

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

ANNA ROSZKOWSKA | ŁUKASZ ŚWIERSZCZ | JUSTYNA KWOLCZAK | AGNIESZKA SIKORA

## ZAKAŻENIA BAKTERYJNE MAJĄCE WPŁYW NA PRZEBIEG CIĄŻY

BACTERIAL INFECTIONS AFFECTING THE COURSE OF PREGNANCY

**STRESZCZENIE:** Zakażenia bakteryjne w ciąży stanowią istotne obciążenie dla zdrowia i życia kobiety oraz jej dziecka. Ich znaczna większość przebiega bezobjawowo, nie budząc niepokoju matki, a to z kolei opóźnia rozpoznanie. W wielu przypadkach brak szybkiej interwencji i leczenia wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Poronienie, poród przedwczesny, obumarcie płodu, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, gorączka połogowa – to tylko niektóre z potencjalnie groźnych powikłań, będących wynikiem zakażeń bakteryjnych u ciężarnych. Dodatkowo wiedza kobiet w wieku rozrodczym na temat zakażeń wnikających przebieg ciąży wydaje się być niewystarczająca. W czasach narastającej migracji, wczesnej inicjacji seksualnej i częstych zmian partnerów, profilaktyka infekcji bakteryjnych wśród aktywnych seksualnie kobiet i ich partnerów może odwrócić niekorzystny przebieg ciąży. W niniejszej pracy omówiono pięć najczęstszych i najgroźniejszych – z punktu widzenia medycznego – zakażeń bakteryjnych. Szczególną uwagę poświęcono epidemiologii, symptomatologii, diagnostyce oraz leczeniu infekcji bakteryjnych u kobiet w ciąży i ich dzieci. Dane opracowano na podstawie prac badawczych oraz aktualnych wytycznych i rekomendacji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** ciąża, leczenie, powikłania, zakażenia bakteryjne, zapobieganie

**ABSTRACT:** Bacterial infection during pregnancy is a significant threat against the health and life of a mother and her child. Most bacterial infections are asymptomatic, which leaves mothers unaware of their condition and delays diagnosis. Lack of rapid treatment leads to serious consequences. Miscarriage, preterm birth, fetal loss, premature rupture of membranes, puerperal fever are examples of complications caused by bacterial infections. Moreover, low awareness regarding life-threatening infections among women who are in their reproductive age seems to be insufficient. Prevention by raising awareness can substantially reduce serious complications, particularly considering contemporary social issues, such as migration from poorly-developed countries, early sexual initiation and a large number of sexual partners. In this study, we focused on the five most prevalent and dangerous bacteria strains. We paid special attention to epidemiology, symptomatology, diagnostics and treatment of mothers and their newborns. Current data, guidelines and recommendations which are available were included into the research.

**KEY WORDS:** bacterial infection, complications, pregnancy, prevention, treatment

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

✉ AGNIESZKA SIKORA

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie,  
ul. W. Chodźki 1, 20-093 Lublin,  
Tel.: 81 448 64 05, Fax: 81 448 64 00,  
e-mail: agnieszka.sikora@umlub.pl

Wpłynęło: 18.09.2017

Zaakceptowano: 10.10.2017

DOI: [dx.doi.org/10.15374/FZ2017055](https://doi.org/10.15374/FZ2017055)

### WSTĘP

Istnieje wiele przyczyn niepomysłnego przebiegu ciąży, a poronienie, poród przedwczesny (ang. preterm

birth – PTB), obumarcie płodu, przedwczesne pęknięcie błon płodowych (ang. premature rupture of membranes – PROM), wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (ang. intrauterine growth restriction – IUGR) czy

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

gorączka połogowa to tylko niektóre z nich. Wiele mechanizmów leżących u podstaw wymienionych patologii nie zostało dotąd dokładnie poznanych, ale wiadomo, że za część z nich odpowiadają czynniki zakaźne – bakterie i wirusy [1].

Zakażenia bakteryjne występują zarówno u osób immunokompetentnych, jak i u tych z osłabionym układem odporności. Kobiety w ciąży stanowią wyjątkową grupę, w której niejednokrotnie przebieg zakażenia bakteryjnego znacząco różni się obrazem klinicznym w porównaniu do obrazu obserwowanego u reszty osób, dlatego też postawienie trafnej diagnozy to prawdziwe wyzwanie dla medycyny XXI wieku. Ponadto zakażenia bakteryjne u ciężarnych wpływają na zdrowie i życie nie tylko matki, lecz także jej dziecka, czyniąc proces diagnostyczno-terapeutyczny szczególnie trudnym i ważnym. Dlatego też lekarz ginekolog-położnik w przypadku infekcji u kobiety ciężarnej powinien bezwzględnie odpowiedzieć na następujące pytania:

- czy ciąża ma wpływ na przebieg zakażenia u kobiety;
- czy zakażenie ma wpływ na prawidłowy przebieg ciąży;
- jakie mogą być konsekwencje zakażenia dla ciężarnej, rozwijającego się płodu czy noworodka;
- czy istnieje ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego lub zakażenia okołoporodowego i jakie jest ryzyko powikłań;
- czy istnieje profilaktyka, leczenie [2].

Celem artykułu było przedstawienie najważniejszych informacji dotyczących wybranych bakterii, mających negatywny wpływ na przebieg ciąży. Przedmiotem zainteresowania Autorów były: *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* oraz *Chlamydia trachomatis*.

## STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

*Streptococcus agalactiae* – paciorkowiec grupy B (ang. group B *Streptococcus* – GBS) – stanowi jeden z głównych czynników etiologicznych inwazyjnych zakażeń u noworodków i niemowląt [3]. Jest to Gram-dodatni ziarenkowiec, który w preparacie mikroskopowym barwionym metodą Grama widoczny jest w postaci krótszych lub dłuższych łańcuszków. Na agarze z krwią kolonie są białoszare o średnicy około 3–4 mm, otoczone wąską strefą hemolizy typu β [4].

Do najważniejszych czynników determinujących chorobotwórczość GBS należą: otoczka polisacharydowa bogata w kwas sialowy, enzymy (dysmutaza ponadtlenkowa, proteaza serynowa, peptydaza C5a), adhezyny MSCRAMMs (ang. microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) oraz toksyny, takie jak β-hemolizyna i czynnik CAMP (ang. Christie-Atkins-Munch Peterson). Wymienione czynniki zjadliwości GBS są odpowiedzialne za ochronę przed działaniem układu immunologicznego

makroorganizmu, przyleganie (adhezję) oraz niszczenie błon komórkowych gospodarza [1].

Naturalnym rezerwuarem *S. agalactiae*, a zarazem źródłem kolonizacji pochwy, jest przewód pokarmowy oraz dolny odcinek układu moczowego. Wśród czynników sprzyjających kolonizacji przedsionka pochwy przez GBS wymienia się: zaniedbania higieny okolic intymnych, kontakty seksualne, używanie tamponów i wkładek domacicznych, otyłość, deficyt pałeczek kwasu mlekowego (*Lactobacillus* spp.) w przewodzie pokarmowym, rasę czarną czy poród przedwczesny w wywiadzie [4]. Należy podkreślić, że *S. agalactiae* to powszechny czynnik chorobotwórczy wśród bydła i ryb, co przemawia za możliwością zakażenia tą bakterią po spożyciu produktów pochodzących od zainfekowanych zwierząt [5].

Do zakażenia noworodka GBS może dochodzić drogą wstępującą (przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych) oraz podczas przechodzenia dziecka przez kanał rodny – poród drogami natury (zakażenie okołoporodowe). Możliwe są również zakażenia postnatalne (po urodzeniu) poprzez kontakt ze skolonizowaną matką lub personelem medycznych (infekcje szpitalne) [6]. Ponadto dowiedziono, że do zakażenia drogą wstępującą może dochodzić przez nieuszkodzone błony płodowe [1]. Niejednokrotnie opisywano również infekcję GBS za pośrednictwem mleka matki, choć przypadki te są sporadyczne [7].

Uważa się, że aż 10–30% kobiet ciężarnych jest skolonizowanych przez *S. agalactiae*, zaś szanse zakażenia noworodka podczas przechodzenia przez kanał rodny matki sięgają 50–70%, z czego tylko u 1% rozwinię się zakażenie inwazyjne bezpośrednio zagrażające życiu [1]. Wprowadzenie w latach 90. XX wieku w Stanach Zjednoczonych okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej u kobiet ciężarnych GBS-dodatnich skutkowało 80% spadkiem incydentów sepsy o wczesnym początku (ang. early-onset sepsis – EOS) [8].

Kolonizacja pochwy i odbytu przez GBS u kobiet ciężarnych może być przyczyną powikłań ciąży, takich jak zapalenie błon płodowych, zapalenie błony śluzowej macicy, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, porodu przedwczesnego czy wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Ponadto GBS może wywoływać bezobjawową bakteriurię i zakażenia układu moczowego [9].

W okresie połogu odnotowywano przypadki: zapalenia endometrium (8%), zapalenia płuc (2%), sepsy (2%), a także bakteriemii bez uchwytne ogniska infekcji (31%). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) czy zapalenie wsierdza dotyczy znacznie mniejszej liczby kobiet [9].

U noworodków zakażenia wywoływane przez *S. agalactiae* dzieli się – ze względu na czas wystąpienia objawów – na wczesnoobjawowe (<7 dni) i późnoobjawowe (7–90 dni). Zespół chorobowy wczesnoobjawowy (ang. early-onset disease – EOD) charakteryzuje się szybko postępującą niewydolnością układu oddechowego i ciężkim zapaleniem

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Profilaktyka I rzutu	Profilaktyka II rzutu	Profilaktyka III rzutu
Penicylina lub ampicylina Cefazolina*	Erytromycyna lub klindamycyna	Wankomycyna**

Tabela 1. Leki stosowane w okołoporodowej profilaktyce u kobiet GBS-dodatnich. Opracowano na podstawie [14].

\* – w przypadku uczulenia na penicylinę; \*\* – gdy potwierdzony fenotyp MLS<sub>B</sub> lub brak informacji o fenotypie.

płuc, które łatwo przechodzi we wstrząs septyczny. Z kolei zespół chorobowy późnoobjawowy (ang. late-onset disease – LOD) zapoczątkowuje infekcja krwi z tendencją do rozwinięcia ZOMR (50% LOD) [3]. Śmiertelność z powodu zakażenia wczesnoobjawowego przed wprowadzeniem profilaktyki okołoporodowej w Wielkiej Brytanii dochodziła do 9–15% [10]. Konsekwencjami zakażenia objawowego u 50% zainfekowanych noworodków są trwałe uszkodzenia układu nerwowego z zakresu upośledzenia rozwoju umysłowego, porażenia mózgowego i epilepsji [11].

Kluczowym czynnikiem predysponującym do zakażenia noworodka jest kolonizacja matki przez GBS. Inne determinanty zwiększające ryzyko infekcji obejmują między innymi: wcześniactwo, niską masę urodzeniową, płęć męską, rasę czarną, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, bezobjawową bakteriurię wywołaną paciorkowcem grupy B, niedostateczną ilość odmatczynych przeciwciał klasy IgG przeciw GBS czy gorączkę połogową w wywiadzie [4]. W badaniach dowiedziono, że wystąpieniu zakażeń o etiologii GBS sprzyja również zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus – HIV) u kobiet oraz poród poza ośrodkiem medycznym [12].

Wśród noworodków serotyp III *S. agalactiae* jest dominującym czynnikiem etiologicznym zakażeń o późnym początku. Z kolei serotypy Ia, II, III i V odpowiadają głównie za infekcje o wczesnym początku u noworodków i zakażenia inwazyjne u osób predysponowanych, tj. z obniżoną odpornością [9].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2008 roku, dotyczącymi wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków, a także z Ustawą Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 roku w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem, istnieje obowiązek wykonania przesiewowego badania w kierunku nosicielstwa GBS u kobiet ciężarnych pomiędzy 35. a 37. tygodniem ciąży [13, 14]. W tym celu pobiera się wymazy z pochwy i odbytu. Wynik dodatni posiewu w kierunku GBS zawsze kwalifikuje kobietę do okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej – oprócz sytuacji, w której przed rozpoczęciem porodu u ciężarnej z nienaruszonymi błonami płodowymi przeprowadza się cesarskie cięcie. Bez względu na wynik posiewu, profilaktykę okołoporodową stosuje się: u pacjentek z bakteriurią z powodu

GBS w wywiadzie obecnej ciąży, gdy u noworodka z poprzedniej ciąży wystąpiło EOD, u pacjentek z PROM powyżej 18 godzin od zgłoszenia się, u pacjentek z gorączką śródporodową  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , w przypadku porodu przed wykonaniem diagnostyki GBS. Brak wyniku badania lub ujemny wynik sprzed ponad 5 tygodni również kwalifikuje do profilaktyki okołoporodowej [8].

Lekiem z wyboru w okołoporodowej profilaktyce antybiotykowej jest penicylina G lub ampicylina. W przypadku uczulenia na penicylinę i tolerancję cefalosporyn rekomenduje się podanie cefazoliny [14]. Jeśli istnieje konieczność zaordynowania innej grupy leków niż  $\beta$ -laktamy, należy rozważyć podanie erytromycyny lub klindamycyny, ale należy pamiętać o możliwości występowania u *S. agalactiae* oporności typu MLS<sub>B</sub> (ang. macrolide, lincosamide, streptogramin B) [8]. W przypadku przeciwwskazania do profilaktyki pierwszego i drugiego rzutu, a także gdy potwierdzono fenotyp MLS<sub>B</sub> (lub brak informacji o fenotypie), można zastosować wankomycynę (Tabela 1) [15]. Nie ma danych o skuteczności profilaktyki antybiotykowej innej niż podawanej dożylnie [8]. Ponadto należy pamiętać o tym, aby nie podejmować prób eradykacji GBS w czasie ciąży, ponieważ wiąże się to z szybkim nawrotem nosicielstwa [14].

## LISTERIA MONOCYTOGENES

*Listeria monocytogenes* to Gram-dodatnia, względnie anaerobowa, niewytwarzająca przetrwalników i nieposiadająca otoczki pałeczka. Do charakterystycznych cech tego gatunku należy zdolność do wzrostu w szerokim zakresie temperatur (0,5–45°C), szerokim zakresie wartości pH (4,3–9,8) oraz w wysokim stężeniu soli (10% NaCl). W temperaturze pokojowej (20–25°C) bakteria wytwarza rzęski, dzięki którym wykazuje ruchliwość [16]. *L. monocytogenes* posiada również zdolność do wzrostu w temperaturze lodówki (5–10°C). Wszystkie powyższe cechy są wykorzystywane w diagnostyce mikrobiologicznej zakażeń wywołanych przez tę pałeczkę.

*L. monocytogenes* to patogen wewnątrzkomórkowy, który posiada zdolność do wnikania, namnażania i rozprzestrzeniania się w komórkach gospodarza, głównie: monocytach/makrofagach, komórkach nabłonkowych, fibroblastach i enterocytach. Bakteria ta jest w stanie przekroczyć barierę śluzówki jelita, barierę krew-mózg, a także barierę łożyskową poprzez aktywną endocytozę przez błonę śluzową, śródbłonek i komórki trofoblastu. Po zakażeniu

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

komórek gospodarza może rozprzestrzeniać się z komórki do komórki i zajmować określone narządy, bez kontaktu z układem immunologicznym [17]. Do istotnych czynników wirulencji *L. monocytogenes* zalicza się: listeriolizynę O, internaliny A i B, białko ActA oraz fosfolipazę C [16].

Powszechne występowanie *L. monocytogenes* w środowisku naturalnym nie wpływa na częstsze zachorowania na listeriozę w populacji ogólnej, jednakże kobiety w ciąży są 20 razy bardziej podatne na zakażenie. Listerioza wśród ciężarnych stanowi aż 30% wszystkich przypadków zachorowań [18]. Do zakażenia dochodzi najczęściej w III trymestrze, co związane jest z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego w tym okresie, a także z powinowactwem *L. monocytogenes* do komórek łożyska [19]. Obniżenie aktywności układu odpornościowego wiąże się z limfocytami T cytotoksycznymi (Tc) i limfocytami T pomocniczymi (Th) w zakresie rozpoznania obcych antygenów, dodatkowo stwierdza się zmniejszenie liczby komórek NK (ang. natural killer) [20]. W Polsce w 2016 roku zdiagnozowano 101 przypadków listeriozy, z czego 98% wymagało hospitalizacji. W 2014 roku liczba zgonów z powodu zakażeń *L. monocytogenes* wyniosła 10 [21]. Dla porównania w Stanach Zjednoczonych co roku odnotowuje się 2500 zakażeń, ze śmiertelnością na poziomie 20% [22].

Do zakażenia *L. monocytogenes* najczęściej dochodzi drogą pokarmową. Inne sposoby transmisji to bezpośredni kontakt patogenu z uszkodzoną skórą [23]. Oddzielną grupę stanowią zakażenia płodu i noworodka, przekazywane przez łożysko lub w trakcie porodu [24]. Źródłem zainfekowania są głównie: zanieczyszczone pałeczkami wyroby garmazeryjne, potrawy mięsne typu fast food, miękkie sery, niepasteryzowane mleko, wędzone ryby, owoce morza, surowe warzywa i owoce, a także produkty poddane złej obróbce termicznej [22].

Zakażenia o etiologii *L. monocytogenes* mogą mieć bardzo zróżnicowany przebieg: od łagodnego niezłytu żołądkowo-jelitowego (zakażenia nieinwazyjne) z gorączką, wymiotami i biegunką, do ciężkiej postaci inwazyjnej, jaką jest sepsa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu [25]. Znane są również przykłady miejscowego zakażenia, w tym zapalenia kości i szpiku, zapalenia stawów czy protez naczyniowych. Osoby z obniżoną odpornością, w tym osoby starsze, są szczególnie predysponowane do inwazyjnej postaci listeriozy. Szacuje się, że 1–15% populacji to bezobjawowi nosiciele drobnoustroju w przewodzie pokarmowym [26].

Główną manifestacją zakażenia *L. monocytogenes* u kobiet ciężarnych są łagodne objawy grypopodobne [27]. Znacznie rzadziej w tej grupie występuje wysoka gorączka, silne osłabienie, biegunka czy nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wysoka leukocytoza i stężenie białka C-reaktywnego (CRP)). Zakażenie *L. monocytogenes* w ciąży może prowadzić do: zapalenia błon płodowych, poronienia,

porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych czy zakażenia noworodka [18].

Według najnowszych badań u 1/3 kobiet w ciąży zakażenie przebiega bezobjawowo. Istnieją również doniesienia o niedoszacowaniu spontanicznych poronień we wczesnej ciąży, spowodowanych bezobjawową listeriozą. Należy podkreślić, że zarówno objawowa, jak i bezobjawowa infekcja stanowi zagrożenie dla płodu [28, 29].

Zakażenie *L. monocytogenes* u noworodka ma zwykle bardzo ciężki przebieg i wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia śmiertelnych powikłań. Można wyróżnić dwie postaci listeriozy noworodków: choroba o wczesnym początku i o późnym początku. Listerioza o późnym przebiegu jest mniej powszechna niż postać wczesna i pojawia się u noworodków z prawidłowym przebiegiem ciąży u matki [30].

W przypadku listeriozy wczesnej do zakażenia dochodzi podczas życia płodowego: przez łożysko lub poprzez aspirację skażonego płynu owodniowego (w wyniku zakażenia wstępującego z pochwy). W postaci tej obserwuje się zapalenie płuc z posocznicą. Patognomicznym objawem wczesnego zakażenia u noworodka jest *granulomatous infantiseptica* – obecność licznych, rozsianych mikroopni oraz tworzenie ziarniniaków na skórze, w wątrobie, płucach, śledzionie i nadnerczach [31].

Postać późna listeriozy najczęściej przebiega z ZOMR z posocznicą. Do zakażenia noworodka dochodzi najczęściej podczas porodu drogami natury, gdy pochwa ciężarnej jest skolonizowana przez *L. monocytogenes* [31].

Szybkie rozpoznanie zakażenia *L. monocytogenes* – kluczowe z punktu widzenia prognozy dla przeżycia i rozwoju płodu – stanowi wyzwanie dla lekarzy na całym świecie. Standardowo u kobiet ciężarnych z gorączką lub objawami posocznicy rekomenduje się pobranie próbki krwi oraz moczu na posiew [28]. Innymi materiałami klinicznymi pobieranymi do badań hodowlanych w kierunku listeriozy są: wymazy z pochwy, nabłonek jamy macicy, łożysko, płyn owodniowy czy płyn mózgowo-rdzeniowy noworodka [32].

We wstępnym rozpoznaniu listeriozy wyniki badań laboratoryjnych są mało przydatne, ze względu na mało specyficzny obraz, w którym obserwowana jest zwykle leukocytoza, nie zaś monocytoza, jak mylnie sugeruje nazwa patogenu [33]. Wzrost stężenia białka C-reaktywnego może sugerować jedynie etiologię bakteryjną infekcji, jednak jego wzrost występuje tylko w części przypadków, zwykle o poważnym przebiegu [18].

Szybka diagnostyka zakażeń możliwa jest dzięki komercyjnym testom serologicznym wykrywającym swoiste przeciwciała anty-*L. monocytogenes*, np. testy lateksowe, testy immunoenzymatyczne (ang. enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) [28]. Inne metody to bezpośrednie wykrywanie materiału genetycznego bakterii za pomocą hybrydyzacji DNA, real-time PCR czy sekwencjonowanie bakteryjnego genomu, które nie jest stosowane w rutynowej diagnostyce [34].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Dotychczas nie opracowano zaleceń terapeutycznych dla pacjentek z bezobjawowym przebiegiem zakażenia, które zgłaszają spożycie produktów podejrzanych lub wycofanych z powodu kontaminacji pałeczkami *L. monocytogenes*. Niemniej jednak każda kobieta ciężarna powinna niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o listeriozie. Nie ma danych przemawiających za przewagą zastosowania antybiotykoterapii celowanej czy też o odstąpieniu od niej w przypadku ciężarnych objawowych, niegorączkujących. We wszystkich przypadkach gorączki o niewyjaśnionej etiologii lub bez towarzyszących symptomów żołądkowo-jelitowych, poprzedzających jawną listeriozę, należy wdrożyć odpowiednio ukierunkowane leczenie [35].

Skuteczność antybiotyków aktywnych wobec *L. monocytogenes* uwarunkowana jest zdolnością wiązania się z białkiem wiążącym penicylinę 3 (PBP3) [36]. Należy też pamiętać o wewnątrzkomórkowym bytowaniu *L. monocytogenes* – w terapii trzeba stosować leki penetrujące do wnętrza zakażonych komórek gospodarza i osiągające tam wysokie stężenie terapeutyczne. Ponadto przy wyborze antybiotyku do leczenia należy uwzględnić zdolność przenikania przez łożysko oraz bezpieczeństwo dla płodu [36].

Terapię pierwszego rzutu stanowią – wiążące się z PBP3 – ampicylina lub amoksylicyna. Za skuteczną uważa się również terapię skojarzoną ampicyliny z aminoglikozydem – gentamycyną, przez co otrzymuje się synergistyczny efekt [31]. Jednak niektórzy lekarze – z uwagi na toksyczność narządową gentamycyny – kwestionują jej zastosowanie w powyższym schemacie antybiotykoterapii u kobiet ciężarnych [31].

W przypadku nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe, kolejnym lekiem z wyboru jest erytromycyna, która jednak znacznie słabiej penetruje przez łożysko. Inne leki to trimetoprim-sulfametoksazol (obowiązkowo z suplementacją kwasu foliowego i stosowany tylko w II trymestrze ciąży) i wankomycyna [36]. *L. monocytogenes* wykazuje naturalną oporność na cefalosporyny [18, 35].

Profilaktyka zakażeń *L. monocytogenes* u kobiet ciężarnych powinna odbywać się na kilku płaszczyznach jednocześnie. Niezbędnym jej elementem jest edukacja w zakresie właściwych nawyków żywieniowych i higieny przyrządzania posiłków. Kobiety ciężarne powinny być również poinformowane o niebezpieczeństwie związanym z konsumpcją wybranych pokarmów, a także o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku alarmujących objawów, mogących świadczyć o zakażeniu.

## NEISSERIA GONORRHOEAE

*Neisseria gonorrhoeae* to oksydazo-dodatnia, pozbawiona ruchu, bezotoczkowa Gram-ujemna bakteria powodująca rzeżączkę, chorobę przenoszoną drogą płciową. Dwójka rzeżączki do wzrostu potrzebuje wzbogaconego podłoża (np. Thayer-Martina) oraz podwyższonego stężenia CO<sub>2</sub>, co odróżnia ją od pozostałych gatunków *Neisseria*. Gonokoki są patogenem wyłącznie dla ludzi i wykazują powinowactwo do nabłonka walcowatego, rzadziej przejściowego układu moczowo-płciowego. Zakażenie najczęściej lokalizuje się w błonie śluzowej cewki moczowej, kanale szyjki macicy, błonie śluzowej gardła i odbytu oraz spojówkach [37].

Zgodnie z najnowszymi doniesieniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO), co roku na rzeżączkę choruje 78 milionów ludzi. Wskaźnik zachorowalności o tak wysokiej skali przypisuje się czynnikom, takim jak: urbanizacja, spadek efektywności leczenia, niska wykrywalność zakażeń, podróże oraz globalizacja [38]. Rzeżączka jest drugą po chlamydiozie najczęstszą chorobą przenoszoną drogą kontaktów seksualnych (ang. sexually transmitted disease – STD) wśród kobiet (w Unii Europejskiej 49% wszystkich zgłoszeń), ponieważ aż u połowy z nich nie występują żadne objawy, a 80% dolegliwości pozostaje niezauważonych [1, 38, 39]. Ponadto szacuje się, że rzeczywista liczba infekcji w grupie wiekowej 15–24 lat (najbardziej dotknięta grupa – 70% wszystkich przypadków w Stanach Zjednoczonych, 38% w Unii Europejskiej) może być aż czterokrotnie wyższa niż liczba zgłoszonych przypadków [39]. Konsekwencje oraz częstość zachorowań na rzeżączkę są szczególnie nieproporcjonalne pod względem płci. Uważa się, że ryzyko zakażenia w wyniku jednego kontaktu płciowego jest znacznie wyższe u kobiet niż mężczyzn [38].

W Polsce w 2015 roku liczba zachorowań na rzeżączkę wyniosła 441, z kolei w 2016 roku – 393. Najwięcej przypadków odnotowano w województwie mazowieckim. W kolejnych latach z powodu powikłań zakażenia hospitalizowano odpowiednio 9 i 10 osób [21]. Zachorowalność na 100 tysięcy mieszkańców w Polsce (1,3/100 tysięcy) na tle krajów Unii Europejskiej (20/100 tysięcy) wydaje się być stosunkowo niska, lecz wyższe wyniki prezentowane w 2014 roku przez wysoko rozwinięte kraje UE – takie jak Wielka Brytania (60/100 tysięcy), Irlandia (28/100 tysięcy) i Dania (20/100 tys.) – odzwierciedlają większą wydajność systemu nadzorowania nowych przypadków zakażeń. Stąd wniosek, że statystyki zakażeń w Polsce mogą być zaniżone ze względu na niską rozpoznawalność i zgłaszalność [39].

Transmisja infekcji gonokokowej następuje na drodze kontaktów seksualnych (waginalnych, analnych i oralnych) oraz na drodze wertykalnej. W oparciu o częste występowanie rzeżączkowego zapalenia gardła wśród młodych, homoseksualnych mężczyzn, deklarujących brak wszelkich form

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

współżycia seksualnego (ang. „kissing-only partners”), zaszeregowano możliwość transmisji *N. gonorrhoeae* poprzez pocałunki [40].

Powszechną manifestacją rzeżączki jest: zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, zapalenie odbytu i zapalenie spojówek [37]. Kobiety dotknięte objawową infekcją skarżą się na upławy, pieczenie w pochwie, obfite krwawienia miesięczne, plamienie między miesiączkami oraz objawy dyzuryczne. Natomiast u mężczyzn występuje pieczenie, dyskomfort i obfity, ropny wyciek z cewki moczowej. Zakażenie w obrębie gardła i odbytu objawia się bólem w tej okolicy u obu płci. Nieleczona infekcja urogenitalna u kobiet może prowadzić do miejscowych komplikacji, takich jak zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. pelvic inflammatory disease – PID) czy zespół Fitz-Hugh-Curtisa, a w dalszej perspektywie do trwałej niepłodności [37, 41].

Obecność infekcji gonokokowej u kobiety w ciąży niesie zagrożenie zarówno dla płodu, jak i matki, szczególnie jeśli ma miejsce w okresie okołoporodowym, bowiem występuje ryzyko septycznego poronienia (13%), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (29%), porodu przedwczesnego (23%) oraz zapalenia błon płodowych i łożyska. Stwierdzenie infekcji przed porodem zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, bez uprzedniego pęknięcia błon płodowych [1, 42].

Najczęstszym powikłaniem odmatczynej infekcji gonokokowej wśród noworodków jest rzeżączkowe zapalenie spojówek (ang. gonococcal ophthalmia neonatorum – GON). Profilaktyka GON u noworodków polega na dospojówkowym podaniu 2% azotanu srebra bezpośrednio po urodzeniu (tzw. zabieg Crédego) [42]. Rzadsze następstwa obejmują: ropnie owłosionej skóry głowy czy też innych partii ciała, w których doszło do skaleczenia i zakażenia rany (np. w miejscu przytwierdzenia elektrod), rozsianą infekcję gonokokową, w tym sepsę i zapalenie opon mózgowych [42].

Proces diagnostyczny powinien być oparty o wyniki specyficznych dla gonokoków testów: hodowli na specjalnych podłożach mikrobiologicznych, badaniach molekularnych opartych na amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests – NAATs) oraz badaniu mikroskopowemu (bakterioskopowemu). Gdy spełnione zostaną warunki optymalnego pobierania i transportu materiału klinicznego, hodowla stanowi swoistą i czułą metodę oceniającą infekcję toczącą się w obrębie: kanału szyjki macicy, cewki moczowej, odbytu, gardła i spojówek, z wyłączeniem badania moczu. Pozwala również na analizę lekowrażliwości i monitorowanie antybiotykooporności *N. gonorrhoeae* [43]. Natomiast NAATs wykazują szczególnie wysoką czułość i specyficzność, dlatego też są metodą z wyboru w przypadku infekcji bezobjawowych oraz w badaniach przesiewowych zakażeń gardła i odbytu [43]. Badania mikroskopowe z użyciem barwienia metodą Grama lub błękitem metylenowym mają znaczenie wyłącznie w procesie diagnostycznym

materiału klinicznego pobranego z cewki moczowej od objawowego mężczyzny i wówczas charakteryzują się wysoką czułością i swoistością [43, 44].

Uruchomiony przez WHO w 2009 roku program nadzorowania oporności u gonokoków GASP (ang. Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) wskazuje na istotny problem, jakim jest narastająca oporność u *N. gonorrhoeae* na cefalosporyny o szerokim spektrum działania (ang. extended-spectrum cephalosporins – ESCs) – cefiksym podawany doustnie oraz ceftriakson podawany parenteralnie [38]. U kilku przebadanych w ramach GASP szczepów *N. gonorrhoeae*, oprócz oporności na III generację cefalosporyn, stwierdzono również oporność na inne grupy leków [38].

Zgodnie z europejskimi zaleceniami, każda kobieta ciężarna zakażona gonokokami powinna otrzymać jednorazowo 500 mg ceftriaksonu domięśniowo, alternatywnie jednorazową dawkę 2 g spektynomycyny domięśniowo [43, 45]. Azytromycyna wskazana jest wyłącznie w przypadkach, gdy dobro matki przewyższa ryzyko dla płodu, co więcej nie jest zalecana podczas karmienia piersią, ponieważ przenika do mleka [43]. Wyleczenie pacjenta powinno być potwierdzone za pomocą NAATs – w 2. tygodniu po zakończeniu terapii oraz hodowli – 3.–7. dnia od zakończenia terapii, gdy dolegliwości nie ustąpiły (jeśli ujemna, wykluczenie infekcji za pomocą NAATs). Kontrola skuteczności terapii ma szczególne znaczenie dla wykrycia trudnego do eradykacji rzeżączkowego zapalenia gardła oraz stwierdzenia oporności szczepu [43]. W Polsce istnieje obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków rzeżączki na podstawie Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi [13].

W ramach profilaktyki zakażeń gonokokami, Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (ang. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) zaleca przeprowadzenie badań przesiewowych u wszystkich ciężarnych <25. roku życia oraz u starszych, będących w grupie ryzyka (nowy partner seksualny, posiadanie więcej niż jednego partnera, partner chory na STD). Wśród innych czynników ryzyka należy wymienić: stosunki seksualne bez zabezpieczenia (prezerwatywy) partnerów, którzy nie są w związku monogamicznym; dodatni wywiad chorobowy w kierunku STD; prostytutka. Kobiety ciężarne z grupy ryzyka powinny być przebadane w kierunku infekcji w III trymestrze, w celu zapobiegnięcia transmisji wertykalnej [46].

## TREPONEMA PALLIDUM

Spśród czterech podgatunków *Treponema pallidum* (*T. pallidum* subsp. *pallidum*, *T. pallidum* subsp. *pertenue*, *T. pallidum* subsp. *carateum*, *T. pallidum* subsp. *endemicum*), jeden jest szczególnie ważny z punktu widzenia epidemiologii i medycznych następstw choroby, którą powoduje. Jest to

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

*T. pallidum* subsp. *pallidum*, czynnik etiologiczny kiły (*syphilis*), choroby przenoszonej drogą kontaktów seksualnych. Zakażenie *T. pallidum* dotyczy 5,6 miliona ludzi na całym świecie [47]. Ta ruchliwa bakteria o kształcie przypominającym korkociąg sprawia niemały kłopot podczas identyfikacji, gdyż jak dotąd nie istnieje efektywna hodowla *in vitro* [37].

Bazując na danych epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), można zaobserwować wzrost zachorowań, których liczba w roku 2015 i 2016 sięgnęła odpowiednio 1350 i 1612, co w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców wynosi 3,51 i 4,19 [21]. Trend wzrostowy jest powszechny w krajach Unii Europejskiej, gdzie w 2014 roku (ostatnie dane) odnotowano łącznie 24 541 przypadków kiły (5,1/100 tysięcy), czego przyczyną upatruje się w większej świadomości w grupach ryzyka (63% przypadków pochodzi ze środowiska homoseksualnych mężczyzn), obowiązkowych badaniach przesiewowych w tych grupach oraz w zmianach zachowań seksualnych [48].

Kiła wrodzona pozostaje istotnym problemem zdrowotnym, gdyż według WHO globalnie w skali roku chorobę tę podejrzewa się u około 1,36 miliona ciężarnych. Ponadto z powodu infekcji *T. pallidum* powikłanych jest 520 905 ciąż [5]. W Europie w 2014 roku zarejestrowano 69 przypadków kiły wrodzonej w 23 krajach UE [48, 49]. Liczba ta wydaje się być stabilna, z niewielkim wzrostem w niektórych krajach, w tym w Polsce – 12 przypadków w 2015 roku i 16 w 2016 roku [21].

Do zakażenia krętkami kiły dochodzi najczęściej na drodze kontaktów seksualnych, rzadziej poprzez kontakt ze skażonym materiałem biologicznym, transfuzję krwi lub przeszczep narządu [37]. Transmisja z matki na dziecko może nastąpić przez łożysko (kiła wrodzona), bądź podczas porodu drogami natury. Do przeniesienia zakażenia na płód może dojść na każdym etapie choroby matki, jednak im więcej czasu upłynęło od pierwszych objawów kiły, tym łagodniejsze powikłania i nasilenie infekcji u płodu [50, 51]. Karmienie piersią nie powoduje infekcji odmatczynej, pod warunkiem, że na piersi nie występują zmiany zakaźne [50].

Ze względu na stadium choroby, kiłę dzieli się na okres wczesny ( $\leq$ jednego roku według ECDC,  $\leq$ dwóch lat według WHO) i późny ( $>$ jednego roku według ECDC,  $>$ dwóch lat według WHO). Ponadto w przypadku okresu wczesnego (1–2 lata) można wyróżnić pierwszy i drugi okres oraz kiłę wczesną utajoną; analogicznie dla okresu późnego wyodrębniono kiłę późną utajoną oraz trzeciego okresu. Podział jest odzwierciedleniem postępu zakażenia krętkami i ma ścisły związek z występowaniem określonych objawów klinicznych [52].

Szeroka gama objawów klinicznych – tak w kile nabytej, jak i wrodzonej – znacznie wikła proces diagnostyczny oraz sprawia, że wykluczenie czynnego zakażenia *T. pallidum* bardzo często poprzedza ostateczne rozpoznanie wielu innych

jednostek chorobowych. U podstaw wszystkich manifestacji leży jednak ten sam mechanizm – uszkodzenie drobnych naczyń, z następową martwicą i włóknieniem [50]. Kobiety w ciąży prezentują szereg klasycznych objawów związanych z zakażeniem krętkami. Podobnie jak w pozostałej populacji, pierwszą zmianą świadczącą o chorobie jest bezbolesna zmiana pierwotna (wrzód twardej), powstająca zwykle w okolicy genitalnej – na szyjce macicy i wargach sromowych. Zmiana może współistnieć z miejscową limfadenopatią. Po samoistnym ustąpieniu wrzodu twardego – markera pierwszego okresu kiły – infekcja rozprzestrzenia się, dając objawy choroby systemowej, w tym: uogólnioną limfadenopatię, osutkę plamisto-grudkową (szczególnie na dłoniach i stopach), niewysoką gorączkę, bóle głowy, ból gardła, utratę wagi ciała, kłykciny płaskie, łagodne zapalenie wątroby, łysienie kiłowe, neuroinfekcję, zapalenie nerek czy stawów [37, 50]. Brak objawów oraz dodatnie wyniki testów serologicznych charakteryzują kiłę utajoną (wczesną i późną) [37, 50].

Rozsiana infekcja i postępujące z upływem lat uszkodzenie naczyń skutkuje pojawieniem się objawów kiły trzeciorzędowej, obejmującej między innymi zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (tętniaki aorty), nerwowym (głuchota, ślepotą, wiał rdzenia), kilaki obecne w różnych narządach całego ciała [37].

Nie dowiedziono dotąd, aby ciąża miała szczególnie wpływ na przebieg zakażenia krętkami, jednak w odwrotnej relacji wiadomo, że kiła w ciąży stanowi ogromne zagrożenie dla życia i zdrowia płodu oraz matki. Jedno z badań, bazujących na dotychczas zgromadzonych danych o powikłaniach kiły w ciąży, wskazuje na istotnie wyższe ryzyko poronienia lub śmierci płodu (o 21%), zgonu noworodka (o 9%), porodu przedwczesnego i małej masy urodzeniowej (o 6%) u zakażonych (nieleczonych) matek w stosunku do zdrowych. Kiła w ciąży wiąże się z 52% ryzykiem wystąpienia komplikacji ciążowych [53].

Kiłę wrodzoną dzieli się na kiłę wrodzoną wczesną (jeśli objawy kliniczne występują do 2. roku życia) i późną (gdy pojawiają się po 2. roku życia dziecka). Zakażone noworodki rzadko prezentują objawy zaraz po urodzeniu, niemniej jednak w ciężkich przypadkach kiły wrodzonej wczesnej można stwierdzić: cechy obrzęku, nasiloną żółtaczkę, hepatosplenomegalię, limfadenopatię, zapalenie płuc, anemię hemolityczną i trombocytopenię. Do najczęstszych pierwszych zwiastunów choroby należy tzw. sapka kiłowa, wynikająca z ograniczenia drożności nosa w wyniku gromadzenia się wydzieliny śluzowo-ropnej. U niepoddanych leczeniu noworodków w ciągu kolejnych pięciu tygodni pojawia się szereg niepokojących objawów, takich jak wysypka plamkowo-grudkowa w obrębie ust, odbytu, dłoni i stóp. Obserwowane są również charakterystyczne zmiany w układzie kostnym o typie osteochondrozy i zapalenia okostnej, które dotyczą głównie kości długich [54].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

W kile wrodzonej późnej stwierdza się tzw. triadę Hutchinsona, czyli: zmiany w uzębieniu (szeroko rozstawione, zagłębione górne siekacze i trzonowce przypominające owoc morwy), głuchotę (związaną z uszkodzeniem nerwu słuchowego) oraz zapalenie rogówki. Ponadto w wyniku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego dochodzi do zaburzenia rozwoju psychoruchowego, napadów drgawek i porażeń [54].

Diagnostykę kiły można przeprowadzić w oparciu o metody bezpośredniej i pośredniej identyfikacji bakterii. Techniki bezpośrednie, w tym: badanie w ciemnym polu widzenia (ang. dark field microscopy – DFM), immunofluorescencja bezpośrednia (ang. direct immunofluorescence assay – DFA), łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. polymerase chain reaction – PCR), metoda immunohistochemiczna oraz hybrydyzacja *in situ* pozwalają na rozpoznanie choroby, ale zależą od doświadczenia osoby przeprowadzającej badanie czy też lokalnej walidacji metody (np. w przypadku PCR niedostateczna standaryzacja) [52].

Badania pośrednie w kierunku rozpoznania zakażenia *T. pallidum* opierają się na testach serologicznych, dzięki którym wykrywa się przeciwciała w surowicy krwi. W zależności od rodzaju wykrywanych przeciwciał można wyróżnić odczyny serologiczne niekrętkowe (ang. non-treponemal tests – NTTs) oraz krętkowe (ang. treponemal tests – TTs). Do pierwszej grupy zalicza się: testy: VDRL (ang. venereal disease research laboratory test), szybki test reaginowy RPR (ang. rapid plasma reagin test) i USR (ang. unheated serum reagin test), wykrywające przeciwciała kardiolipidowe. Z kolei testy krętkowe są następujące: FTA-Abs (ang. fluorescent treponemal antibody absorption test), MHA-TP (ang. microhaemagglutination assay for *T. pallidum*), test immunoenzymatyczny (ang. enzyme immunoassay – EIA), odczyn chemiluminescencyjny (ang. chemiluminescence immunoassay – CIS), metoda immunoblot i test hemaglutynacji TPHA (ang. *Treponema pallidum* hemagglutination assay) [52].

W diagnostyce kiły w grupie ciężarnych pierwszym krokiem jest wykonanie przesiewowego testu serologicznego VDRL. Dodatni wynik wymaga potwierdzenia odczynem krętkowym w tej samej próbce surowicy [52]. W przypadku podejrzenia kiły wrodzonej u noworodków ważne jest stwierdzenie objawów klinicznych wskazujących na zakażenie oraz wykonanie badań diagnostycznych (badanie mikroskopowe w ciemnym polu widzenia lub bezpośredni test immunofluorescencji w próbkach materiałów pobranych ze zmian oraz surowicze testy niekrętkowe). W przypadku dodatnich wyników testów NTTs u noworodka należy wykonać testy TTs [52].

Należy uwzględnić, że w okresie przed pojawieniem się owrzodzenia, do około 5–15 dni od jego wystąpienia, zarówno NTTs, jak i TTs są ujemne. W kontroli przebiegu kiły znaczenie ma miano przeciwciał uzyskane w NTTs ilościowym – wysokie miano charakteryzuje aktywny okres

zakażenia, zaś niskie obserwuje się w nieleczzonej kile późnej. TTs pozostaje dodatni do końca życia [1, 52].

Szybkie testy typu point-of-care (POC), określane jako testy przyłóżkowe, nie są zalecane w krajach Unii Europejskiej, ale znajdują zastosowanie w krajach rozwijających się, zwiększając dostęp do diagnostyki i leczenia wśród ich mieszkańców, a w konsekwencji zmniejszając odsetek kiły wrodzonej [55].

Badanie w ciemnym polu widzenia lub metodą PCR materiału pobranego ze zmian skórno-słuzówkowych czy wydzieliny z nosa umożliwia pewne rozpoznanie kiły wrodzonej u objawowych noworodków [52].

Kobiety ciężarne z kiłą potwierdzoną badaniami laboratoryjnymi (na każdym etapie zakażenia) powinny być leczone penicyliną benzatynową w jednorazowej dawce 2,4 mln jednostek domięśniowo. Dopuszcza się podzielenie dawki i podanie po 1,2 mln jednostek w każdy pośladek. Po wykonaniu iniekcji konieczna jest 30-minutowa obserwacja. Z powodu braku jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność innych leków, kobiety uczulone na penicylinę należy poddać odczulaniu, po czym zastosować standardową terapię [52].

Ponieważ nieleczona kiła pociąga za sobą szereg konsekwencji zdrowotnych zarówno dla matki, jak i jej dziecka, zaleca się wykonanie przesiewowego badania w kierunku zakażenia *T. pallidum* podczas pierwszej wizyty u lekarza ginekologa-położnika (do 10. tygodnia ciąży) [52].

## CHLAMYDIA TRACHOMATIS

*Chlamydia trachomatis* jest Gram-ujemną bakterią, niezawierającą w ścianie komórkowej peptydoglikanu i bytującą wewnątrzkomórkowo. Ponadto posiada unikalny cykl rozwojowy, charakteryzujący się występowaniem dwóch postaci morfologicznych: ciała podstawowego (ang. elementary body – EB) i ciała siateczkowatego (ang. reticulate body – RB) [56, 57]. Ciało podstawowe (elementarne) to postać inwazyjna (zakaźna) chlamydii, która po wnikięciu do komórki gospodarza przybiera formę aktywnego metabolicznie ciała siateczkowatego. RB, namnażając się, tworzy wewnątrz zakażonej komórki ciała wtrętowe [1].

Do czynników determinujących chorobotwórczość *C. trachomatis* należą: aktywna adhezja EB do wrażliwych komórek; unikanie mechanizmów obronnych gospodarza (ewazja) oraz zdolność do wywoływania bezobjawowych i przewlekłych zakażeń. Do antygenów swoistych gatunkowo zalicza się główne białko błony zewnętrznej (ang. major outer membrane protein – MOMP) i białko szoku termicznego [57].

Wyróżnia się trzy biotypy chlamydii: trachoma (serotypy A-C), urogenitalny (serotypy D-K) oraz LGV – *lymphogranuloma venereum* (serotypy L1-L3); w obrębie których

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

łącznie znajduje się 15 serotypów. W niniejszej pracy szerzej omówiono biotyp urogenitalny, który cechuje się tropizmem do komórek nabłonka walcowatego układu moczowo-płciowego [58]. Ogółem, najczęściej izolowane serotypy *C. trachomatis* to kolejno E (50%), F (20%), D (10%), przy czym zakażenie powodowane przez serotyp E przebiega bezobjawowo, zaś F charakteryzuje szczególnie ciężki przebieg [57].

W Polsce w 2015 roku zgłoszono 220 przypadków zakażeń o etiologii *C. trachomatis* (serotypy D–K), z czego 3,6% wymagało hospitalizacji. Analogicznie, w roku 2016 liczba zgłoszonych przypadków zakażeń wyniosła 230, z kolei odsetek hospitalizacji – 2,6%. Zarówno w roku 2015, jak i 2016 najwięcej przypadków odnotowano w województwie mazowieckim [21].

Całkowita liczba doniesień o przypadkach chlamydiozy w Unii Europejskiej wydaje się utrzymywać na stałym poziomie. Warto zauważyć, iż według danych NIZP-PZH zapadalność na tę jednostkę chorobową w Polsce utrzymuje się w granicach około 0,6 na 100 tysięcy mieszkańców, z kolei średni wynik dla państw członkowskich Unii Europejskiej to 183 na 100 tysięcy (dane z 2014 roku) [21, 59]. Należy pamiętać jednak, iż dysproporcja danych z Polski w stosunku do danych podanych przez kraje Unii Europejskiej wynika z różnic w intensywności zgłaszania i identyfikacji przypadków, nie zaś z rzeczywistej różnicy w zachorowalności [59]. Dane statystyczne dla kobiet ciężarnych wskazują na częstość chlamydiozy dochodzącą nawet do 35% [60].

Zakażenia powodowane przez *C. trachomatis* (serotypy D–K) mogą dotyczyć narządów miednicy mniejszej, odbytnicy oraz jamy ustnej. Do transmisji patogenu dochodzi na drodze kontaktów seksualnych z zakażoną osobą [61]. Ryzyko zakażenia podczas jednorazowego stosunku płciowego z zainfekowanym partnerem wynosi 10%, zaś dla osoby pozostającej w związku przez okres sześciu miesięcy – 55%. Zakażenie nie daje trwałej odporności i nie chroni przed reinfekcją [62].

Noworodki nieleczonych matek mogą zakazić się podczas porodu, co objawia się zapaleniem spojówek lub zapaleniem płuc, którego symptomy obserwowane są kilka tygodni od zakażenia [63]. Ryzyko transmisji wertykalnej, według starszych badań, istnieje niezależnie od rodzaju porodu, choć jest ono mniejsze w przypadku wykonania cięcia cesarskiego (w badaniu z 1994 wynosi 33–44%), w porównaniu do porodu drogą pochwową (w badaniu z 1994 wynosi 76%) [64]. Nowsze badania (z 2017 roku), skupione na zakażeniu podczas porodu drogami natury, wskazuje na odmienne wartości rzędu <2%. Ta duża rozbieżność tłumaczona jest różnicą w metodach stosowanych do identyfikacji *C. trachomatis* – starsze badania na podstawie hodowli tkankowej, nowsze na podstawie zalecanej przez CDC metody NAATs, która cechuje się bardzo dużą czułością w porównaniu z hodowlą [64].

W 80–90% niepowikłane zakażenie *C. trachomatis* u kobiet jest zwykle bezobjawowe. Niemniej w pozostałych 10–20% objawia się śluzowo-ropną wydzieliną z pochwy, krwawieniem międzymiesiączkowym z dróg rodnych i po stosunku, bólem podbrzusza. Manifestacja zakażenia odbytu to wystąpienie wydzieliny lub krwi w stolcu, czemu może towarzyszyć ból w tej okolicy. Infekcja gardła zwykle ogranicza się do łagodnego zapalenia [1, 57].

Powikłania ciąży w przypadku zakażenia chlamydią obejmują: poronienie, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, poród przedwczesny, gorączkę połogową oraz zakażenie noworodka [65]. Konsekwencją przewlekłego zakażenia jest również ryzyko rozwoju raka szyjki macicy, a ponadto nawet czterokrotnie wzrasta ryzyko transmisji HIV [65, 66].

Od 9 do 13% zgonów kobiet ciężarnych i ponad ¼ zgonów kobiet w I trymestrze wynika z ciąży ektopowej [67]. Zakażenie *C. trachomatis*, obok czynnego palenia tytoniu, uważane jest za główny czynnik ciąży jajowodowej – najczęstszej postaci ciąży ektopowej, obejmującej 97% wszystkich przypadków [68]. Dowiedziono, że bakteria działa immunomodulująco i zwiększa ekspresję receptorów PROKR2 mRNA w świetle jajowodu [69].

Test amplifikacji kwasów nukleinowych jest rekomendowaną metodą wykrywania infekcji *C. trachomatis* zarówno przez CDC, jak i najnowsze wytyczne europejskie (z 2015) [61, 62]. Ze względu na wysoką czułość i specyficzność testu NAATs, izolacja chlamydii za pomocą hodowli tkankowej czy identyfikacja metodą bezpośredniej immunofluorescencji powinna ograniczyć się do sytuacji, w której nie ma dostępu do NAATs [62]. Badania serologiczne nie są zalecaną metodą, ponieważ w chorobie nieinwazyjnej miano przeciwciał może być niewykrywalne (poniżej progu detekcji w teście) lub występują różnice osobnicze w wytwarzaniu przeciwciał [62]. W przypadku infekcji urogenitalnej u kobiet pobieranym materiałem jest wymaz lub zeszkrobiny z cewki moczowej lub kanału szyjki macicy [61]. Wymaz wykonywany jest także w przypadku zakażenia gardła i odbytnicy [61, 62]. Wydzieliną z układu moczowo-płciowego jest nieodpowiednim materiałem do diagnostyki zakażeń *C. trachomatis*. Pobierany materiał kliniczny musi zawierać komórki nabłonkowe, w których bytują chlamydie.

Na podstawie opracowanych przez CDC wytycznych, zaleca się badania przesiewowe w kierunku zakażenia *C. trachomatis* u wszystkich kobiet w I trymestrze ciąży. W przypadku kobiet poniżej 25. roku życia, które charakteryzuje duże ryzyko infekcji (wynikające ze zmiany partnerów lub częstych kontaktów seksualnych), należy powtórzyć badanie w III trymestrze. Jeżeli stwierdzono zakażenie w ciąży, u kobiety po zakończeniu antybiotykoterapii należy wykonać badania diagnostyczne kontrolne – w 3. tygodniu od zakończenia terapii, a następnie po 3 miesiącach [61].

Leczenie niepowikłanej infekcji urogenitalnej u ciężarnej polega na jak najszybszym podaniu azytromycyny doustnie

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Etiologia zakażenia	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicylina lub amoksycylina Erytromycyna*	Trimetoprim-sulfametoksazol**
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriakson lub spektynomycyna	Azytromycyna***
<i>T. pallidum</i>	Penicylina benzatynowa	–
<i>C. trachomatis</i>	Azytromycyna lub erytromycyna	–

\* – u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β-laktamowe; \*\* – z suplementacją kwasu foliowego, stosowany tylko w II trymestrze ciąży; \*\*\* – zalecana, gdy dobro matki przewyższa ryzyko dla płodu, nie jest zalecana podczas karmienia piersią.

Tabela 2. Leczenie zakażeń bakteryjnych u kobiet ciężarnych. Opracowano na podstawie [36, 43, 45, 52, 60].

1 g w jednej dawce lub erytromycyny 500 mg p.o. 4 razy dziennie przez 7 dni [62]. Zapalenie spojówek w przebiegu zakażenia *C. trachomatis* powinno być leczone z zastosowaniem azytromycyny 1 g doustnie [62]. W Tabeli 2 przedstawiono opcje terapeutyczne zakażeń bakteryjnych u kobiet ciężarnych.

## PODSUMOWANIE

Wczesne rozpoznanie zakażeń bakteryjnych u kobiet ciężarnych i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii pozwala na zmniejszenie powikłań ciąży, a także wpływa istotnie na spadek zachorowalności i śmiertelności wśród noworodków. W celu zapobiegania zakażeniom bakteryjnym mającym wpływ na przebieg ciąży należy przede wszystkim edukować kobiety w zakresie ryzyka związanego z zakażeniem, dróg zakażenia czy możliwości profilaktyki.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO

- Sieroszewski P, Bober L, Kłosiński W. Zakażenia podczas ciąży. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2012;5(2):65–84.
- Bęborowicz GH, Paszkowski T. *Poloznictwo. Tom 2. Medycyna Matczyno-Płodowa*. 1<sup>a</sup> edn. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2014.
- Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):411–424.
- Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013;31(Suppl. 4):D7–D12.
- Evans JJ, Klesius PH, Pasnik DJ, Bohnsack JF. Human *Streptococcus agalactiae* isolate in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):774–776.
- Al-Maani A, Streitenberger L, Clarke M et al. Nosocomial transmission of group B streptococci proven by positive environmental culture. *Oman Med J* 2014;29(5):376–379.
- Filleron A, Lombard F, Jacquot A et al. Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(1):F41–F47.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):1019–1027.
- Tevdorashvili G, Tevdorashvili D, Andghuladze M, Tevdorashvili M. Prevention and treatment strategy in pregnant women with group B streptococcal infection. *Georgian Med News* 2015;241:15–23.
- Embleton N, Wariyar U, Hey E. Mortality from early onset group B streptococcal infection in the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80(2):F139–F141.
- Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004;104(Pt 1):1062–1076.
- Cutland CL, Schrag SJ, Thigpen MC et al. Increased risk for group B *Streptococcus* sepsis in young infants exposed to HIV, Soweto, South Africa, 2004–2008. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):638–645.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 roku w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem. *Dz.U.* z 2012 r., poz. 1100.
- Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R, Niemiec T, Leszczyńska-Gorzelak B. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków. *Ginekol Pol* 2008;79:221–223.
- Bęborowicz GH. Profilaktyka wystąpienia zakażenia paciorkowcem grupy B (GBS) u noworodków. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2014;7(1):56–58.
- Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiol Rev* 1991;55(3):476–511.
- Issarachaikul R, Suankratay C. Listeriosis in pregnancy. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2012;29(1):39–42.
- Barlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Listeriosis in pregnancy – case report. *Ginekol Pol* 2014;85(4):309–313.
- Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(1):16–23.
- Pfaff NF, Tillet J. Listeriosis and toxoplasmosis in pregnancy: essentials for healthcare providers. *J Perinat Neonatal Nurs* 2016;30(2):131–138.
- Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce w 2016 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny; [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01)
- Feng Y, Bruhn C, Marx D. Evaluation of different food safety education interventions. *Brit Food J* 2016;118(4):762–776.
- Godshall CE, Suh G, Lorber B. Cutaneous listeriosis. *J Clin Microbiol* 2013;51(11):3591–3596.
- Jurkiewicz A, Oleszczak-Momot W. *Listeria monocytogenes* jako problem zdrowia publicznego. *Med Ogólna Nauki o Zdrowiu* 2015;21(1):29–32.
- Kolakowska A, Madajczak G. Pałeczki *Listeria monocytogenes* w zakażeniach ludzi. *Przegl Epidemiol* 2011;65(1):57–62.
- Grif K, Patscheider G, Dierich MP, Allerberger F. Incidence of fecal carriage of *Listeria monocytogenes* in three healthy volunteers: a one-year prospective stool survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(1):16–20.
- Centers for Disease Control and Prevention. Information for health professionals and laboratories – *Listeria monocytogenes*. CDC (online) 2017; <https://www.cdc.gov/listeria/technical.html>
- Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(2):143–152.
- Flint JA, Van Duynhoven YT, Angulo FJ et al. Estimating the burden of acute gastroenteritis, foodborne disease, and pathogens commonly transmitted by food: an international review. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):698–704.
- Mateus T, Silva J, Maia RL, Teixeira P. Listeriosis during pregnancy: a public health concern. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:851712.
- Janakirman V. Listeriosis in pregnancy: diagnosis, treatment and prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(4):179–185.
- Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. *Epidemiol Infect* 2010;138(10):1503–1509.
- Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med* 2011;39(3):227–236.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

34. Knabel SJ, Reimer A, Verghese B et al. Sequence typing confirms that a predominant *Listeria monocytogenes* clone caused human listeriosis cases and outbreaks in Canada from 1988 to 2010. *J Clin Microbiol* 2012;50(5):1748–1751.
35. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 614: management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1241–1244.
36. Hof H. Therapeutic options. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35(3):203–205.
37. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill, New York, 2012.
38. Wi T, Lahra MM, Ndowa F et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLOS Med* 2017;14(7):e1002344.
39. European Centre for Disease Prevention and Control. *Gonorrhoea – annual epidemiological report*. ECDC (online) 2016; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
40. Fairley CK, Hocking JS, Zhang L, Chow EP. Frequent transmission of gonorrhoea in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 2017;23(1):102–104.
41. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015;372(21):2039–2048.
42. Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(4):258–270.
43. Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24(2):85–92.
44. Serwin AB, Majewski S, Żaba R, Kaszuba A, Szepietowski J. Diagnostyka i leczenie rzeżączki: komentarz grupy ekspertów polskiego towarzystwa dermatologicznego. *Prz Derm* 2014;101(2):179–180.
45. Skulska E, Młynarczyk-Bonikowska B, de Walthoffen SW, Młynarczyk G, Małejczyk M, Majewski S. Porównanie metody real-time PCR i hodowli bakteryjnej w laboratoryjnej diagnostyce rzeżączki u pacjentów Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. *Med Dośw Mikrobiol* 2015;67:29–38.
46. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. CDC (online) 2015; <https://www.cdc.gov/std/tg2015/specialpops.htm>
47. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. WHO (online) 2015; <http://www.who.int/gho/sti/en/>
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis – annual epidemiological report 2016. ECDC (online) 2016; <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
49. Newman L, Kamb M, Hawkes S et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001396.
50. Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000;76(2):73–79.
51. Phiske MM. Current trends in congenital syphilis. *Indian J Sex Transm Dis* 2014;35(1):12–20.
52. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581–1593.
53. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91(3):217–226.
54. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB et al. *Nelson Essentials of Pediatrics*. W.B. Saunders, Philadelphia, 2002.
55. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010385.
56. Mishori R, McClaskey EL, WinklerPrins VJ. *Chlamydia trachomatis* infections: screening, diagnosis, and management. *Am Fam Physician* 2012;86(12):1127–1132.
57. Choroszy-Król IC, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmieciak A, Bober T, Sarowska J. Characteristics of the *Chlamydia trachomatis* species – immunopathology and infections. *Adv Clin Exp Med* 2012;21(6):799–808.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about *Chlamydia*. ECDC (online) 2017; <https://ecdc.europa.eu/en/chlamydia/facts>
59. European Centre for Disease Prevention and Control. *Chlamydia – annual epidemiological report 2016*. ECDC (online); <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/chlamydia-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
60. Niemiec T, Brząter J, Drews K et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zakażeń *Chlamydia trachomatis* w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol* 2007;78:574–575.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydia – CDC fact sheet (detailed). CDC (online) 2017; <https://www.cdc.gov/std/chlamydia/stdfact-chlamydia-detailed.htm>
62. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries H, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2016;27(5):333–348.
63. Denys A. Zakażenia Szpitalne w Wybranych Oddziałach. Część II. 2<sup>nd</sup> edn. Wolters Kluwer Polska, Kraków, 2013.
64. Bell TA, Stamm WE, Kuo CC, Wang SP, Holmes KK, Grayton JT. Risk of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* by mode of delivery. *J Infect* 1994;29(2):165–169.
65. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, Muralidhar S, Bala M. Genital *Chlamydia trachomatis*: an update. *Indian J Med Res* 2013;138(3):303–316.
66. Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1312–1322.
67. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366(9485):583–591.
68. Fylstra DL. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):289–299.
69. Shaw JL, Wills GS, Lee KF et al. *Chlamydia trachomatis* infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB Activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011;178(1):253–260.