetal outcomes when acquired in the first half of the pregnancy [16,20,28]. Acute anemia develops due to hematopoietic cell apoptosis caused by exposure to the virus and the disruption of erythropoiesis. Anemia might resolve spontaneously or progress to cause heart failure, hydrops, and, seldom, intrauterine fetal

death. Nevertheless, spontaneous recovery or subclinical manifestation that does not affect the condition of the woman and the fetus or the outcome of pregnancy is possible [3,5,31]. Interestingly, our patient was diagnosed with pregnancy-related anemia at 16 weeks of gestation, and approximately 11 weeks later, a subdural hematoma was found in the fetus. As discussed earlier, the infectious process is characterized by anemia due to the high susceptibility of viral molecules to erythrocyte precursor cells. It is possible that anemia, thought to be a pregnancy-related condition, may have concealed a manifesting B19 infection, after which, in 12 weeks, the transmission of the infection to the fetus theoretically occurs. Our patient experienced a chronological sequence of clinical manifestations that coincide with the one described in the literature.

Infection is generally presumed based on clinical findings and confirmed by serological tests: IgG seroconversion and/or IgM in the blood sample and serum PCR test. In our case, the patient tested positive in the parvovirus PCR test, indicating circulating viral DNA. Viral nucleic acid detected in blood serum can suggest transient infection, active viral replication, or residual viral DNA. Additional serological IgM tests could have provided more information about the state of the disease, since IgM is typically found within one to three weeks of infection and persist for about two to three months [5,7,32].

Diagnostics can be challenging because, in the fetus, viral particles can only be detected at the stage of viremia [33]. The test for possible fetal B19 infection is a PCR test on a specimen collected during cordocentesis or amniocentesis with amniotic fluid, with PCR tests having sensitivity higher than 97% and specificity of 79–99% [7,34]. B19 DNA may be detected in a blood sample of a newborn with congenital infection, but it is important to assess the likelihood of a false negative result [35]. Some sources suggest that the most accurate method for detecting congenital infection after birth is a PCR test performed on the newborn's bone marrow [34]. In our case, a PCR test was performed on the newborn's blood serum. The newborn tested positive for a parvovirus PCR test; therefore, congenital infection was confirmed.

The differential diagnosis of B19 infection is particularly important to better assess the severity of the patient's condition, the possible course of the disease, treatment, and outcomes. For pathological changes associated with neurological complications (in our case—intracranial hematoma), an antenatal ultrasound examination is extremely accurate and relevant. Meanwhile, a Dopplerometric test for the maximum systolic velocity of the blood flow of the middle cerebral artery (MCA) is considered exceptionally sensitive to diagnose fetal anemia [25,33]. After seroconversion in pregnant women within the first 20 gestational weeks, non-invasive ultrasound monitoring of fetal anemia is routinely provided. If fetal anemia or hydrops of unknown origin is previously diagnosed, amniocentesis is indicated for the detection of suspected fetal infection [36,37]. Ordinarily, routine screening for infection in low-risk pregnancies is not recommended. An urgent examination for possible infection is advised after confirmed placentomegaly or hydrops during an ultrasound or after close contact with an infected individual. In our case, placentomegaly was not found, as the placenta's size was according to gestational age (366 g, 15 × 14 × 2.8 cm at birth). The histological evaluation of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes showed no signs of inflammation or pathology. It is useful to perform cordocentesis to determine the values of fetal hemoglobin and reticulocyte count, and, after evaluating the findings, to prescribe the most appropriate treatment method [3,38].

The treatment of infection depends on the condition of the pregnant woman and the fetus. As the time of childbirth or the premature termination of the pregnancy approaches, corticosteroids are recommended for the maturation of the fetal lungs [3,39]. Intrauterine transfusion, considered a standard treatment method that significantly reduces the risk of fetal mortality, is mostly used to treat infection-specific, severe fetal anemia [3,36].

Our patient received iron supplements during pregnancy due to mild-grade anemia. Because there were no indicators of fetal anemia and no effective treatment methods present, monitoring of the condition was decided as the best course of treatment. Care tactics were chosen by the existing methodologies and recommendations of obstetrics and gynecology.

As the condition of the fetus worsened, it was decided to perform a planned cesarean section, before which, our patient was prescribed corticosteroids for fetal lung maturation. To reduce brain compression, developing hydrocephalus, and cerebral atrophy, the removal of the subdural hematoma with the decompression of the fetal brain was indicated.

Based on statistical data and the latest scientific literature, it can be said that B19 infection during pregnancy can become an etiologic factor in severe fetal pathology. With an active infectious process during pregnancy, spontaneous recovery is possible, but there are known cases of fetal demise.

Information regarding the risk factors for infection (Table 1) and prevention, aspects of pathogenesis, and clinical manifestations can help prevent the progression of the disease and the consequences of late diagnosis.

Table 1. Parvovirus B19 risk factors and symptoms.

Factors Increasing the Risk of B19 Infection
Previous or potential contact with B19 infection
Young children in the family (especially 5–7 years old)
Working with young children or in an educational institution
Working in a laboratory
Active B19 epidemic in living environment (early spring and winter seasons)
Siblings in the family
Individual aged up to 20 years and over 35 years old
Hematological disorders (anemia, etc.)
Disorders of the immune system
Clinical findings and symptoms indicating a potential B19 infection
Findings in an ultrasound examination of the fetus:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Placentomegaly 2. Hydrops fetalis 3. Fetal hydrocephalus 4. Calcifications in fetal brain 5. Fetal anemia
Erythema
Arthropathy (arthralgia or arthritis)
Thrombocytopenia
Acute anemia
Newly manifested:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatitis 2. Myocarditis 3. Vasculitis
Meningoencephalitis

4. Conclusions

Parvovirus B19 infection during pregnancy rarely causes severe impairment of the health of the mother or her fetus, but there are known cases of lethal pathology to the unborn baby or neonate. The complications of the inconspicuously progressive disease can be acute and difficult to predict and lack effective treatment methods. The virus can affect multiple organs and cause severe anemia, hypoalbuminemia, hepatitis, myocarditis, heart failure, and non-immune hydrops. Severe neurological complications of the infection are infrequent but possible, with fetal subdural hematoma being a rare and dangerous manifestation that, in our case, caused the child's death after being born. It is important to consider the elevated risk of the B19 infection when both typical clinical symptoms and significant risk factors are present. In the absence of specific treatment and prophylactic

measures, it is significant to constantly assess the progression of pregnancy in susceptible women with high risk factors. Considering the possibility of serious adverse effects of B19 infection, prevention is of importance. It is necessary to encourage pregnant women to be cautious during B19 outbreaks and comply with personal hygiene requirements.

Author Contributions: Conceptualization, D.K. and V.P.; methodology D.K. and V.P.; investigation D.K. and V.P.; data curation D.K.; writing—original draft preparation D.K.; writing—review and editing D.K. and V.P.; visualization D.K. and V.P.; supervision V.P.; project administration D.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The APC was funded by Vilnius University.

Institutional Review Board Statement: Institutional Review Board Statement and approval number: the study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (protocol code 2193/22 April 2021).

Informed Consent Statement: Written informed consent for this case presentation was obtained from the patient for the publication of this case report and accompanying images.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We would like to thank Susan D. Rich (MD, MPH, DFAPA), for reading the draft of the article and helping us finalize the project with her professional insights and observations on the accuracy of the scientific English language and terms used in the report.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Heegaard, E.D.; Brown, K.E. Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 485–505. [CrossRef] [PubMed]
2. Young, N.S. B19 parvovirus. *Baillieres Clin. Haematol.* **1995**, *8*, 25–56. [CrossRef]
3. Parvovirus B19 Infection during Pregnancy and Risks to the Fetus—PubMed. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398685/> (accessed on 10 August 2021).
4. Gilbert, G.L. Parvovirus B19 infection and its significance in pregnancy. *Commun. Dis. Intell.* **2000**, *24*, 69–71.
5. Broliden, K.; Tolfvenstam, T.; Norbeck, O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J. Intern. Med.* **2006**, *260*, 285–304. [CrossRef] [PubMed]
6. Abbasi, N.; Johnson, J.A.; Ryan, G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2017**, *50*, 145–153. [CrossRef]
7. De Vries, L.S. Viral infections and the neonatal brain. *Semin. Pediatr. Neurol.* **2019**, *32*, 100769. [CrossRef]
8. Auriti, C.; De Rose, D.U.; Santisi, A.; Martini, L.; Piersigilli, F.; Bersani, I.; Ronchetti, M.P.; Caforio, L. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2021**, *1867*, 166198. [CrossRef]
9. Suga, S.; Fujioka, K.; Nakasone, R.; Abe, S.; Fukushima, S.; Ashina, M.; Nishida, K.; Nozu, K.; Iijima, K.; Tanimura, K.; et al. Changes in awareness and knowledge concerning mother-to-child infections among Japanese pregnant women between 2012 and 2018. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0244945. [CrossRef]
10. Leung, K.K.; Hon, K.; Yeung, A.; Leung, A.K.; Man, E. Congenital infections in Hong Kong: An overview of TORCH. *Hong Kong Med. J.* **2020**, *26*, 127–138. Available online: <https://www.hkmj.org/abstracts/v26n2/127.htm> (accessed on 7 May 2022). [CrossRef]
11. McCarter-Spaulding, D. Parvovirus B19 in pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* **2002**, *31*, 107–112. [CrossRef]
12. Sobel, G.; Halász, J.; Bogdányi, K.; Szabó, I.; Borka, K.; Molnár, P.; Schaff, Z.; Paulin, F.; Bánhidly, F. Prenatal diagnosis of a giant congenital primary cerebral hemangiopericytoma. *Pathol. Oncol. Res.* **2006**, *12*, 46–49. [CrossRef] [PubMed]
13. Isaacs, H. Perinatal (fetal and neonatal) astrocytoma: A review. *Childs Nerv. Syst.* **2016**, *32*, 2085–2096. [CrossRef] [PubMed]
14. Sebire, N.J.; Jauniaux, E. Fetal and placental malignancies: Prenatal diagnosis and management. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2009**, *33*, 235–244. [CrossRef] [PubMed]
15. Barlinn, R.; Trogstad, L.; Rollag, H.; Frøen, F.; Magnus, P.; Dudman, S.G. Parvovirus B19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death: A nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2020**, *99*, 856–864. [CrossRef]
16. Grubman, O.; Hussain, F.N.; Nelson, Z.; Brustman, L. Maternal parvovirus B19 infection causing first-trimester increased nuchal translucency and fetal hydrops. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* **2019**, *2019*, 3259760. [CrossRef]

17. Waring, G.J. Parvovirus B19 infection: Timely diagnosis in pregnancy essential. *Case Rep. Womens Health* **2018**, *18*, e00057. [CrossRef]
18. Qiu, J.; Söderlund-Venermo, M.; Young, N.S. Human parvoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* **2017**, *30*, 43–113. [CrossRef]
19. Romero Starke, K.; Kofahl, M.; Freiberg, A.; Schubert, M.; Groß, M.L.; Schmauder, S.; Hegewald, J.; Kämpf, D.; Stranzinger, J.; Nienhaus, A.; et al. Are daycare workers at a higher risk of parvovirus B19 infection? A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1392. [CrossRef]
20. Jordan, J.A.; Deloia, J.A. Globoside expression within the human placenta. *Placenta* **1999**, *20*, 103–108. [CrossRef]
21. Mirambo, M.M.; Maliki, F.; Majigo, M.; Mushi, M.F.; Moremi, N.; Seni, J.; Matovelo, D.; Mshana, S.E. The magnitude and correlates of Parvovirus B19 infection among pregnant women attending antenatal clinics in Mwanza, Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth* **2017**, *17*, 176. [CrossRef]
22. Giorgio, E.; De Oronzio, M.A.; Iozza, I.; Di Natale, A.; Cianci, S.; Garofalo, G.; Giacobbe, A.M.; Politi, S. Parvovirus B19 during pregnancy: A review. *J. Prenat. Med.* **2010**, *4*, 63–66. [PubMed]
23. Attwood, L.O.; Holmes, N.E.; Hui, L. Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat. Diagn.* **2020**, *40*, 1722–1731. [CrossRef] [PubMed]
24. Regan, F.; Lees, C.C.; Jones, B.; Nicolaides, K.H.; Wimalasundera, R.C.; Mijovic, A.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prenatal management of pregnancies at risk of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT): Scientific impact paper no. 61. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2019**, *126*, e173–e185. [CrossRef] [PubMed]
25. Ghi, T.; Simonazzi, G.; Perolo, A.; Savelli, L.; Sandri, F.; Bernardi, B.; Santini, D.; Bovicelli, L.; Pilu, G. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: Case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2003**, *22*, 121–130. [CrossRef] [PubMed]
26. Ornoy, A.; Ergaz, Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res.* **2017**, *109*, 311–323. [CrossRef] [PubMed]
27. Parvovirus B19 Exposure Infection during Pregnancy. Available online: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/woman-infants/clinical-guidelines/parvovirus-b19-exposure-infection-during-pregnancy.pdf> (accessed on 7 May 2022).
28. Crane, J.; Mundle, W.; Boucoiran, I.; Gagnon, R.; Bujold, E.; Basso, M.; Bos, H.; Brown, R.; Cooper, S.; Gouin, K.; et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2014**, *36*, 1107–1116. [CrossRef]
29. Lamont, R.F.; Sobel, J.; Vaisbuch, E.; Kusanovic, J.P.; Mazaki-Tovi, S.; Kim, S.K.; Uldbjerg, N.; Romero, R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *118*, 175–186. [CrossRef]
30. Wang, J.; Ganaie, S.S.; Cheng, F.; Xu, P.; Ning, K.; Wang, X.; Kleiboeker, S.; Cheng, S.; Qiu, J. RNA binding motif protein RBM45 regulates expression of the 11-kilodalton protein of parvovirus B19 through binding to novel intron splicing enhancers. *mBio* **2020**, *11*, e00192-20. [CrossRef]
31. Megli, C.J.; Coyne, C.B. Infections at the maternal–fetal interface: An overview of pathogenesis and defence. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *20*, 67–82. [CrossRef]
32. Morel, O.; Chagnaud, S.; Laperrelle, J.; Clément, D.; Malartic, C.; Akerman, G.; Tulpin, L.; Sitbon, M.; Barranger, E. Parvovirus B19 in pregnancy: Literature review. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **2007**, *35*, 1095–1104. [CrossRef]
33. Curcio, A.M.; Shekhawat, P.; Reynolds, A.S.; Thakur, K.T. Neurologic infections during pregnancy. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; Volume 172, pp. 79–104. [CrossRef]
34. Al-Khan, A.; Caligiuri, A.; Apuzzio, J. Parvovirus B-19 infection during pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* **2003**, *11*, 175–179. [CrossRef] [PubMed]
35. Russcher, A.; Enders, A.; De Brouwer, C.S.; Oepkes, D.; Hahn, R.; Enders, M.; Kroes, A.C.; Vossen, A.C. Diagnosis of intrauterine parvovirus B19 infection at birth—Value of DNA detection in neonatal blood and dried blood spots. *J. Clin. Virol.* **2020**, *129*, 104482. [CrossRef] [PubMed]
36. Marchili, M.R.; Santoro, E.; Marchesi, A.; Bianchi, S.; Aufiero, L.R.; Villani, A. Vitamin K deficiency: A case report and review of current guidelines. *Ital. J. Pediatr.* **2018**, *44*, 36. [CrossRef]
37. Jindal, A.; Sharma, M.; Chaudhary, C. Amniocentesis. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/> (accessed on 25 October 2021).
38. Peddi, N.C.; Avanthika, C.; Vuppapapati, S.; Balasubramanian, R.; Kaur, J. A review of cordocentesis: Percutaneous umbilical cord blood sampling. *Cureus* **2021**, *13*, e16423. [CrossRef]
39. Roberts, D.; Brown, J.; Medley, N.; Dalziel, S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *3*, CD004454. [CrossRef]