



Практичні настанови ISUOG: роль ультразвуку при вродженій інфекції

Комітет з Клінічних Стандартів

Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) є науковою організацією, що підтримує якісні стандарти клінічної практики, високоякісне викладання та дослідження, пов'язані з діагностичними зображеннями у сфері охорони здоров'я жінок. Комітет з Клінічних Стандартів ISUOG (Clinical Standards Committee, CSC) має повноваження розробляти Практичні Настанови та Узгоджені Твердження як освітні поради, що надають практикуючим медикам узгоджені експертами підходи щодо діагностичних зображень. В них описуються методи, які на думку ISUOG є найкращими для практики на час видання. Не зважаючи на те, що ISUOG докладає усіх зусиль аби забезпечити точність Настанов на час видання, ані Товариство, ані хто-небудь з його співробітників або членів не бере на себе відповідальність за наслідки будь-яких неточних чи оманливих даних, думок або тверджень, виданих CSC. Документи ISUOG CSC не призначені для встановлення правового стандарту медичної допомоги, оскільки на тлумачення доказових даних, що лежать в основі Настанови, можуть впливати особисті чинники, місцевий протокол та наявні ресурси. Затверджені Настанови можуть вільно розповсюджуватись з дозволу ISUOG (info@isuog.org).

ВСТУП

Ультразвукове дослідження є ключовим в діагностиці та лікуванні вродженої інфекції. В деяких випадках первинне виявлення аномальних ультразвукових ознак може стати приводом серологічного тестування матері на вроджену інфекцію; в інших випадках або скринінг інфекції, або симптоматика матері можуть призвести до цільового ультразвукового дослідження з метою виявлення наслідків у плода. Після виявлення вродженої інфекції, ультразвук може бути використано з метою визначення прогнозу для плода, керування подальшими дослідженнями й тактикою.

У цій Настанові ми розглядаємо роль ультразвуку в діагностиці та веденні вродженої інфекції, обговорюючи ультразвукові ознаки та прогностичну цінність ультразвукових знахідок. Ми детально розглянемо шість типів інфекції та їх збудників: цитомегаловірус (CMV), токсоплазму, парвовірус B19, вірус червоної висипки (rubella), вірус varicella-zoster (VZV, що викликає вітряну віспу) та вірус Zika (ZIKV). Для кожного з них ми обговорюємо ультразвукові ознаки, час зараження відносно до віку вагітності, діагностику материнської та плодової інфекції, та

даємо короткий опис відповідної тактики. Ця Настанова не стосується запобігання чи скринінгу вроджених інфекцій, оскільки вони можуть різнитися між країнами. Клініцисти мають дотримуватись місцевих настанов щодо пропонування скринінгу, віку вагітності на час скринінгу, способів скринінгу, тлумачення тесту та спостереження за скрин-позитивними або скрин-негативними.

Попри те, що оприлюднено повідомлення про випадки внутрішньоматкової інфекції вірусу простого герпесу (ВПГ), ця інфекція тут не розглядається, оскільки більшість неонатальних ВПГ інфекцій набуваються при народженні в наслідок прямого контакту плода з інфікованим родовим каналом або шляхом висхідної інфекції після передчасного розриву амніотичних оболонок. Внутрішньоутробна передача ВПГ інфекції від матері до плода зустрічається рідко, за оцінками лише в 5% випадків, вторинно до гематогенного трансплацентарного поширення¹.

Визначення та оцінка доказових даних

Пошук відповідних випадковисних (randomized) контрольованих досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів відбувався в бібліотеці Кокрана та Реєстрі Контрольованих Досліджень Кокрана. Ми також здійснили пошук MEDLINE за період 1966–2019 рр. Дата останнього пошуку - 15 травня 2019 р. Також було проведено пошук відповідних матеріалів конференцій та рефератів. Шукали в базах даних за допомогою відповідних термінів MeSH, включаючи всі підзаголовки. Це поєднувалося з пошуком за ключовими словами, використовуючи «вроджена», «інфекція», «вагітність», «ультразвук», «цитомегаловірус», «zika», «токсоплазма», «червона висипка», «varicella-zoster вірус», «парвовірус» та «аномалії». Відповідні настанови та огляди також шукали в Національній Бібліотеці Здоров'я та Національній Довідковій Службі Настанов. Сіра (неоприлюднена) література була виявлена за допомогою пошуку веб-сайтів агентств з оцінки медичних технологій, колекцій клінічних практичних настанов та реєстрів клінічних випробувань. Пошук обмежувався лише англійською мовою. Коли це можливо, рекомендації ґрунтуються і явно пов'язані з доказами, що їх підтримують. Деталі ступенів рекомендацій, що використовуються в цій Настанові, наведені в Додатку 1. Повідомлення рівнів доказовості не застосовується до цієї Настанови. Рекомендації, яким бракує доказів, позначаються як "Добра практика".

ЙМОВІРНІ ОЗНАКИ ВРОДЖЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ

В Таблиці 1 узагальнено ймовірні ультразвукові ознаки вродженої інфекції. Наявність будь-якої з цих ультразвукових ознак не є діагностичним критерієм, а лише наводить на думку про вроджену інфекцію, таку як CMV, токсоплазма, червона висипка, VZV або ZIKV, і має бути приводом для тестування на ці інфекції. У випадках з внутрішньоутробними водянкою або анемією має також бути проведено тестування на парвовірус.

Вагітним, що мають незвикулярні висипання та/або інші ознаки або симптоми ймовірної системної вірусної інфекції, має бути запропоноване тестування на червону висипку та парвовірус B19. Жінкам, що мають висипання на обличчі (синдром «ляпасу по щоці»), має бути запропоноване тестування на парвовірус B19. За наявності в анамнезі потенційного контакту з токсоплазмою та загального недомагання, що свідчить про системну інфекцію, має бути запропоноване тестування на цю інфекцію. Історія подорожей жінки або її партнера до країн з відомою передачею ZIKV має стати приводом для тестування на ZIKV.

Діагностування материнської інфекції

Найпоширенішим тестом, що використовується для діагностики внутрішньоутробної інфекції, є імуноферментний аналіз (ІФА) (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Парне серологічне тестування на вірус-специфічні антитіла - імуноглобуліни М (IgM) та імуноглобуліни G (IgG), в ідеалі з одним аналізом ще до первинної інфекції, що часто допомагає діагностувати та визначити час зараження по відношенню до віку вагітності.

В цьому плані також може бути корисним тест на авідність антитіл; чим довший час після первинної інфекції, тим вище рівень авідності.

Діагностування плодової інфекції

Якщо плід інфікований, чим раніше під час вагітності це станеться, тим більше шансів на його ураження. Після виявлення материнської інфекції за допомогою серологічного тестування (незалежно від того, чи воно було викликано материнськими симптомами, контактом з іншим інфікованим або виявленням ультразвукових аномалій), має бути обміркована ймовірність плодової інфекції. Остаточний діагноз плодової інфекції можливий лише за допомогою інвазивного тестування, як правило, шляхом отримання оплодневої рідини за допомогою амніоцентезу або зрідка шляхом отримання пуповинної крові. Як правило, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) оплодневої рідини не буде позитивною впродовж 6-8 тижнів після первинної материнської інфекції. Більше того, сечовипускання плода до принаймні 18-20 тижнів вагітності не є добре налагодженим, тому амніоцентез, швидше за все, буде негативним до цього часу, оскільки вірус не буде передаватися з сечею в достатній концентрації. Це означає, що амніоцентез варто відтермінувати до 18-20 тижнів вагітності і, в ідеалі, до більш ніж 8 тижнів після первинної материнської інфекції. Існують ретроспективні дані, які показують, що найважливішим чинником ризику хибнонегативних результатів є проміжок часу між материнською інфекцією та амніоцентезом < 8 тижнів та вік вагітності на час амніоцентезу < 18 тижнів².

Важливо зазначити, що підтвердження плодової інфекції не обов'язково означає, що плід буде уражений збудником. Інфікований плід може ніколи не мати якихось структурних відхилень, які можна було б виявити ультразвуком або постнатально при магнітно-резонансній томографії (МРТ). Проте, важливо також усвідомлювати, що навіть плоди, які не мають жодних візуальних відхилень, можуть все ж страждати віддаленими наслідками, які може бути складно передбачити. Це слід враховувати при тривалому спостереженні таких випадків.

Таблиця 1 Ймовірні ультразвукові ознаки вродженої інфекції

Аномалії мозку	Екстракраніальні аномалії	Аномалії плаценти/оплодневої рідини
Вентрикуломегалія	Малий для віку вагітності плід	Плацентомегалія
Кальцифікати	Гіперехогенний кишковник	Кальцифікати плаценти
Внутрішньошлуночкові синехії	Гепатомегалія	Маловоддя/відсутність оплодневої рідини
Аномалії мозочку	Спленомегалія	Багатоводдя
Гіпоплазія хрочачка	Кальцифікати печінки	
Крововилив в мозочок	Водочерев'я	
Кальцифікати	Перикардіальний випіт	
Кісти	Набряк шкіри	
Перивентрикулярні псевдокісти	Водянка або анемія плода	
Мальформації розвитку кори	(СМА-ПСШ > 1,5 МоМ) за	
Лісенцефалія-пахігірія	відсутності материнських	
Оліго-/пахігірія	атипових антитіл	
Полімікрогірія		
Шизенцефалія		
Мікроцефалія		

Ознаки перераховані в приблизному порядку частоти. Не всі ультразвукові ознаки наявні при всіх інфекціях; деякі, як правило, частіше зустрічаються при певних інфекціях, залежно від збудника. СМА, середня мозкова артерія; МоМ, кратність медіані; ПСШ, пікова систолічна швидкість.

ЦИТОМЕГАЛОВІРУС (CMV)

CMV, член сім'ї вірусу герпесу людини, є найпоширенішою вірусною причиною вродженої інфекції, що вражає 0,2–2,2% усіх народжених живими^{3–5}. Є провідною негенетичною причиною сенсоневральної втрати слуху (sensorineural hearing loss, SNHL) та основною причиною неврологічної інвалідності. Приблизно 10–15% новонароджених із вродженою CMV матимуть симптоми при народженні, і до 25% інфікованих дітей - віддалені порушення^{6,7}.

CMV інфекцію вперше можна набути впродовж вагітності (первинна інфекція) або внаслідок реактивації попередньої інфекції чи реінфекції іншим штамом вірусу (непервинна інфекція). Антенатально передача вірусу плоду відбувається через плаценту. Передача є ймовірнішою впродовж вагітності внаслідок первинної материнської інфекції, ніж непервинної⁸. Немовлята, народжені матерями з первинною CMV інфекцією вагітності, в середньому мають ризик вродженої інфекції близько 30–40%⁹, тоді як народжені при непервинній материнській інфекції - 1–2%⁵. Ризик вродженої інфекції, схоже, є різним залежно від терміну вагітності на час появи первинної інфекції, зростаючи від приблизно 30% у першому триместрі до 47% у третьому триместрі^{10,11}. Попри те, що ризик передачі вірусу є нижчим на ранніх термінах вагітності, частка випадків пренатальної діагностики тяжкої плодової інфекції є вищою, коли зараження відбувається в першому порівняно з третім триместром вагітності^{12,13}. Відповідно, віддалені наслідки для плода є тяжкими, нещодавні дані свідчать, що віддалені наслідки проявляються лише після інфікування в першому триместрі^{13,14}.

Більшість жінок, що набувають CMV інфекцію під час вагітності вперше (первинна інфекція), залишатимуться безсимптомними¹⁵. Однак, меншість відчуває симптоми, подібні до симптомів інфекційного мононуклеозу (залозиста лихоманка), включно з лихоманкою, недомаганням, міалгією, шийною лімфаденопатією та, рідше, гепатитом та пневмонією, проте мало хто має віддалені наслідки. Як інші віруси герпесу, CMV може залишатися в спокійному стані в певних ділянках впродовж усього життя, насамперед у слинних залозах, але може реактивуватись в будь-який час, в тому числі під час вагітності.

Діагностика материнської CMV інфекції

Рекомендації

- Діагноз первинної CMV інфекції під час вагітності може бути встановлено наступним чином: (i) поява специфічних для CMV IgG у жінки, яка раніше була серонегативною; або (ii) виявлення IgM до CMV та низької авідності IgG (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Непервинна материнська інфекція не може бути виключена шляхом серологічних тестів (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Оскільки рутинний антенатальний скринінг CMV не відповідає декільком критеріям ефективного скринінгового тесту, й не менш важливим є той факт, що досі немає ефективного лікування при вагітності, в більшості країн рутинний пренатальний скринінг не рекомендується^{16,17}. Отже, серологічне тестування на CMV пропонується лише жінкам, у яких під час вагітності виникли грипоподібні симптоми або симптоми залозистої лихоманки (з негативними результатами тесту на вірус Epstein-Barr) або симптоми гепатиту (з негативними результатами тесту на гепатити А, В та С), або тим, в кого при звичайному ультразвуковому дослідженні було виявлено аномалії плода, схожі на ймовірну CMV інфекцію, такі як вентрикуломегалія, мікроцефалія, кальцифікати, внутрішньошлуночкові синехії, внутрішньомозкові крововиливи, перивентрикулярні кісти, гіоплазія мозочка, аномалії кори, гіперехогенний кишковник, затримка росту плода (ЗРП), перикардіальний випіт, водочерев'я або водянка плода^{18,19}. Частота ультразвукових аномалій плода у випадках вродженої CMV інфекції показана в таблиці S1¹⁸.

В той час як для інших вірусних інфекцій, таких як червона висипка, наявність IgM часто є діагностичною ознакою недавньої первинної інфекції, це не стосується CMV²⁰. Причин цього декілька: IgM можуть залишатися протягом багатьох місяців після первинної CMV інфекції; IgM можуть виявлятися під час вторинної інфекції; може виникати перехресна реакція з IgM через іншу вірусну інфекцію, наприклад, вірус Epstein-Barr; IgM можуть виявлятися в результаті неспецифічної поліклональної стимуляції імунної системи. Отже, тестування на специфічні для CMV IgG має проводитись паралельно з тестуванням на IgM разом із тестом на авідність IgG для серопозитивних жінок, аби визначити час зараження (тобто до або під час вагітності). Взагалі, низький показник авідності (<30%) з високою ймовірністю свідчить про недавню первинну інфекцію (себто в останні 3 місяці), тоді як високий показник авідності (>60%) – про інфекцію в минулому (себто понад 3 місяці тому) або вторинну інфекцію²¹. Діагностика непервинної CMV інфекції може бути складною. Підвищення рівня IgG не підтверджує вторинну інфекцію, оскільки це може бути пов'язано з неспецифічною поліклональною стимуляцією імунної системи. Тому на практиці єдиним способом підтвердження вторинної CMV інфекції та передачі немовляті є CMV ПЛР оплодневої рідини.

Діагностика плодової CMV інфекції

Рекомендації

- Плодова інфекція має діагностуватись шляхом виявлення ДНК CMV при ПЛР оплодневої рідини. Амніоцентез має бути відкладено до не менше ніж 8 тижнів після ймовірного часу материнської інфекції та після 20 тижнів вагітності (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Найважливішими чинниками ризику хибнонегативних результатів є проміжок часу між інфекцією та амніоцентезом < 8 тижнів та вік вагітності на час амніоцентезу < 18 тижнів (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Діагноз плодової інфекції встановлюється шляхом визначення вірусу або вірусного геному (ДНК) в оплоднєвій рідині після амніоцентезу та ПЛР. Час проведення амніоцентезу є дуже важливим; поява вірусу в оплоднєвій рідині залежить від часу, необхідного для переходу вірусу через плаценту, та від виділення вірусу з сечею плода. Отже, він має проводитись щонайменше через 8 тижнів після материнської інфекції та після 20 тижнів вагітності^{2,14,22,23}, коли сечовипускання плода є достатнім. Існують ретроспективні дані, які показують, що чутливість ПЛР оплоднєвій рідині може бути подібною в 17 та 20 тижнів за умови проміжку часу між материнською інфекцією та амніоцентезом не менше 8 тижнів. Два найзначніші чинники ризику хибнонегативного результату – проміжок часу < 8 тижнів та амніоцентез до 18 тижнів².

Пренатальні прогностичні показники при вродженій CMV інфекції

Клінічні ознаки вродженої CMV при народженні включають малий для віку вагітності плід (МВВП), мікроцефалію, жовтяницю, петехії або пурпуру, висипання «чорничний кекс», що свідчить про екстрамедулярне кровотворення та гепатоспленомегалію. Після пренатальної діагностики плодової CMV інфекції головним завданням є прогнозування ризику симптомної неонатальної інфекції. В медичній літературі ризик поганих наслідків, оцінений пренатально, ймовірно, є завищеним. Це пояснюється тим, що "погані наслідки" зазвичай визначаються на основі як плодів після переривання вагітності, у яких посмертне дослідження підтверджує значні ознаки CMV інфекції, так і немовлят, народжених із симптомною вродженою CMV інфекцією. Проте, ознаки CMV, виявлені посмертним дослідженням, такі як цитомегалічні вclusions в нирках та ізольовані перивентрикулярні кальцифікати, ймовірно, не пов'язані з високим ризиком симптомної неонатальної інфекції. Тому оцінки поганих наслідків, визначені в літературі, слід розглядати з певною обережністю. Важливо також зазначити, що часто прогноз стосується немовля, що має симптоми при народженні або аномалії мозку на МРТ. Слід мати на увазі, що SNHL із пізнім початком або менш тяжкі несприятливі психоневрологічні наслідки можуть стати очевидними лише пізніше, тим самим підкреслюючи важливість педіатричного та слухового спостереження за всіма інфікованими немовлятами.

Точне пренатальне передбачення поганого прогнозу для уражених немовлят виявилось складним. Оцінки головним чином ґрунтуються на трьох чинниках: (i) часі зараження; (ii) наявності й типі аномалій плода; та (iii) лабораторних параметрах.

(i) Вік вагітності на час материнської інфекції

Рекомендації

Жінки мають бути поінформовані, що орієнтовна ймовірність вертикальної передачі після первинної материнської інфекції в середньому становить близько 30-40%, при цьому показник зростає з

прогресуванням вагітності та становить близько 0-10% в період перед зачаттям, 25-45% в періоді навколо зачаття та в першому триместрі, 45% в другому триместрі та 47-78% в третьому триместрі (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С).

Жінки мають бути поінформовані, що, на основі обмежених даних, орієнтовна ймовірність виникнення в інфікованого плода тяжких симптомів при народженні після первинної материнської інфекції в період навколо зачаття становить 70%, в першому триместрі 20%, в другому триместрі 5% і в період до зачаття або третьому триместрі, ймовірно, незначна (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С).

Схоже, що, як і для інших вірусних інфекцій, ризик вертикальної передачі зростає зі збільшенням віку вагітності на час материнської інфекції. Зв'язок між часом зараження та тяжкістю плодових/неонатальних наслідків визначений менш чітко.

Попри те, що в 1986 році Stagno *et al.*¹² не знайшли жодної різниці в частоті вертикальної передачі залежно від віку вагітності при інфікуванні, нещодавні дослідження наполегливо свідчать про вищу частоту передачі при більшому віці вагітності. Наприклад, Gindes *et al.*²⁴ виявили 75% частоту передачі при первинній інфекції після 25 тижнів вагітності. Bode'us *et al.*²⁵ простежили 123 жінок, що мали первинну CMV інфекцію впродовж вагітності. Загальна частота передачі в досліджуваній популяції склала 57,5%, і вони виявили статистично значущу різницю в частоті вертикальної передачі між випадками материнської сероконверсії в першому та третьому триместрах (36% проти 77,6%; $P < 0,001$); ризик передачі при сероконверсії протягом другого триместру становив 44,9%. В іншому дослідженні²⁶ було оцінено ризик вертикальної передачі після первинної материнської інфекції до зачаття (між 8 та 2 тижнями до початку останнього менструального циклу (ОМЦ)), навколо зачаття (між 1 тижнем до та 5 тижнями після ОМЦ) і пізніше під час вагітності (між 6 та 20 тижнями та між 20 та 38 тижнями вагітності). Вони не виявили випадків вродженої інфекції в групі до зачаття, тоді як вроджена інфекція мала місце в 45% випадків в групі навколо зачаття. Коли первинна інфекція мала місце між 6 та 20 тижнями вагітності, частота передачі становила 30%, а коли вона мала місце між 20 та 38 тижнями вагітності, частота передачі становила 58%. Revello and Gerna²² виявили, що 9% новонароджених були інфіковані CMV після материнської інфекції до зачаття, але жоден з них не мав клінічних ознак при народженні, тоді як 31% новонароджених, щодо яких вірусологічний результат був відомий, були інфіковані після материнської інфекції навколо зачаття. В іншому дослідженні Revello *et al.*²⁷ виявили, що після інфекції до зачаття (за 2-18 тижнів до ОМЦ) 8% новонароджених, обстежених при народженні, були інфікованими CMV; знову ж таки, жоден з них не мав клінічних ознак при народженні. Зовсім недавно Nadar *et al.*²⁸ дослідили первинну CMV інфекцію навколо зачаття та виявили частоту вертикальної передачі 25%.

Зв'язок між віком вагітності при первинній материнській CMV інфекції та неонатальними наслідками є менш чітко визначеним, головним чином, через те, що за відсутності систематичної антенатальної серологічної скринінгової програми та з огляду на те, що 90% первинної інфекції є безсимптомними, визначення часу материнського інфікування часто є неточним. Тим не менше, збільшується кількість доказів того, що, як і для інших вірусних інфекцій під час вагітності, інфекція на початку вагітності пов'язана з більшим ризиком більш серйозної шкоди для плода/новонародженого, тоді як материнська інфекція до зачаття несе в собі дуже малий ризик. Pass *et al.*¹³ виявляли новонароджених із вродженою CMV інфекцією, потім ретроспективно перевіряли збережену материнську сироватку, зібрану під час вагітності. Вони перевіряли ці зразки на рівень IgG та IgM і використовували результати для класифікації первинної материнської інфекції як такої в першому триместрі (<13 тижнів вагітності) або пізніше. Вони виявили SNHL у 24% дітей групи першого триместру порівняно з 2,5% в більш пізній групі (відносний ризик (RR), 9,6). Будь-які негаразди з центральною нервовою системою (ЦНС) (SNHL, розумові порушення, церебральний параліч, судоми або хоріоретиніт) вони виявили в 32% випадків з першого триместру порівняно до 15% з пізнішої групи (RR, 2,2). Ніхто з групи пізнього інфікування не мав більше одного ураження, тоді як 12% групи першого триместру їх мали (P=0,04). У Liesnard *et al.*¹⁴ були подібні знахідки. Вони датували плодову інфекцію на підставі тестування оплодневої рідини або крові плода в 55 випадках вродженої CMV з 237 вагітностей, які пройшли пренатальну оцінку, та встановили, що 26% плодів, інфікованих до 20 тижня вагітності, мали тяжке захворювання порівняно з лише 6% плодів, інфікованих після 20 тижнів. Останні доказові дані від понад 350 вагітностей із материнською CMV сероконверсією свідчать про те, що інфекція в першому триместрі є імовірніше пов'язаною з тяжкою вродженою CMV інфекцією^{29,30}.

(ii) *Наявність аномалій
плода*

Рекомендації

- Жінки мають бути поінформовані, що нормальні результати ультразвукового дослідження та МРТ мозку плода пов'язані з низьким ризиком інвалідності немовляти. Проте, це не є показовим щодо наслідків для слуху (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Жінки мають бути поінформовані, що ультразвукові аномалії можуть з'явитися через 12 тижнів або більше після материнської інфекції; отже, показане детальне ультразвукове спостереження (кожні 2-4 тижні) до кінця вагітності (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

За відсутності рутинної програми допологового скринінгу на CMV, найчастішою обставиною, за якої CMV виявляється пренатально, є виявлення під час планового ультразвукового дослідження аномальних ультрасонографічних знахідок, що можуть свідчити про CMV. За цим має слідувати серологічне тестування матері

та/або амніоцентез з використанням ПЛР. Внаслідок такого несистематичного пошуку тяжкі ультразвукові аномалії описуються частіше, ніж незначні знахідки. Тим не менше, ретроспективне дослідження жінок з первинною материнською інфекцією при досліджуваній вагітності встановило, що після підтвердження плодової інфекції шляхом ПЛР CMV в оплодневі рідині ультразвук було визнано чутливішим для виявлення незначних аномалій, пов'язаних із плодовою інфекцією¹⁸.

Ультразвукові знахідки можна поділити на плодові краніальні³¹ (Рисунок 1), плодові екстракраніальні (Рисунок 2) та аномалії плаценти/оплодневої рідини (Рисунок 3).

Важливо усвідомлювати існування затримки часу між материнською інфекцією та плодовою інфекцією, а потім між плодовою інфекцією та появою аномалій плода, що можуть бути виявлені сонографічно. Схоже, що плацента діє як резервуар та бар'єр для інфекції, чим пояснюється, чому не всі випадки первинної материнської інфекції (і материнської вірусемії) призводять до плодової інфекції. В деяких дослідженнях спостерігали потовщену плаценту з гетерогенністю та кальцифікацією, що може свідчити про плацентит, до появи плодової інфекції³². Проміжок часу між первинною материнською інфекцією та появою ультрасонографічних аномалій у плода значно відрізняється у випадках, наведених в літературі. В серії зі 189 випадків первинної інфекції з відомими наслідками цей проміжок виявився близько 12 тижнів (після материнської інфекції в 14 тижнів вагітності)²³. Проте, є повідомлення й про триваліші інтервали; Nigro *et al.*³³ описали випадок, коли первинна материнська інфекція виникла на 6 тижні, але ультразвукові аномалії (внутрішньошлуночковий крововилив) не проявлялися до 20 тижнів вагітності. В іншому випадку інфекції в 6 тижнів вагітності у ВІЛ-позитивної жінки ультразвукові аномалії не виявлялися до 36 тижнів вагітності. Значення цих знахідок для клінічної практики полягає в тому, що, навіть при плодовій інфекції на початку вагітності показане детальне ультразвукове спостереження впродовж решти вагітності³⁴.

Здається, основним сонографічним прогностичним показником для симптомної плодової CMV інфекції є аномалія мозку плода. В невеликому ретроспективному дослідженні Farkas *et al.*³⁵ встановили: якщо антенатальне ультразвукове дослідження головного мозку плода було нормальним, то ймовірними будуть і нормальні ранні нейропсихологічні наслідки³⁵. Такі висновки призвели до аналізу плодової мозкової МРТ для подальшої оцінки мозку плода. МРТ з використанням як T1, так і T2 послідовностей може бути застосоване, аби допомогти визначити час та наслідки плодової інфекції.

Ультразвук та МРТ слід розглядати як візуальні способи дослідження головного мозку, що доповнюють один одного³⁶; коли обидва дослідження проводяться в третьому триместрі у плода з відомою CMV інфекцією, вони мають чутливість 95% щодо виявлення пов'язаних з цим уражень ЦНС. Якщо і ультразвукове дослідження, і МРТ головного мозку плода є нормальними пренатально, то й неонатальні наслідки, як правило, будуть добрими; те саме може бути справедливим і для нормального ультразвукового дослідження з лише незначними знахідками на МРТ³⁷. Cannie *et al.*³⁸ нещодавно встановили, що незначні знахідки при пренатальній МРТ були пов'язані зі сприятливим прогнозом;

MPT мала високу негативну прогностичну цінність для SNHL та неврологічних порушень, і це було однаково в 27 тижнів та в 33 тижні вагітності.

Поєднане прогностичне значення нормального ультразвукового дослідження та МРТ після 30 тижнів вагітності щодо безсимптомності новонародженого, у плодів з відомою через амніоцентез CMV інфекцією становить у кращому випадку 95%³⁷. Лабораторні знахідки у плода можуть усунути цей 5% розрив.

Важливо зазначити, що це не виказує наслідки для слуху,

тобто, нормальні знахідки допологового ультразвукового дослідження та МРТ не виключають ризику SNHL у цих плодів.

(iii) *Лабораторні параметри*

Рекомендації

- Попри те, що середнє вірусне навантаження в оплоднєвій рідині симптомних плодів може бути вищим, ніж у безсимптомних,

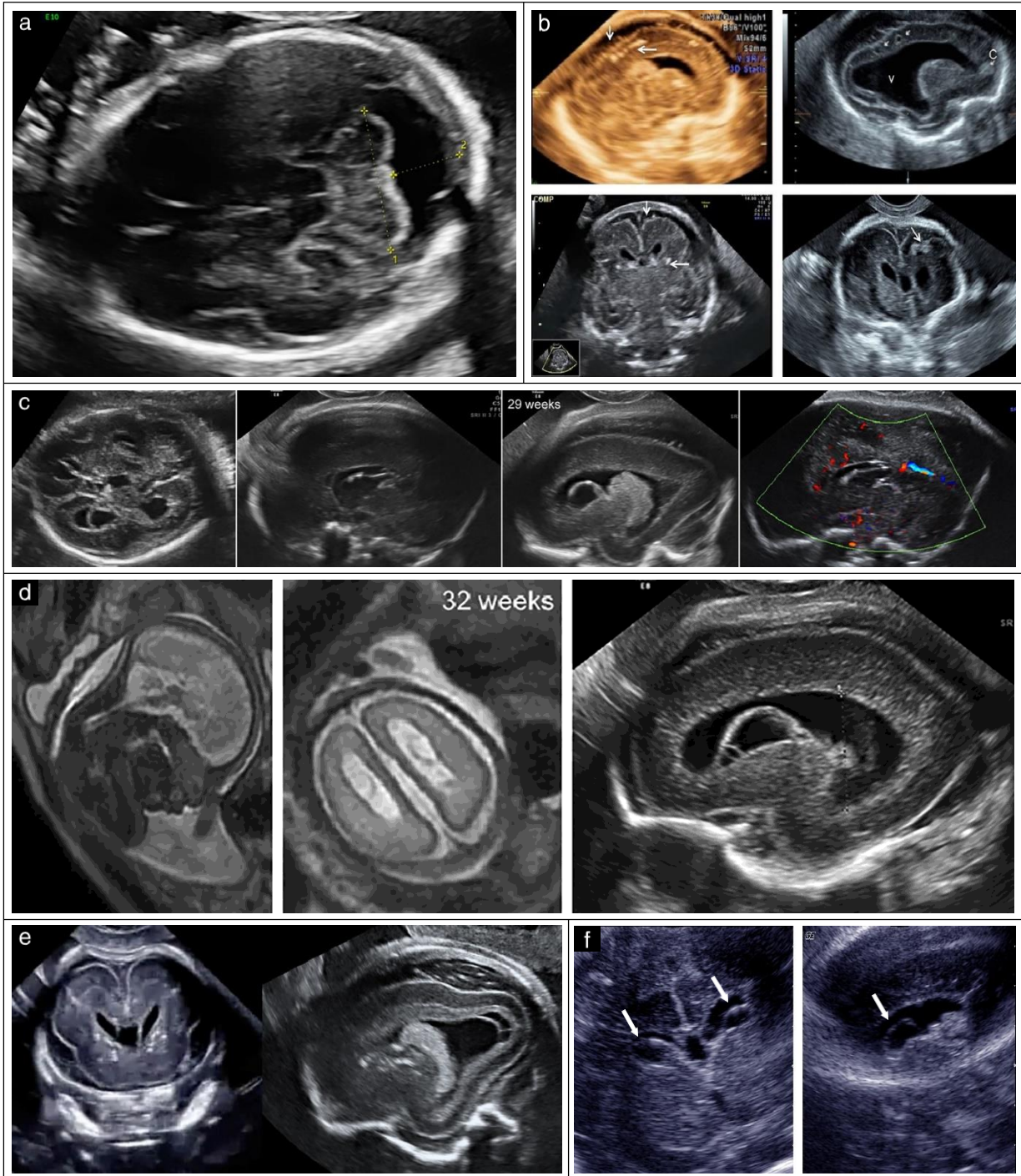


Рисунок 1 Ультразвукові та МРТ краніальні ознаки, характерні для CMV інфекції, можуть бути різними і включають: збільшений великий збірник (а), внутрішньомозкові кальцифікати (b), вентрикуломегалію, гермінотичні кісти, агенезію мозолястого тіла та внутрішньошлуночкові синехії (с, d), перивентрикулярні кістозні зміни (с, f), лісенцефалію (d), кальцифікати мозку та перивентрикулярні кісти (e), субепендимальні кісти (f).

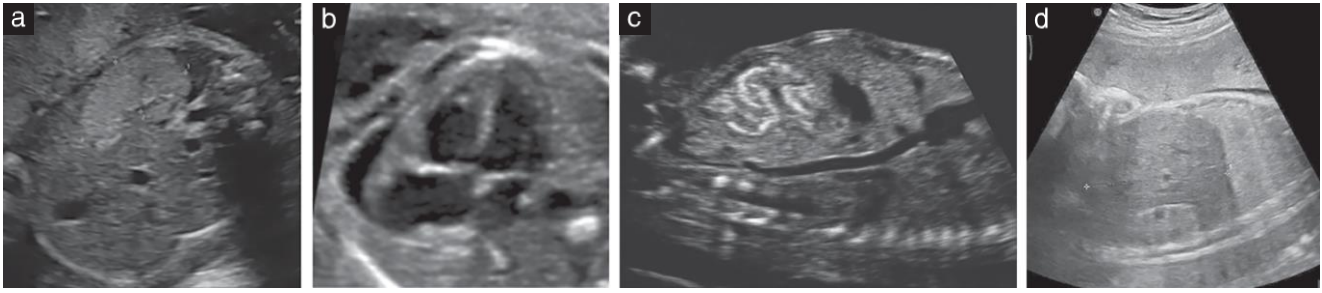


Рисунок 2 Ультразвукові екстракраніальні ознаки, характерні для CMV інфекції, можуть бути різними і включають: спленомегалію (а), кардіомегалію та перикардальний випіт (б), ехогенний кишковник (с) та гепатомегалію (д).

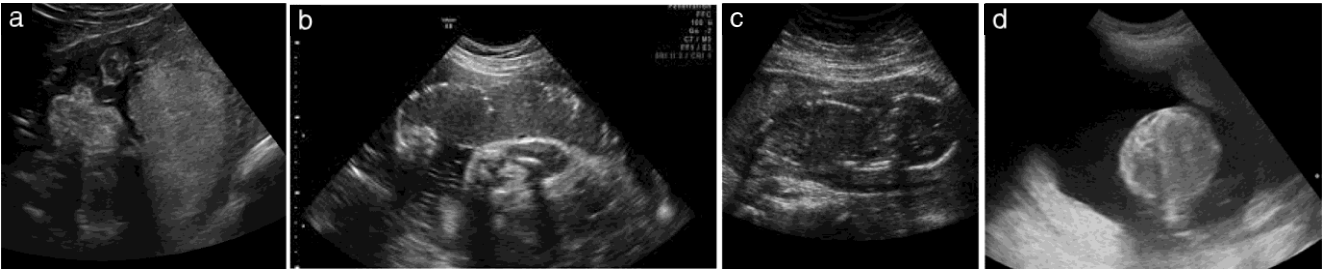


Рисунок 3 Ультразвукові аномалії плаценти/оплодневої рідини, характерні для CMV інфекції, можуть бути різними і включають: плацентомегалію (а), кальцифікати плаценти (б), маловоддя (с) та багатоводдя (д).

перехрест між цими двома групами та його залежність від технічних та тимчасових чинників знижують його прогностичне значення (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

- Попри те, що маркери крові плода, такі як кількість тромбоцитів, бета-2 мікроглобулін та CMV IgM були пов'язані з прогнозом, додаткова цінність забору крові плода у прогностичному обстеженні цих жінок не є певною (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

У кількох дослідженнях³⁹⁻⁴¹ було вивчено взаємозв'язок між вірусним навантаженням в оплоднєвій рідині та ймовірністю симптомного плода. Усі ці дослідження показали, що середнє вірусне навантаження було вищим в оплоднєвій рідині симптомних плодів, ніж у безсимптомних; проте, лише в одному дослідженні ця різниця була статистично значущою³⁹. Більше того, деякі плоди з високим рівнем вірусного навантаження оплодневої рідини народилися безсимптомними, натомість інші з низьким рівнем вірусного навантаження оплодневої рідини мали тяжкі ультразвукові аномалії⁴⁰. Деякі з цих відмінностей між дослідженнями можна пояснити різницею використаної методології або часового проміжку між сероконверсією та амніоцентезом, оскільки є дані, що вірусне навантаження оплодневої рідини змінюється з часом, що минув з моменту сероконверсії^{39,41}.

Дослідження генотипів CMV не виявили належної кореляції з наслідками для плода^{40,42,43}.

Також досліджувались зразки крові плода щодо як вірус-специфічних маркерів, так і неспецифічних параметрів крові плода як можливих прогностичних показників. Було показано, що середнє вірусне навантаження в крові інфікованих новонароджених є значно вищим у симптомних новонароджених з

порівнянні з безсимптомними ($P=0,02$), і ця різниця була ще помітнішою, якщо оцінювати лише немовлят з тяжкою симптомною вродженою CMV інфекцією⁴⁴. Проте, існує значний перехрест вірусного навантаження між симптомними та безсимптомними новонародженими, тому визначити дискримінаційне порогове значення неможливо⁴⁵. Revello *et al.*⁴⁶ встановили, що антигенемія, вірусемія та ДНК навантаження були вищими в крові новонароджених з ультразвуковими аномаліями порівняно з тими, що їх не мали, але статистично значущою різниця була лише для антигенемії.

Деякі автори запропонували різні неспецифічні параметри крові новонароджених, включно з тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $< 100\ 000/\text{мм}^3$), рівнем аланін-амінотрансферази ($> 80\ \text{МО}/\text{мл}$) та рівнем прямого білірубину ($> 4\ \text{мг}/\text{дл}$), як потенційні прогностичні показники. Rivera *et al.*⁴⁷ встановили, що все з вище переліченого було пов'язано з симптомами при народженні зі співвідношенням шансів 2,4, 7,1 та 2,8 відповідно. В іншому дослідженні було вказано на важливість тромбоцитопенії, оскільки було виявлено, що серед симптомних інфікованих CMV новонароджених з нормальними результатами комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку 56% мали тромбоцитопенію, порівняно з 86% тих, хто мав аномальні знахідки КТ головного мозку⁴⁸. Тому було висловлено припущення, що кількість тромбоцитів крові плода є незалежним прогностичним показником наслідків для новонароджених, і що певні обставини можуть виправдати ризик втрати плода (близько 1-2%⁴⁹), пов'язаний з забором його крові. Проте, ця думка виявилася суперечливою серед клініцистів, дехто стверджував, що ризик втрати плода 1-2% не виправдовує забір крові плода для визначення кількості тромбоцитів, яке не дає достатньо певної інформації для прийняття рішення.

Взагалі забір крові плода може вважатись найціннішим в «проміжній» прогностичній групі, тобто у плода, що має нецеребральні ультразвукові аномалії, або у вагітної жінки, яка потребує якомога більше інформації щодо прогнозу, аби визначитись між варіантами ведення [вагітності]. На час пренатальної діагностики вродженої CMV інфекції негативне прогностичне значення ультразвукових знахідок щодо симптомної інфекції при народженні або перериванні вагітності оцінюється як 93%⁵⁰. Поєднане негативне прогностичне значення ультразвуку та вірусного навантаження в оплодневі рідині, а також ультразвуку та показників крові плода складають, відповідно, 95% та 100%. У плодів, які мають нетяжкі ультразвукові особливості, позитивне прогностичне значення ультразвуку як такого, а також в поєднанні з вірусним навантаженням оплодневої рідини або з показниками крові плода становлять, відповідно, 60%, 78% і 79 %⁵⁰. Це ставить під сумнів додаткову цінність маркерів крові плода, одержаних шляхом кордоцентезу, над маркерами оплодневої рідини, вже отриманими під час амніоцентезу з метою пренатальної діагностики⁵⁰.

Огляд прогностичних категорій та викликів

Загалом, плоди, інфіковані CMV, можуть бути розподілені на три прогностичні категорії⁵¹: (i) безсимптомні плоди; (ii) плоди з легкими або помірними симптомами; та (iii) плоди з тяжкими симптомами.

(i) Безсимптомні плоди визначаються як ті, що не мають ультразвукових аномалій, з нормальною МРТ головного мозку та нормальними біологічними параметрами, зокрема кількістю тромбоцитів крові плода. Прогноз для цих плодів, як правило, добрий, але існує залишковий ризик SNHL.

(ii) Плоди з легкими або помірними симптомами визначаються як ті, що мають ізольовані біологічні аномалії (при заборі крові плода), без аномалій мозку за даними ультразвуку, або з ізольованими ультразвуковими аномаліями, такими як гіперехогенний кишковник, незначна вентрикуломегалія або ізольовані кальцифікації. В цій групі прогноз є непевним, і подальше спостереження (за допомогою ультразвуку та, ймовірно, МРТ) може допомогти його уточнити. Лікувальні опції, такі як противірусне лікування, наразі оцінюються, але їх використання все ще обмежується рамками досліджень. Також слід обговорити можливість переривання вагітності.

(iii) Плоди з тяжкими симптомами визначаються як такі, що мають тяжкі ультразвукові аномалії головного мозку (наприклад, мікроцефалія, вентрикуломегалія, аномалії та кавітації білої речовини, внутрішньомозкові крововиливи, затримка розвитку кори), поєднані з тромбоцитопенією. Прогноз в цій групі є поганим, і має бути проведена консультація щодо можливого переривання вагітності.

Точний пренатальний прогноз плодової CMV інфекції є складним. Необхідні нові і кращі прогностичні тести для плодів з вродженою CMV. В нещодавньому дослідженні⁵² здійснено аналіз на пептидоми в оплодневі рідині 13 симптомних та 13 безсимптомних новонароджених (когорта

виявлення/discovery cohort), і в їх когорті підтвердження (validation cohort) встановлено, що панель з 34 пептидів мала чутливість 89%, специфічність 75% і площу під кривою робочої характеристики приймача (кривою похибок) 0,90 при виділенні дев'яти новонароджених з тяжкими симптомами від 12 безсимптомних. Цей аналіз може бути корисним прогностичним показником на майбутнє⁵².

Тактика при материнській та плодовій CMV інфекції

Рекомендації

- Через брак рандомізованих контрольованих досліджень високі дози валацикловіру при вродженій CMV інфекції мають використовуватись лише в контексті досліджень (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- На підставі результатів одного рандомізованого контрольованого дослідження введення CMV-специфічного гіперімумного глобуліну (HIG) при вродженій CMV інфекції не рекомендується в рамках клінічної допомоги і має використовуватись лише в контексті досліджень (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

План тактики при плодовій CMV інфекції представлено на Рисунку 4⁵⁹. Допологова діагностика CMV інфекції є складною, а варіанти профілактики та лікування обмеженими. Загалом, опції включають або консервативне ведення, тобто продовження вагітності при регулярному спостереженні, або припинення вагітності. Зовсім недавно були досліджені медикаментозні варіанти лікування, спрямовані на зниження ризику передачі, а також на ймовірність та/або тяжкість неонатальної інфекції, що включають противірусні препарати та CMV HIG⁵³⁻⁵⁵.

Два дослідження продемонстрували перспективність використання валацикловіру при вагітностях з CMV-інфікованими плодами, але необхідне рандомізоване контрольоване дослідження для підтвердження того, чи має цей антивірусний препарат бути рутинно рекомендований для зниження ризику симптомної вродженої CMV^{53,54}. Високі дози валацикловіру призначались в середньому на 89 днів вагітним жінкам з помірно ураженими плодами, що мали нетяжкі ультразвукові особливості (екстрацеребральні ультразвукові аномалії та/або незначні ультразвукові аномалії мозку (Таблиця S2)⁵⁴). Призначення валацикловіру було пов'язане зі значно більшою часткою новонароджених, народжених безсимптомними (82%), порівняно з історичною когортою (43%). Це дослідження також забезпечило переконливі дані щодо безпеки використання валацикловіру при вагітності: клінічна та лабораторна стерпність матір'ю цієї високодозної схеми була відмінною, і ніяких побічних дій у новонароджених не спостерігалось.

Nigro *et al.*⁵⁵ повідомили, що лікування CMV HIG було пов'язане зі значно меншим ризиком вродженої CMV інфекції, особливо симптомної. Нещодавно проспективне дослідження-спостереження показало, що призначення HIG кожні два тижні в дозі 200 МО/кг після первинної материнської інфекції в першому триместрі запобігало передачі CMV від матері плоду до 20 тижнів вагітності⁵⁶. На жаль, потенційна ефективність HIG не була підтверджена у випадковому

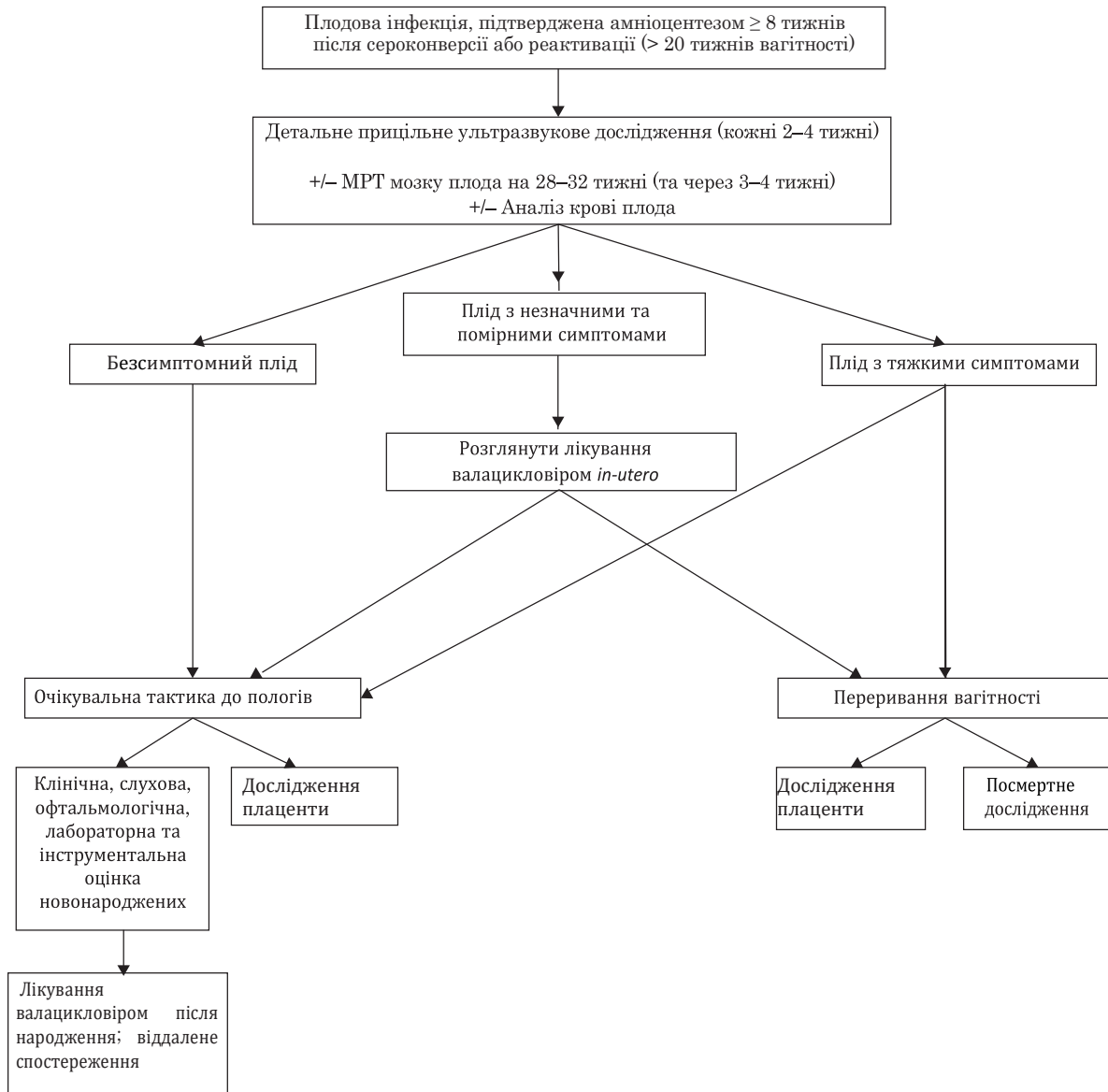


Рисунок 4 Пропонована тактика при вродженій цитомегаловірусній (CMV) інфекції (адаптовано з Benoist *et al.*⁵⁹). +/-, з або без.

плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні II фази⁵⁷, що не виявило суттєвого покращення ризику передачі, рівнів вірусспецифічних антитіл, Т-клітинно-опосередкованої імунної відповіді, вірусної ДНК в крові або клінічних наслідків при народженні. Враховуючи ці суперечливі результати, на тепер НІГ рутинно не рекомендується для лікування жінок з первинною CMV інфекцією під час вагітності. Очікувалось, що дослідження оцінки НІГ при вагітності завершиться в 2018 році⁵⁸, проте воно було зупинене до закінчення через його марність.

Наразі ліцензованих вакцин проти CMV немає. Альтернативною стратегією зниження ризику зараження є зміна поведінки, спрямована на мінімізацію прямого контакту зі слиною або сечею дітей раннього віку, які можуть виділяти CMV з цими рідинами. Прості гігієнічні заходи щодо зменшення ризику набуття CMV включають уникнення спільного з маленькими дітьми використання посуду, напоїв та їжі, утримання від цілування маленьких дітей безпосередньо в губи та миття рук після контакту з їх сечею чи слиною.

Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Після допологової діагностики материнської інфекції вроджена CMV має бути підтверджена при народженні, навіть коли діагноз плодової інфекції було встановлено шляхом інвазивного втручання. Немовлятам слід якомога швидше після народження зробити аналіз сечі або слини шляхом ПЛР CMV, і важливо отримати зразки в найближчі 3 тижні після народження, аби підтвердити вроджене, а не післяпологове набуття CMV.

ТОКСОПЛАЗМА

Пораховано, що в теперішній час близько 170 немовлят щороку народжуються в США з вродженим токсоплазмозом; ця цифра значно зменшилась відносно рівнів, про які повідомлялося до 1999 року⁶⁰. Так само в Європі в останні роки захворюваність знизилась внаслідок поліпшення рівня гігієни, підвищення знань та уникнення котячих фекалій та недоготованого м'яса, особливо під час вагітності. За 5 років з 2008 по 2012 рік в Англії та Уельсі шляхом

прискіпливого пошуку було виявлено 33 випадки вродженого токсоплазмозу⁶¹.

Toxoplasma gondii є паразитом, одержуваним при з'їданні тканинних цист токсоплазми⁶². Ці цисти можуть бути виявлені в м'ясі, тому вагітні жінки мають стежити за тим, аби будь-яке м'ясо, яке вони їдять, було б добре приготованим, і мають уникати переробленого м'яса. Інфекційні ооцисти виділяються кішками і можуть забруднювати ґрунт, тому вагітні жінки мають бути впевнені, що салат/овочі ретельно вимиті, і мають подбати про миття рук після контакту з котами, особливо перед їжею⁶³.

В Об'єднаному Королівстві лише 10% жінок дитородного віку мають імунітет до токсоплазми, а частота випадків материнської інфекції становить близько 2-5 на 1000^{64,65}. Первинна материнська інфекція у близько двох третин жінок є безсимптомною; решта мають легку хворобу, схожу на нежить, із нездужанням, субфебрильною температурою, головним болем та лімфаденопатією.

Загальний ризик вродженого токсоплазмозу після материнської інфекції без лікування становить від 20% до 50%^{66,67}. Як при більшості вірусних інфекцій під час вагітності, ризик плодової інфекції зростає з віком вагітності на час материнської інфекції (<1% до 4 тижнів, 4-15% в 13 тижнів та > 60% в 36 тижнів)^{66,68}. Проте, чим меншим є вік вагітності на час зараження, тим більшим є ризик ураження плода (Таблиця S3)⁶⁶.

Основні наслідки вродженої токсоплазменної інфекції торкаються ЦНС та очей, і, як правило, включають мікроцефалію, гідроцефалію, вентрикуломегалію та хоріоретиніт^{69,70}. Це може призводити до затримки розвитку, епілепсії та сліпоті. Також можуть мати місце гепатоспленомегалія, анемія, висипання, жовтяниця та пневмонія^{69,70}. Попри те, що більшість інфікованих немовлят не мають клінічних ознак інфекції при народженні, до 90% з них матимуть наслідки пізніше в житті⁷¹⁻⁷³.

Діагностика материнської токсоплазменної інфекції

Рекомендації

- Діагноз материнської токсоплазменної інфекції можна поставити шляхом тестування материнської сироватки, включаючи IgM та IgG до токсоплазми. У випадку позитивного або сумнівного IgM з негативними результатами IgG слід впродовж 2 тижнів отримати новий зразок для тестування на IgM та IgG. Якщо результати залишаються незмінними, результат IgM, імовірно, є хибнопозитивним (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- У випадку сумнівних результатів як для IgM, так і для IgG, та позитивних результатів для інших досліджень, слід впродовж 2 тижнів отримати новий зразок. Якщо результати залишаються незмінними, обидва зразки слід відправити до контрольної щодо токсоплазмозу лабораторії (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Жінки мають бути поінформовані, що висока авідність IgG впродовж перших 12-16 тижнів вагітності (залежно від використаного набору) по суті виключає материнську інфекцію під час досліджуваної вагітності (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Лікарі мають усвідомлювати, що лікування спіраміцином може затримувати дозрівання IgG, отже, призводити до більш низьких титрів авідності, ніж у нелікованих жінок (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

У будь-якому випадку непереконовливих серологічних результатів слід звернутися до досвідченої контрольної лабораторії (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Тлумачення результатів тесту на токсоплазму може бути складним, і слід проконсультуватися з фахівцем-мікробіологом. Як при більшості інфекцій, діагностика ґрунтується на тестуванні материнської сироватки на IgG та IgM, а тест на авідність може бути корисним у визначенні часу зараження (Агентство Охорони Здоров'я, 2006⁷⁴). IgM - це перше антитіло, яке підвищується, сягаючи свого найвищого рівня приблизно через 1 місяць після зараження і залишаючись на відносно стабільному рівні ще близько 1 місяця, перш ніж почати знижуватись, тоді як IgG досягає свого максимального рівня приблизно через 3 місяці після зараження та, за відсутності лікування, демонструє лише незначне зниження після цього⁷⁵. Тестування на IgM не може бути особливо корисним для встановлення часу зараження; зазвичай з'являється протягом 2 тижнів після контакту, але може зберігатися роками^{72,76}. IgG також зазвичай виявляється через 2 тижні після контакту; зміна рівня при повторному тестуванні (як правило, через 2 тижні) може допомогти визначити час зараження. Примітно також, що серологічні аналізи на токсоплазмоз є недостатньо стандартизованими та мають високу частоту хибнопозитивних та хибнонегативних результатів^{76,77}. Тому тести слід проводити в досвідченій контрольній щодо токсоплазмозу лабораторії, в якій проводяться специфічні підтверджуючі тести, такі як тест на барвник Сабіна-Фельдмана або непрямий флуоресцентний тест на антитіла^{72,76-78}. Це зокрема стосується вагітних жінок з позитивними або сумнівними результатами тесту на IgM^{78,79}.

Поєднання негативних результатів тесту на IgM та IgG свідчить або про відсутність інфекції, або про недавню гостру інфекцію без достатнього часу для сероконверсії. Поєднання негативного результату тесту на IgM та позитивного результату тесту на IgG вказує на віддалене зараження та відсутність ризику передачі плоду у імунокомпетентної жінки⁷⁶⁻⁷⁸. Тлумачення цих результатів в третьому триместрі є більш складним. У випадку позитивного або сумнівного IgM з негативним результатом IgG слід впродовж 2 тижнів отримати новий зразок для тестування на IgM та IgG для підтверджувального тестування в контрольній лабораторії. Якщо результати залишаються незмінними, результат IgM, ймовірно, є хибнопозитивним. Поєднання позитивних результатів IgM та IgG або вказує на те, що вагітна перенесла недавню інфекцію, або є хибнопозитивним результатом IgM. Якщо гостра інфекція є ймовірною, тестування сироватки крові слід повторити через 2-3 тижні, аби визначити, чи мало місце збільшення IgG, що відповідає недавній інфекції⁷⁶⁻⁷⁸. В Таблиці S4 наведено поради щодо тлумачення результатів сироваткових тестів на токсоплазмоз, проведених в клінічних (не-контрольних) лабораторіях⁷⁹.

Як у випадку інших вірусних інфекцій, корисним може бути тестування на авідність IgG⁸⁰; в основному, висока авідність пов'язана з первинною інфекцією, що

відбулася понад 4-5 місяців тому (залежно від використаного методу тестування), тоді як низька авідність зазвичай свідчить про зараження протягом останніх 4-5 місяців^{77,81-83}. Проте, у випадку токсоплазми лікування спіраміцином може затримувати дозрівання IgG⁸⁴, авідність у лікованих жінок має тенденцію бути нижчою, ніж очікувалося^{85,86}.

Діагностика плодової токсоплазменної інфекції

Рекомендації

- Плодова інфекція має діагностуватись шляхом виявлення ДНК токсоплазми в оплоднєвій рідині. Амніоцентез має бути відтерміновано щонайменше на 4 тижні після материнської інфекції та проведено після 18 тижнів вагітності (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Жінки мають бути поінформовані, що чутливість сучасних молекулярних методів у виявленні ДНК токсоплазми в оплоднєвій рідині становить $\leq 90\%$; у випадку низької концентрації ДНК можуть мати місце хибнонегативні результати (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

Плодова інфекція може бути діагностована шляхом виявлення ДНК токсоплазми за допомогою ПЛР-аналізу оплоднєвої рідини (отриманої шляхом амніоцентезу)⁸⁷. Це слід відтермінувати щонайменше на 4 тижні після материнської інфекції та проводити після 18 тижнів вагітності, коли вироблення сечі у плода є достатнім^{79,88,89}. Чутливість сучасних ПЛР тестів після амніоцентезу становить $\leq 90\%$ ⁹⁰. Хибнонегативні результати можуть бути обумовлені низьким рівнем ДНК токсоплазми в оплоднєвій рідині^{90,91}. Проте, ці випадки можуть мати кращий прогноз, оскільки низькі титри ДНК пов'язані з менш тяжкими проявами у немовляти^{90,91}.

Ультразвукові ознаки, що свідчать про ймовірну плодову інфекцію, зазвичай неспецифічні і включають венрикуломегалію, внутрішньочерепну кровотечу, внутрішньочерепні кальцифікації, мікроцефалію, водочерев'я, гепатоспленомегалію, ЗРП та водянку; на Рисунку 5 показані ультразвукові зображення уражених плодів. Обмежені дані свідчать, що поєднання церебральних ехогенних вогнищ та венрикуломегалії пов'язане з несприятливим прогнозом (хоріоретиніт із затримкою розвитку або без нього)⁹², тоді як прогноз ехогенних вогнищ із нормальними шлуночками є кращим (нормальний неврологічний розвиток в чотирьох з п'яти випадків)⁹³.

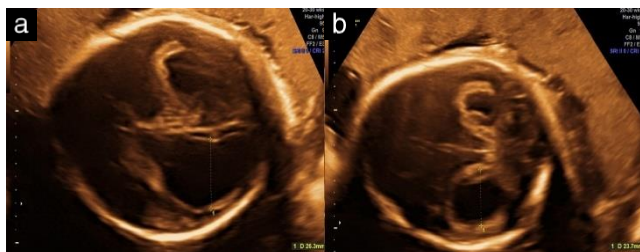


Рисунок 5 Типові ультразвукові знахідки у плодів із вродженою токсоплазменною інфекцією: (а) виразна двобічна венрикуломегалія; (б) ехогенні потовщені стінки шлуночків.

Тактика при материнській та плодовій токсоплазменній інфекції

Рекомендації

- Спіраміцин (таблетка 1 г перорально три рази на добу до кінця вагітності, за відсутності підтвердженої вертикальної передачі) має застосовуватись для запобігання вертикальній передачі після материнської токсоплазменної інфекції під час вагітності (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Лікування спіраміцином має початись без відтермінування (протягом 3 тижнів) після сероконверсії у матері (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- При підтвердженні вертикальної передачі плодової інфекції слід лікувати спіраміцином лише протягом 1 тижня (по таблетці 1 г тричі на добу), а потім піриметаміном (50 мг один раз на добу) плюс сульфадіазином (1 г тричі на добу) плюс фолієвою кислотою (50 мг на тиждень) протягом всієї вагітності та лікувати немовля протягом одного наступного року (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Поєднання піриметаміну, сульфадіазину та фолієвої кислоти може бути ефективнішим, ніж спіраміцин, для запобігання вертикальній передачі, але для введення цього в клінічну практику потрібно більше даних (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Спостереження за допомогою ультразвуку має включати обстеження плода що 4 тижні з прицільною оцінкою мозку, очей та росту (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Жінки мають бути поінформовані, що навіть коли візуальні дослідження плода є нормальними, існує приблизно 30% ризик віддалених наслідків, особливо хоріоретиніту, який іноді спричиняє втрату зору (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

Якщо материнська токсоплазменна інфекція сталася до 18 тижнів вагітності, лікування спіраміцином слід починати негайно, до амніоцентезу після 18 тижнів вагітності. Найпоширенішим режимом дозування є 1 г спіраміцину перорально тричі на добу. Чим раніше після первинної материнської інфекції розпочнеться лікування спіраміцином, тим ефективнішим воно буде щодо зниження ризику плодової інфекції. Тим не менше, немає доказів того, що пренатальне лікування може значно знизити ризик клінічних проявів (скориговане співвідношення шансів, 1,11; 95% ДІ, 0,61–2,02)⁹⁴. Варто відмітити, що, хоча збільшення віку вагітності на час сероконверсії було пов'язане зі зниженням ризику ураження головного мозку, це не вплинуло на частоту ураження очей⁹⁴. Нещодавно у випадковісному контрольованому дослідженні в контексті запобігання вертикальній передачі було порівняно поєднання піриметаміну (50 мг/добу, перорально) плюс сульфадіазину (1 г тричі на добу перорально) плюс фолієвої кислоти (50 мг на тиждень) зі спіраміцином (1 г тричі на добу перорально). Встановлено, що частота передачі в групі поєднання піриметамін + сульфадіазин + фолієва кислота становила 18,5% проти 30% в групі спіраміцину. Частота мозкових аномалій становила 0/73 в групі поєднання проти 6/70 (8,5%) в групі спіраміцину. Крім того, виявилось тритижневе вікно можливості початку лікування після сероконверсії у матері.

У двох жінок з групи піриметамін + сульфадіазин виникли виразні висипання, що потребували госпіталізації⁹⁵. Оскільки сульфадіазин може спричиняти гемолітичний криз у осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (G6PDH), перед початком лікування слід розглянути проведення тесту на G6PDH.

Після 18 тижнів вагітності все ж варто провести амніоцентез у випадку відомої материнської інфекції для підтвердження або виключення плодової інфекції. Це пов'язано з тим, що якщо плодова інфекція підтвердиться, схема лікування буде змінена на спіраміцин лише протягом 1 тижня (таблетка 1 г тричі на добу), а потім піриметамін (50 мг один раз на добу) плюс сульфадіазин (1 г тричі на добу) плюс фолієва кислота (50 мг на тиждень) впродовж усієї вагітності та лікування немовля протягом 1 року^{88,89}. Якщо плодова інфекція плода не підтвердиться, лікування спіраміцином (таблетка 1 г перорально три рази на добу) слід продовжувати до кінця вагітності.

Післяпологове лікування новонароджених із симптомним вродженим токсоплазмозом складається з прийому піриметаміну, сульфадіазину та фолієвої кислоти протягом 1 року⁶⁰.

Слід пам'ятати, що існує ризик негативного амніоцентезу з хибнонегативним результатом, тому послідовне спостереження за плодом за допомогою ультразвуку показано незалежно від результатів тесту. Ультразвук може визначити наступні ознаки, ймовірні для вродженої токсоплазми: мікроцефалія, гідроцефалія, вентрикуломегалія, церебральні кальцифікації, внутрішньочерепна кровотеча, гепатоспленомегалія, ЗРП, водянка, полуда та водочерев'я. Якщо ультразвукове дослідження мозку є нормальним, слід враховувати можливість проведення плодової МРТ, оскільки вона має більшу чутливість щодо виявлення незначних аномалій мозку. Якщо ультразвукове дослідження плода є нормальним, особливо, якщо МРТ плода також є нормальним, ризик значних неонатальних наслідків є низьким, але батькам мають бути надані пояснення, що навіть в цій ситуації є залишковий ризик (приблизно 30%) значних наслідків, особливо для очей⁷¹⁻⁷³.

ПАРВОВІРУС ЛЮДИНИ В19

Парвовірус В19 - це одноланцюговий ДНК-вірус без оболонки з сімейства Parvoviridae і єдиний член сімейства, що може викликати захворювання людини. Відоме також як п'яте захворювання, воно є настільки поширеною дитячою вірусною інфекцією, що близько 60-75% вагітних мають імунітет^{96,97}. У інфікованих дітей спостерігаються лихоманка та характерне висипання на обличчі, що відоме як «синдром ляпасу по щоці». Часто протікає у вигляді епідемій в школах, особливо наприкінці зими та навесні. Поширюється респіраторними крапельками від інфікованих людей, при переливанні крові чи препаратів крові або трансплацентарно⁹⁸. Частота гострої інфекції парвовірусу В19 під час вагітності становить 1-2%⁹⁷. Випадки часто безсимптомні, хоча після інкубаційного періоду можуть мати місце продромальні симптоми. В деяких випадках через 7 днів після продрому спостерігаються більш виразні симптоми висипань (erythema infectiosum) та артралгія. Інкубаційний період становить 4-14 днів після контакту; жінки залишаються заразними протягом 3-10 днів після контакту або до появи висипань. Найбільш поширеним приводом для тестування на парвовірус В19 під час

вагітності є повідомлення про недавній контакт; також приводом може стати випадкове виявлення під час ультразвукового дослідження, як правило, водянки плода (Рисунок 6). В Таблиці S5 перераховані відомі ультразвукові аномалії у плодів, інфікованих парвовірусом В19⁹⁹⁻¹⁰².

Коли мати контактує з інфекцією, ризик вертикальної передачі плоду становить від 25% до 32%^{103,104}. Основним рецептором парвовірусу В19 є глобозид, антиген Р-групи крові, що міститься в основному в еритроїдних попередниках¹⁰⁵, а також в інших тканинах, включно з міокардом та плацентою в першому триместрі¹⁰⁶. Парвовірус В19 викликає анемію плода, пригнічуючи еритропоез, тим самим призводячи до апластичного кризу. У здорових дорослих цей криз переноситься добре з мінімальною анемією. Проте, порівняно з дорослими, плід має більшу відносну потребу в еритроцитах і більшу масу еритроцитів та пов'язаний з цим швидкий оборот клітин. Це робить плід особливо вразливим до будь-яких порушень еритропоезу, і виразна анемія може бути наслідком зараження парвовірусом В19. У плода вірус вражає головним чином кістковий мозок, але він може вражати також ділянки екстрамедулярного кровотворення, такі як печінка або селезінка. Анемія плода, а також супутні гепатити, гіпоальбумінемія та міокардит можуть призводити до серцевої недостатності та подальшої водянки плода¹⁰⁷. Для лікування водянки плода, викликаної парвовірусом В19, може використовуватись внутрішньоутробне переливання еритроцитів.

Рекомендація

- Враховуючи ймовірність віддалених неврологічних наслідків парвовірусної інфекції, варто використовувати візуальні методи дослідження головного мозку у плодів з водянкою або тяжкою анемією (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Якщо плід інфікований, немає доказів того, що парвовірус є тератогенним, але, як було сказано вище, це може призвести до анемії плода. Ризик розвитку водянки плода є низьким (4-13%), але, якщо вона виникає, вона несе 50% ризик внутрішньоутробної загибелі плода^{99,104,108}. Водянка виникає в середньому через 3 тижні після первинної материнської інфекції, а в 95% випадків розвивається до 8-го тижня після материнської інфекції¹⁰⁸. Є повідомлення про спонтанне зникнення від 1 до 7 тижнів після встановлення діагнозу¹⁰⁹. Варто зазначити, що є повідомлення про тромбоцитопенію у понад 95% плодів з водянкою після переливання крові з частотою тяжкої тромбоцитопенії (<50x10⁹ тромбоцитів/л) до 46%^{99,110,111}. Це слід враховувати при проведенні кордоцентезу або внутрішньоутробного переливання. Є повідомлення про випадки печінкової недостатності новонароджених¹¹²⁻¹¹⁴, міокардиту¹¹⁵⁻¹¹⁷, трансфузійно-залежної анемії^{118,119} та аномалій ЦНС^{112,114,115}. Загальна думка полягає в тому, що сам по собі парвовірус В19, за відсутності водянки або значної анемії плода, не викликає віддаленої неврологічної інвалідності, але тяжка анемія та водянка плода можуть бути незалежними чинниками ризику віддалених неврологічних наслідків^{101,110,120}. Тому фахівці з медицини плода мають враховувати візуальні методи дослідження головного мозку плодів або новонароджених, що мали водянку або тяжку анемію.

Крім того, міокардит, спричинений парвовірусом B19, може призвести до тяжкої дилатаційної кардіоміопатії^{112,115,116} і навіть може потребувати проведення трансплантації серця¹²¹.

Діагностика материнської парвовірус B19 інфекції

Рекомендації

- Вагітних жінок, які мали контакт з інфікованою особою, які мають підозрілі висипання або плід з водянкою, слід обстежити на специфічні до парвовірусу B19 IgM та IgG антитіла (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Оскільки IgM може бути хибнонегативним, особливо у безсимптомних пацієнтів, то IgM-негативний результат у жінки з сильною підозрою на парвовірус B19 інфекцію слід доповнити молекулярними методами (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Вагітних жінок, які мають висипання, що свідчать про ймовірну парвовірус B19 інфекцію, або які мали контакт з інфікованою особою, слід обстежити на специфічні до парвовірусу B19 IgM та IgG антитіла^{122,123} (Рисунок S1). Якщо серологія є позитивною (як IgM, так і IgG), корисно, якщо можна, перевірити інший зразок сироватки крові до передбачуваної інфекції (наприклад, із попереднього зразка крові під час вагітності); якщо цей тест негативний, може бути підтверджено діагноз та встановлено час зараження. Жінок з позитивним IgM, незалежно від статусу IgG, слід спостерігати щодо можливої плодової інфекції. Негативний IgM з позитивним IgG вказує на попередній контакт та імунітет, і ці жінки не мають ризику трансплацентарної передачі. Ті, у кого IgM та IgG негативні, є вразливими, і серологічні дослідження слід повторити через 4 тижні. Якщо повторне тестування показує позитивний IgM або IgG, ці вагітності слід спостерігати щодо можливої плодової інфекції. Існують повідомлення про високу (20-40%) частоту хибнонегативних результатів IgM, особливо на ранніх безсимптомних стадіях, коли вірусне навантаження є великим і вірусні частинки утворюють комплекси зі специфічними для парвовірусу B19 антитілами¹²⁴. Клінічні наслідки покладання лише на IgM полягають у тому, що деяким плодам з водянкою при хибнонегативних IgM може бути з запізненням проведено внутрішньоутробне переливання крові або

не проведене взагалі. Тому у випадку сильної підозри на парвовірус B19 інфекцію з негативними результатами IgM оцінку слід доповнити методами виявлення ДНК, такими як ПЛР, визначенням авідності IgG¹²⁴ або амніоцентезом для виявлення вірусної ДНК¹¹⁰.

Діагностика плодової парвовірус B19 інфекції

Рекомендація

- Попри те, що вірусну ДНК можна виявити в оплоднєвій рідині та крові інфікованих плодів, інвазивне тестування не є показаним, за винятком випадків, коли кордоцентез у будь-якому разі буде проводитися при тяжкій анемії плода (**ДОБРА ПРАКТИКА**). Плодова інфекція може бути виявлена лише за допомогою інвазивного тестування, як правило, амніоцентезу та, інколи, кордоцентезу для отримання крові плода. Оплоднева рідина або кров плода можуть бути досліджені на наявність парвовірусної ДНК за допомогою ПЛР. Як повідомляється, якісний ПЛР-аналіз має чутливість до 100%¹²². Проте, як правило, інвазивне тестування не показано, якщо не виявлено тяжкої анемії плода за допомогою ультразвуку¹²⁵⁻¹²⁷, враховуючи ймовірність співіснуючої тромбоцитопенії^{99,110,111}.

Тактика при материнській та плодовій парвовірус B19 інфекції

Рекомендації

- Періодичне ультразвукове спостереження має починатись через 4 тижні після зараження або сероконверсії і проводиться кожні 1-2 тижні після цього до 12 тижнів після зараження (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).
- Періодичне ультразвукове обстеження з метою пошуку ознак водочерев'я, кардіомегалії, водянки плода та підвищеної СМА-ПСШ, слід проводити кожні 1-2 тижні протягом 8-12 тижнів після контакту (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Оцінку доплера СМА не слід проводити під час або безпосередньо після періоду активності плода (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Забір крові плода з підготовкою до внутрішньоутробного переливання крові показаний

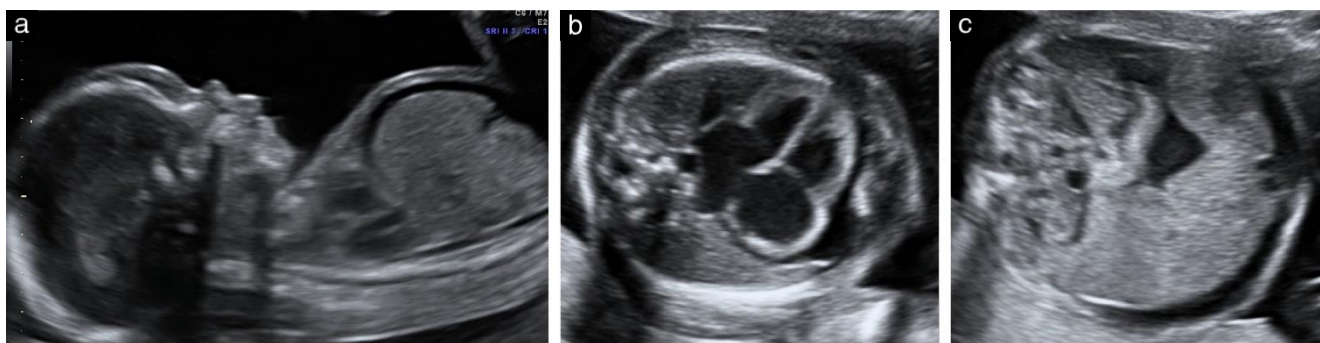


Рисунок 6 Типові водянкові ультразвукові знахідки у плодів із вродженим парвовірусом B19: набряк шкіри та водочерев'я (а); кардіомегалія, перикардіальний випіт, набряк шкіри (b) та водочерев'я (с).

при СМА-ПСШ > 1,5 МоМ або при наявності водочерев'я чи водянки плода (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: В**).

- Щодо прогнозу, батьки мають бути поінформовані, що ризик перинатальної смерті становить близько 30% для інфікованих плодів з водянкою проти 6% для плодів без водянки. Віддалені наслідки для плодів, що вижили, як правило, добрі, з 10% ризиком аномалій неврологічного розвитку у плодів з водянкою (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Наявність водянки плода у випадку парвовірус В19 інфекції є чіткою ознакою плодової анемії. Приблизно в третині цих випадків водянка плода зникає спонтанно¹⁰⁹. Альтернативним методом, що зазвичай використовується для діагностики помірної або тяжкої анемії плода, є вимірювання пікової систолічної швидкості (ПСШ) в середній мозковій артерії (СМА); було показано, що СМА-ПСШ > 1,5 кратних медіані (МоМ) може передбачити тяжку анемію плода при підтвердженій парвовірус В19 інфекції з чутливістю 94% та специфічністю 93%¹²⁸. Періодичне ультразвукове дослідження з метою пошуку ознак водочерев'я, кардіомегалії, водянки плода або підвищеної СМА-ПСШ, має починатись через 4 тижні після материнського контакту/зараження та проводитись кожні 1-2 тижні протягом 8-12 тижнів після контакту/зараження. Якщо виявлена тяжка анемія плода, може бути проведений кордоцентез для підтвердження плодової інфекції шляхом ПЛР-аналізу його крові, як описано вище.

За відсутності ультразвукових свідчень щодо наслідків для плода через 8-12 тижнів після контакту несприятливі наслідки, пов'язані з парвовірус В19 інфекцією, є малоімовірними^{99,123}. В той час, як ультразвукове спостереження зосереджується на анемії плода та водянці, загибель плода може настати без ознак водянки плода^{126,129}.

В першій великій серії досліджень даних СМА-ПСШ для передбачення помірної або тяжкої анемії плода повідомлялось про надзвичайно високу чутливість та специфічність, як у випадку алоїмунізації (100% та 88% відповідно)¹³⁰, так і у випадку парвовірусної інфекції (94% та 93% відповідно)¹²⁸. В подальшому в декількох публікаціях було повідомлено подібні дані^{131,132}, а в мета-аналізі 2019 року повідомлялось про чутливість 79% та специфічність 73% для передбачення помірної/тяжкої анемії плода (будь-якого походження) при використанні 1,5 МоМ як граничного значення для СМА-ПСШ¹³³.

СМА-ПСШ легко вимірюється, якщо кут між ультразвуковим пучком та напрямом кровоплину близький до 0°, тим самим підтримуючи точність вимірювання швидкості. Проте, вимірювання СМА-ПСШ не виявляє всіх випадків анемії плода: вона може не змінюватись у випадках легкої анемії; вона може не підвищуватись далі у випадках тяжкої анемії, при якій концентрація гемоглобіну падає нижче 3 г/дл; а кількість хибнопозитивних результатів збільшується після 35 тижнів вагітності¹³⁴.

Рисунок S2 зображує кроки, необхідні для оцінки доплера СМА, аби забезпечити якомога нижчу варіабельність у того самого дослідника чи між різними дослідниками¹³⁴. Дослідник має знати можливі пастки, включно з нормальними варіантами СМА, такими як подвійна СМА та колатералі СМА (лентікулостріальні

артерії). Дані доплера слід отримувати за відсутності дихання плода та його рухів, і не безпосередньо після періоду руху/активності плода. В пізньому терміні вагітності на вимірювання доплера СМА також можуть впливати прискорення або уповільнення серцебиття плода чи скорочення матки^{134,135}.

Забір крові плода показаний при СМА-ПСШ > 1,5 МоМ або при водочерев'ї чи водянці плода. Якщо анемія плода підтверджується тестуванням його крові, може бути показано внутрішньоутробне переливання крові^{120,136-138}. Це знижує ризик внутрішньоутробної загибелі плода (співвідношення шансів, 0,14; 95% ДІ, 0,02-0,96)¹³⁹. Переливання крові плоду може повернути гемоглобін плода до нормального рівня, тим самим сприяючи зникненню серцевої недостатності та водянки. Крім того, переливають зрілі еритроцити, які є менш чутливими до впливу парвовірусу, і тому, ймовірно, зберігаються протягом нормального періоду напіввиведення еритроцитів 120 днів. Мета-аналіз спостережних досліджень показав, що внутрішньоутробне переливання крові призводило до зникнення водянки у 55% уражених плодів, тоді як про зникнення анемії при подальших ультразвукових дослідженнях повідомлялось у всіх плодів без водянки¹⁴⁰. Нарешті, перелита кров, якщо отримана від донора, серопозитивного щодо парвовірусного IgG, може надати плоду деякого пасивного імунітету.

Поширене місце для переливання – місце входження пуповини в плаценту; інші варіанти включають внутрішньопечінкову ділянку пупкової вени або шлуночки серця. Плодам без водянки зазвичай потрібно лише одне переливання, тоді як 36% плодів з водянкою потребують два чи більше переливань¹⁴⁰. Ризик загибелі плода залежить від наявності водянки (29% у плодів з водянкою проти 5,5% у плодів без водянки) та віку вагітності на час переливання (найвищий ризик до 20 тижнів)¹⁴⁰. В пізніх термінах вагітності ліпше може бути завчасне розродження та переливання крові новонародженому. Водянка плода зазвичай зникає протягом 6 тижнів після внутрішньоутробного переливання крові^{136,137}. Водочерев'я може зберігатись протягом декількох тижнів; це не має розглядатись як невдача лікування. Інші вроджені інфекції, що можуть викликати анемію плода, включають CMV, сифіліс та токсоплазмоз. Проте, в цих випадках анемія, як правило, є недостатньо тяжкою, аби спричинити водянку плода.

В цілому ризик перинатальної смерті становить 30% для плодів, що мають водянку, проти 6% для плодів без водянки. Дані щодо віддалених наслідків інфікованих плодів є обмеженими, але здається, що ризик аномального неврологічного розвитку є низьким (приблизно 10%) для плодів з водянкою та незначним для плодів без неї^{120,140}.

ЧЕРВОНА ВИСИПКА (RUBELLA)

Широке впровадження імунізації проти червоної висипки призвело до ліквідації червоної висипки та синдрому вродженої червоної висипки у 2015 році в Регіоні (Світова Організація Здоров'я [CO3], the World Health Organization [WHO]) Америки, і 33 з 53 (62%) країн Європейського Регіону також їх знизили. Поширення вакцинації продовжується по всьому світу,

і до грудня 2016 року вакцину використовували 152 з 194 (78%) країн світу¹⁴¹. В Об'єднаному Королівстві нещодавно скасовано тестування імунітету на червону висипку під час візиту для постановки на облік з вагітністю, оскільки ризик зараження червоною висипкою під час вагітності зараз настільки низький; програма щеплення призвела до високого рівня колективного імунітету в громаді (98-99% жінок дитородного віку мають імунітет)¹²³.

Інкубаційний період при червоній висипці становить 14-21 день, особи є заразними від 7 днів перед появою висипань до 10 днів після неї. У дорослих, включаючи вагітних, червона висипка, як правило, має легкий перебіг; вона може протікати безсимптомно або проявлятися легким загальним нездужанням, головним болем, симптомами застуди та лімфаденопатією. За цим зазвичай слідує висипання, які є дифузними, дрібними та макулопапульозними.

На відміну від більшості вірусних інфекцій під час вагітності ризик плодової інфекції зменшується зі збільшенням віку вагітності на час материнської інфекції; він становить близько 90% до 12 тижнів вагітності, 55% - від 12 до 16 тижнів і 45% - після 16 тижнів. Проте, як і для інших вірусних інфекцій, ризик ураження інфікованого плода (тобто ризик розвитку вроджених дефектів) є найбільшим, коли зараження відбувається раніше під час вагітності: він становить 97% при зараженні до 12 тижня і 20% від 12 до 16 тижнів, тоді як зараження від 16 до 20 тижнів пов'язане лише з мінімальним ризиком глухоти^{123,142-144}. Ризик ураження плода внаслідок первинної материнської інфекції після 20 тижнів вагітності є дуже малим. Є повідомлення про реінфекцію, але ризик для плода в цій ситуації є невеликим (<5%)¹⁴⁵.

Діагностика материнської червоної висипки

Рекомендація

- Лікарі мають усвідомлювати високу (15-50%) частоту хибнопозитивних результатів IgM червоної висипки та тлумачити результати в клінічному контексті (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С).

Материнська інфекція червоної висипки виявляється шляхом тестування на рівень IgM та IgG у сироватці крові. Специфічний для червоної висипки IgG зазвичай має місце протягом тижня після появи висипань. Рівень IgM рано зростає, але аналіз на IgM має 15-50% частоту хибнопозитивних результатів¹⁴⁶, що може бути обумовлено перехресною реактивністю з іншими вірусами, тривалою стійкістю після вакцинації або навіть наявністю аутоантитіл^{147,148}. Тому діагностика гострої інфекції червоної висипки не має спиратись лише на позитивний тест IgM, але також має враховувати історію відповідного контакту, розвиток висипань, історію вакцинації та результати попереднього тестування на червону висипку¹⁴⁶. Подібно до інших вірусних тестів, авідність IgG при червоній висипці може допомогти визначити час зараження; висока авідність зазвичай вказує на інфікування, яке відбулося більш ніж 3 місяці тому¹⁴⁹⁻¹⁵¹, тоді як антитіла низької авідності зазвичай пов'язані з інфікуванням протягом останніх 3 місяців.

Діагностика плодової червоної висипки

Рекомендації

- Якщо первинна інфекція виникає до 12 тижнів вагітності, враховуючи ризик плодової інфекції та ризик розвитку в інфікованого плода тяжких аномалій, може бути розглянуто переривання вагітності навіть без інвазивного тестування (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Амніоцентез, проведений впродовж 6 тижнів від первинної материнської інфекції, має ризик бути хибнонегативним; отже, негативний результат за цих обставин може виправдати подальше повторне інвазивне тестування (КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D).

Вроджена червона висипка може мати серйозні наслідки для плода. Синдром вродженої червоної висипки включає втрату слуху, порушення здатності до навчання, вади серця та вади очей. Як вже згадувалося раніше, ризик аномалій у плода є найбільшим, коли зараження відбувається до 16 тижнів вагітності. Плід також може мати ЗРП, гепатомегалію, спленомегалію, жовтяницю, тромбоцитопенічну пурпуру, анемію та висипання. Деякі наслідки можуть виникати пізно після народження; до них відносяться пізня глухота, вади очей, затримка неврологічного розвитку та ендокринопатії.

Плодова інфекція може бути підтверджена амніоцентезом. Зазвичай він відтерміновується до 18-20 тижнів вагітності, коли сечовиділення плода є достатнім. Якщо первинна інфекція виникає до 12 тижнів вагітності, враховуючи ризик плодової інфекції та ризик розвитку в інфікованого плода тяжких аномалій, може бути розглянуто переривання вагітності, якщо прийнятне, навіть без інвазивного тестування. Відповідно, зазвичай проводять інвазивне тестування при первинній материнській інфекції, що виникає між 12 та 16 тижнем вагітності, ризик зараження плода після цього є невеликим.

Вірусна нуклеїнова кислота може бути виявлена в оплоднєвій рідині за допомогою ПЛР; цей тест має високу чутливість і специфічність. Амніоцентез, проведений протягом 6 тижнів від первинної материнської інфекції, має ризик бути хибнонегативним¹⁵², тому негативний результат за цих обставин може виправдати повторне інвазивне тестування пізніше.

ВІРУС ВІТРЯНОЇ ВІСПИ (VARICELLA-ZOSTER ВІРУС [VZV])

VZV - це ДНК-вірус сімейства герпесвірусів, який є дуже контагіозним. Він передається дихальними крапельками та прямим особистим контактом з рідиною везикул чи опосередковано через фоміти (фізичні об'єкти-переносники). Понад 90% вагітних жінок вже мають імунітет до VZV, оскільки раніше перенесли інфекцію, як правило, в дитячому віці. Це означає, що первинна інфекція під час вагітності виникає лише в 3 з 1000 вагітностей¹²³. Varicella (вітряна віспа, або ж гвіздкі) має характерні висипання, які спочатку є макулопапульозними, а потім стають везикулярними; згодом везикули покриваються кіркою, а потім повністю загоюються. Висипання зазвичай супроводжуються лихоманкою і нездужанням. Інкубаційний період становить 7-21 день, але пацієнти є заразними за 48 год до появи

висипань і до часу, доки везикули не покриються кіркою¹⁵³. Материнська VZV інфекція під час вагітності може бути серйозною, зі значною захворюваністю, включно з варицельною пневмонією та, потенційно, смертю матері. Вона також пов'язана з ризиком перинатальної смертності та захворюваності.

Діагностика материнської VZV інфекції

Рекомендації

- Вагітних жінок, що не мають імунітету, слід вважати такими, що мають високий ризик зараження VZV при значному контакті (віч-на-віч протягом 5 хв або в одній кімнаті впродовж 15 хв і більше) з інфекційним пацієнтом (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D**).
- Для консультування - ризик розвитку синдрому вродженої вітряної віспи становить 0,5%, якщо материнська інфекція мала місце в перші 13 тижнів вагітності, та 2% для інфекції між 13 та 20 тижнями. Ризик синдрому вродженої вітряної віспи після того є мінімальним; проте, існує 25% ризик виникнення клінічної вітряної віспи новонароджених при зараженні після 36 тижнів (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D**).
- Вагітних жінок, у яких розвивається herpes zoster (оперізуючий герпес, викликаний тим самим вірусом) під час вагітності, слід запевнити, що це не пов'язане з плодовою або перинатальною шкодою (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D**).

Діагноз VZV ґрунтується на клінічних виявах вітряної віспи у вигляді класичних везикулярних висипань зі свербінням, тому лабораторне дослідження зазвичай не потрібно. Тестування серології матері на VZV при вагітності зазвичай проводиться після контакту з відомим випадком вітряної віспи. Ризик зараження пов'язаний зі значним контактом (віч-на-віч протягом 5 хв або в одній кімнаті впродовж 15 хв і більше), проте, якщо жінка раніше мала вітряну віспу, її можна вважати такою, що має імунітет (оскільки висипання настільки характерні), і серологічне тестування не є суттєвим. Якщо вона не має такої історії, тестування на VZV IgG може продемонструвати імунітет або навпаки; у великій частки жінок, які не мають відомої історії захворювання на вітряну віспу, при тестуванні виявлять наявність імунітету. Є можливість перевірити зразок крові, отриманий при постановці на облік, який часто зберігається в вірусологічній лабораторії до кінця вагітності.

У разі вродженої VZV інфекції є ризик розвитку синдрому вітряної віспи плода. Це відбувається не під час первинної плодової інфекції, а під час повторної активації вірусу in utero на пізнішій стадії. Попри досить малу абсолютну кількість випадків, ризик розвитку синдрому вітряної віспи плода може становити близько 0,5% при материнській інфекції до 13 тижня та 2% при зараженні між 13 та 20 тижнями^{154,155}. Схоже, що ризик невиношування не є підвищеним, якщо вітряна віспа виникає в першому триместрі. Якщо материнська інфекція виникає між 20 та 36 тижнями вагітності, здається, жодного ризику синдрому вітряної віспи плода не існує. Материнська інфекція після 36 тижнів пов'язана з 50% частотою плодової інфекції та 25% частотою клінічної вітряної віспи у новонароджених.

Herpes zoster у матері (оперізуючий герпес, викликаний тим самим вірусом) не несе якогось ризику для плода¹⁵⁴.

Діагностика плодової VZV інфекції

Синдром вітряної віспи плода може включати будь-яку з наступних ознак: багатоводдя (через зменшення рухів або атрезії травного тракту), дефекти кінцівок та дерматомні рубці на шкірі (через оперізуючий герпес плода), кальцифікація м'яких тканин та пошкодження очей та ЦНС¹⁵⁶⁻¹⁶⁰. Неврологічні дефекти включають атрофію кори, мікроцефалію, парез кінцівок, атрофію спинного мозку, енцефаліт, судоми та синдром Horner'a (Горнера). Приблизно половина плодів/немовлят матимуть ураження очей у вигляді мікрофтальмії, хоріоретиніту, полуди або атрофії зорового нерва (Рисунок S3), приблизно в половині випадків мають місце дефекти кінцівок. Під час ультразвукового дослідження може бути виявлено ЗРП, і може мати місце затримка розвитку¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

Плодова інфекція може бути підтверджена амніоцентезом; для виявлення ДНК VZV може бути використано ПЛР. Як завжди, виявлення плодової інфекції (тобто, підтвердженої позитивним ПЛР-аналізом після амніоцентезу) не підтверджує ураження плода синдромом вітряної віспи. В одному дослідженні¹⁶¹ дев'яти жінок, що перенесли первинну VZV інфекцію до 24 тижнів вагітності та мали в подальшому амніоцентез з позитивними результатами щодо вірусу, було встановлено, що в той час, як чотири жінки мали уражених плодів, п'ятеро дітей, вочевидь, не були уражені. Варто також зазначити, що негативний результат після амніоцентезу повністю не виключає можливості розвитку синдрому вітряної віспи плода.

Тактика при материнській та плодовій VZV інфекції

Рекомендації

- Після материнської інфекції в перші 20 тижнів вагітності має проводитись періодичне ультразвукове обстеження, починаючи з 5 тижнів після первинної інфекції або з 16 тижнів вагітності, залежно від того, що буде скоріше (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Після контакту з VZV вагітним жінкам, які не мають імунітету, слід запропонувати введення varicella zoster імуноглобуліну (VZIG) протягом 10 днів після контакту. Також можна розглянути пероральний ацикловір як постконтактну профілактику від 7 днів після контакту (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D**).
- При появі висипань слід протягом 24 годин запропонувати вагітним жінкам, які страждають на вітряну віспу, пероральний ацикловір (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: C**).
- Можливість переривання вагітності слід розглядати у випадку пренатальної діагностики синдрому вітряної віспи плода після материнської інфекції протягом перших 20 тижнів вагітності (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Ультразвукові ознаки, характерні для синдрому вітряної віспи, включають мікроцефалію, гідроцефалію, дефекти кінцівок, ЗРП та кальцифікацію м'яких тканин¹⁶¹. У переважній більшості плодів, у яких розвинувся синдром вітряної віспи, такі

аномалії можуть бути виявлені через 5 тижнів після первинної материнської інфекції¹⁶². Це свідчить про те, що періодичне ультразвукове дослідження слід починати через 5 тижнів після первинної материнської інфекції або з 16 тижня вагітності, залежно від того, що буде скоріше.

VZIG та/або ацикловір давали матері, намагаючись знизити ризик або тяжкість синдрому вітряної віспи плода, хоча немає переконливих доказів їх користі^{163,164}. VZIG слід починати до 10 днів після контакту, а пероральний ацикловір - через 7 днів після контакту. Пероральний ацикловір видається безпечним¹⁶⁵. Його також слід запропонувати, якщо з'явилися ураження матері¹⁶⁶, і, як було показано, це зменшує як тривалість утворення нових уражень, так і загальну кількість нових уражень, а також поліпшує загальні симптоми, якщо лікування почалося протягом 24 годин після появи висипань¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Якщо материнську VZV інфекцію підтверджено до 20 тижнів вагітності, а згодом під час ультразвукового дослідження виявляється синдром вітряної віспи плода, ймовірність тяжких уражень дитини є високою; в цій ситуації слід розглянути переривання вагітності, де це доречно. Коли під час експертного ультразвукового дослідження фахівцем з медицини плода не підтверджено наявності явних аномалій плода, ризик наслідків для новонародженого є дуже малим.

ZIKA ВІРУС (ZIKV)

ZIKV - це флавівірус, який зазвичай передається комарами *Aedes*, але він також може передаватися від людини до людини при статевому контакті¹⁷⁰⁻¹⁷². Безпечна та ефективна вакцина проти ZIKV, ймовірно, буде недоступна протягом декількох років. Під час епідемії 2015-2016 рр. СОЗ радила, аби вагітні жінки уникали подорожей до уражених ZIKV районів, а також, аби чоловіки та жінки, що повертаються з цих районів, мали безпечні статеві контакти або утримувались від них протягом 6 місяців після повернення, незалежно від того, чи мають вони симптоми¹⁷³. На тепер захворювання вважається ендемічним, і подорожі до країн, де вірус все ще присутній, є дозволеними з деякими обмеженнями¹⁷⁴.

Діагностика материнської ZIKV інфекції

Рекомендації

- Вагітних жінок слід регулярно розпитувати про їхню історію подорожей (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Вагітні жінки з підозрілими симптомами та історією недавніх поїздок в зону високого або помірного ризику ZIKV або статевого контакту з людиною, що повернулася з ураженої зони, мають бути обстежені щодо ZIKV (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Основним тестом на ZIKV інфекцію є зворотна транскрипція в режимі реального часу-ПЛР (rRT-PCR) сироватки та сечі (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

До 80% людей, інфікованих ZIKV, можуть мати мінімальні симптоми або не мати їх взагалі^{175,176}. У 20%, що мають симптоми, це, як правило, легке захворювання, яке минає само по собі, з незначною лихоманкою, шкірними висипаннями, кон'юнктивітом, болем у м'язах та суглобах, нездужанням та головним

болем. ZIKV також пов'язаний з розвитком синдрому Guillain Barre¹⁷⁷. Здається, ZIKV не впливає на вагітних жінок якимось інакше, ніж на загальну популяцію^{173,178}. Вважається, що період інкубації становить від 3 до 12 днів¹⁷⁹. Будь-яку вагітну жінку, що має ці симптоми, та історію недавніх поїздок в зону високого або помірного ризику ZIKV чи історію статевого контакту з людиною, що повернулася з ураженої зони, має бути обстежена щодо ZIKV. Вагітних жінок слід регулярно розпитувати про їхню історію подорожей.

Основним тестом на ZIKV інфекцію є rRT-PCR сироватки та сечі. Тестування на антитіла можна проводити один раз, коли з моменту появи симптомів пройшло більше тижня. Серологічні тести на ZIKV схильні до хибнопозитивних результатів через перехресну реактивність від інших флавівірусів, таких як dengue (який передається тим самим чином, та з яким контактують багато людей, які контактують з ZIKV). Для тих, хто має негативні результати, перш ніж ZIKV інфекція може бути напевно виключена, повторне тестування може бути рекомендоване через кілька тижнів після останнього можливого контакту¹⁸⁰.

Діагностика плодової ZIKV інфекції

Рекомендації

- Базове ультразвукове дослідження плода має бути проведене після потенційного контакту матері з ZIKV з наступним направленням до спеціаліста з медицини плода в разі виявлення ознак (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Якщо базове ультразвукове дослідження є нормальним, можна запропонувати повторне дослідження в третьому триместрі (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Плоди з нормальним обводом голови (НС) у матерів із висипаннями в третьому триместрі все ще можуть мати вторинні аномалії головного мозку, і їх слід обстежувати до кінця вагітності та після народження (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).
- Слід повідомляти вагітним жінкам із ZIKV інфекцією, що ризик вроджених вад є вищим при ранній інфекції і може не залежати від наявності або відсутності материнських симптомів (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: С**).

Базове ультразвукове дослідження плода має бути проведене після потенційного контакту матері з ZIKV з наступним направленням до спеціаліста з медицини плода в разі виявлення ознак¹⁸¹⁻¹⁸³. У жінок з негативним тестуванням на ZIKV, але такими аномаліями плода при ультразвуковому дослідженні, як мікроцефалія та внутрішньомозкові кальцифікації, слід враховувати ймовірність інших вроджених інфекцій, включно з CMV, токсоплазмозом та червоною висипкою, що можуть мати подібні ознаки. Потенційно контактним вагітним жінкам без повідомлених симптомів слід пройти ультразвукове обстеження для оцінки росту плода та його анатомії. Якщо вони не є нормальними, рекомендується направлення на огляд фахівця з медицини плода. Якщо базове ультразвукове дослідження є нормальним, повторне дослідження можна порадити вже у третьому триместрі.

Жодних серологічних тестувань в цих випадках не рекомендується¹⁸¹.

Систематичний огляд 72 досліджень показав, що на тепер є достатньо доказів для підтвердження ZIKV як причини вроджених аномалій мозку¹⁷⁷. Вроджена ZIKV інфекція може призводити до мікроцефалії, а також до краніофасіальної диспропорції, специфічних аномалій мозку та неврологічних симптомів (Таблиця S6)^{182,184-190}. Останнім часом для опису спектру аномалій, пов'язаних із інфекцією ZIKV у матері під час вагітності, використовується термін «вроджений Zika синдром» (CZS)^{182,184-191}. У немовлят із підтвердженою ZIKV інфекцією, народжених зі звичайним обводом голівки, все ще можуть бути суттєві аномалії головного мозку^{192,193}. Ці знання мають важливе значення для консультування та скринінгу новонароджених.

Ризик виникнення CZS після зараження під час вагітності та його зв'язок з віком вагітності на час зараження залишаються незрозумілими. В одному ретроспективному дослідженні оцінено ризик виникнення мікроцефалії, пов'язаної з ZIKV, як 95 на 10 000 жінок, інфікованих в першому триместрі (порівняно з фоновою частотою двох випадків мікроцефалії на 10 000 новонароджених); проте, цей висновок ґрунтувався лише на восьми випадках¹⁹⁴. Проспективне когортне дослідження з короткочасним спостереженням вагітності в результаті недавнього спалаху в Бразилії показало, що серед живонароджених немовлят від жінок, інфікованих ZIKV, 55%, інфікованих у першому триместрі, мали несприятливі наслідки, 52%, якщо - в другому триместрі та 29%, якщо в третьому триместрі¹⁸⁴. Попередній аналіз даних з Реєстру Zika Вагітностей США показав, що серед 442 завершених вагітностей з лабораторними доказами можливої недавньої ZIKV інфекції 6% плодів або немовлят мали вроджені аномалії, пов'язані з ZIKV. Цей показник коливався від 11% для інфекції першого триместру або в період навколо зачаття до 0% при контакті виключно в другому або третьому триместрах. Цікаво, що частота вроджених аномалій була дуже схожа у симптомних (6%; 95% ДІ, 3-11%) та безсимптомних (6%; 95% ДІ, 4-9%) жінок¹⁹⁵. Порівняна частота в 5% серед симптомних матерів та 4% серед безсимптомних була в подальшому повідомлена в більш масштабному дослідженні, проведеному на території США¹⁹⁶. У великому когортному дослідженні, в якому спостерігали 301 вагітну жінку з Французької Гайани з лабораторно доведеною ZIKV інфекцією, ураження ЦНС плода частіше зустрічалося в інфікованій групі, ніж у контрольній (9,0% проти 4,3%; RR, 2,11 (95% ДІ, 1,18-4,13))¹⁹⁷; в подальшій роботі автори встановили, що у випадках відомої материнської ZIKV інфекції приблизно одна чверть плодів стане інфікованою до народження, з них третина матиме тяжкі ускладнення при народженні або загине¹⁹⁸.

Діагностика CZS

Рекомендації

- Мікроцефалія має бути встановлена, якщо обвід голівки (НС) дорівнює ≥ 2 стандартного відхилення в бік зменшення, а зменшення НС ≥ 3 стандартного відхилення пов'язане з вищим ризиком аномалій мозку (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: D**).

• НС не слід застосовувати для встановлення віку

Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

вагітності, під час якої мав місце контакт із ZIKV (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: C**).

- Після материнського контакту з ZIKV має бути проведена оцінка анатомії плода (включно з внутрішньомозковими аномаліями) та біометрія (**КЛАС РЕКОМЕНДАЦІЇ: C**).
- Будь-яку вагітність із ознаками CZS слід спостерігати в центрі медицини плода, що має досвід діагностики плодових інфекцій (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Аномалії, описані в Таблиці S6, зазвичай виявляються під час ультразвукового дослідження; коли є сумніви щодо ультразвукових знахідок, лікарі можуть розглянути можливість проведення МРТ плода, якщо це доступно (**ДОБРА ПРАКТИКА**).
- Амніоцентез для виявлення ZIKV не слід проводити раніше 20 тижнів вагітності (**ДОБРА ПРАКТИКА**).

Схоже, ZIKV інфекція викликає характерні аномалії мозку, які відрізняються від тих, що спостерігаються в випадках тяжкої CMV інфекції; проте є ще багато того, що невідомо. Основою діагностики є ультразвукове дослідження плода. Мікроцефалія визначається через менший за очікуваний розмір голівки, але його майже ніколи не зауважують при нормальному зображенні мозку. Спирання лиш на розміри НС, ще й із різним тлумаченням цього визначення, призвело до перебільшення випадків в Бразилії, особливо на початку епідемії. Мікроцефалію слід запідозрити, коли НС ≥ 2 стандартного відхилення в менший бік від середнього значення, хоча кореляція з аномаліями мозку є сильнішою, якщо НС менше 3 стандартних відхилень від середнього значення^{173,199}. НС не слід застосовувати для встановлення віку тієї вагітності, під час якої мав місце контакт із ZIKV¹⁸³. Мікроцефалія сама по собі не є захворюванням і має безліч різних причин. Проте, її присутність у випадку ZIKV інфекції має викликати підозру на суттєву аномалію. Має бути проведена як біометрія, так і оцінка анатомії плода, включно з пошуком внутрішньомозкових аномалій. Будь-яку вагітність з ознаками CZS слід спостерігати в центрі медицини плода, що має досвід діагностики плодових інфекцій. Аномалії, описані в Таблиці S6, зазвичай виявляються під час ультразвукового дослідження; коли є сумніви щодо ультразвукових знахідок, лікарі можуть розглянути можливість проведення МРТ плода, якщо це доступно. Слід також враховувати ризики та переваги амніоцентезу для тестування на ZIKV за допомогою rRT-PCR. Кореляція позитивного результату ПЛР після амніоцентезу з аномаліями плода залишається незрозумілою, і в першу чергу слід звернутися до фахівців з вірусології. Амніоцентез для виявлення ZIKV не слід проводити раніше 20 тижнів вагітності, оскільки сечовиділення плода до цього часу є недостатнім, а сеча плода є джерелом ZIKV в оплоднєвій рідині^{173,181,183,200}.

Тактика при вагітності з CZS

Рекомендації

- Вагітності, уражені ZIKV, мають вестись в відділі медицини плода з періодичними ультразвуковими

дослідженнями та доступністю подальших лабораторних досліджень (ДОБРА ПРАКТИКА).

- Коли це доречно, слід обговорити можливість переривання вагітності.
- Лікарі мають визнати обмеження існуючих знань щодо прогнозу при CZS. При ретельній динамічній оцінці зображень з нормальними результатами ризик розвитку CZS, очевидно, є низьким (ДОБРА ПРАКТИКА).
- Жінками, які виношують вагітність з підозрою на CZS, має опікуватись багатодисциплінарна команда, включно з фахівцями з медицини плода, неонатологами та рентгенологами, якщо це доречно. Після народження рекомендується спостереження дитини принаймні до досягнення 12-місячного віку (ДОБРА ПРАКТИКА).

Ці вагітності мають вестись у відділі медицини плода з періодичними ультразвуковими дослідженнями та доступністю подальших лабораторних досліджень. За необхідності, мають бути врахованими та виключеними інші причини мікроцефалії та аномалій мозку. Жінок слід консультувати за індивідуальним принципом, і, коли це доречно, треба обговорити можливість переривання вагітності. Лікарі мають визнати обмеженість існуючих знань щодо прогнозу при CZS. При ретельній динамічній оцінці зображень з нормальними результатами ризик розвитку CZS, очевидно, є низьким¹⁹⁸. При інших вроджених вірусних інфекціях, таких як CMV та токсоплазмоз, які можуть викликати подібні аномалії мозку, наявність мікроцефалії свідчить про поганий прогноз, в той час як нормальне ультразвукове дослідження дозволяє припустити добрий прогноз^{35,92,173}. Проте, це може бути не зовсім вірно з ZIKV, при якій у немовлят з нормальним НС виявлено аномалії мозку^{192,193}. Жінками, які виношують вагітність з підозрою на CZS, має опікуватись багатодисциплінарна команда, включно з фахівцями з медицини плода, неонатологами та рентгенологами, якщо це доречно. Після народження рекомендується спостереження дитини принаймні до досягнення 12-місячного віку²⁰¹.

АВТОРИ НАСТАНОВИ

Ця Настанова була розроблена від імені Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (ISUOG) наступними авторами та рецензована Комітетом з Клінічних Стандартів.

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, University of London, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

R. Chaoui, Center for Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil; and Department

of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

F. D'Antonio, Women's Health and Perinatology Research Group, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, UiT - The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; and Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway

P.T. Heath, Paediatric Infectious Diseases Research Group and Vaccine Institute, St George's University of London and St George's University Hospitals NHS Trust, London, UK

C.E. Jones, Faculty of Medicine and Institute for Life Sciences, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

G. Malinger, Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

A. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

F. Prefumo, Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

S. Wood, CMV Action, London, UK

Y. Ville, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

ПОСИЛАННЯ НА НАСТАНОВУ

На цю Настанову слід посилатись наступним чином: "Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones CE, Malinger G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 128–151."

ПОСИЛАННЯ

1. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 2007; **31**: 19–25.
2. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn* 2017; **37**: 389–398.
3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal Age and Congenital Cytomegalovirus Infection: Screening of Two Diverse Newborn Populations, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993; **168**: 552–556.
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; **17**: 355–363.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2009; **17**: 253–276.
6. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 1232–1239.
7. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**: 1261–1268.

8. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1366–1371.
9. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; **326**: 663–667.
10. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; **52**: 244–246.
11. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat M V, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 751–758.
12. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; **256**: 1904–1908.
13. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; **35**: 216–220.
14. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 881–888.
15. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 1285–1293.
16. National Institute for Health Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical Guideline CG62. 2008. Last Updated February 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>.
17. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: To screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013. 10.1186/1471-2393-13-96.
18. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 380.e1–7.
19. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **29**: 117–126.
20. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 221.e1–6.
21. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997; **175**: 944–946.
22. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**: 680–715.
23. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 362–377.
24. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008; **115**: 830–835.
25. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 658–660.
26. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptual primary cytomegalovirus infection: Risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 2005; **112**: 166–172.
27. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infection and Risk of Congenital Infection. *J Infect Dis* 2006; **193**: 783–787.
28. Hadar E, Yogeve Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptual cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 1213–1216.
29. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, Benard M, Pinquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussièrès L, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019; **69**: 1526–1532.
30. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, Rantzer R, Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 508–514.
31. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Ben Sira L, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 28–32.
32. La Torre R, Nigro G, Mazzone M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 994–1000.
33. Nigro G, La Torre R, Sali E, Auteri M, Mazzone M, Maranghi L, Cosmi E. Intraventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2002; **22**: 558–561.
34. Picone O, Costa J, Chaix M, Ville Y, Rouzioux C, Leruez-Ville M. Comments on “Cytomegalovirus (CMV)-Encoded UL144 (Truncated Tumor Necrosis Factor Receptor) and Outcome of Congenital CMV Infection”. *J Infect Dis* 2008; **196**: 1719–1720.
35. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, Lerman-Sagie T, Malinger G. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; **31**: 360–366.
36. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004; **35**: 113–119.
37. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 709–717.
38. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, Cossey V, Foulon I, van der Valk E, Foulon W, Cos T, Bernaert A, Oyen R, Jani JC. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol* 2016; **26**: 3760–3769.
39. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, Barjot P, Garbag-Chenon A, Lebon P, Freymuth F. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 1767–1772.
40. Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M, Ernault P, Olivi M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 1001–1006.
41. Goegebuert T, Van Meensel B, Beuselincx K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009; **47**: 660–665.
42. Bale JF, Murph JR, Demmler GJ, Dawson J, Miller JE, Petheram SJ. Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein B genotypes. *J Infect Dis* 2000; **182**: 933–936.
43. Arav-Boger R. Strain Variation and Disease Severity in Congenital Cytomegalovirus Infection: In Search of a Viral Marker. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 401–414.
44. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; **117**: e76–83.
45. Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011; **118**: 448–456.
46. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; **14**: 57–66.
47. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; **110**: 762–767.
48. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Neuroimaging Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 1997; **99**: 409–414.
49. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G. ISUOG Practice Guidelines: Invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256–268.
50. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 342.e1–9.
51. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Ville Y, Gynaecologists (on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG* 2018; **125**: e1–11.
52. Desveaux C, Klein J, Leruez-Ville M, Ramirez-Torres A, Lacroix C, Breuil B, Froment C, Bascands JL, Schanstra JP, Ville Y. Identification of Symptomatic Fetuses Infected with Cytomegalovirus Using Amniotic Fluid Peptide Biomarkers. *PLoS Pathog* 2016; **12**: 1–21.
53. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valacyclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; **114**: 1113–1121.
54. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guilleminot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 462.e1–10.
55. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1350–1362.
56. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baumele E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 383–389.
57. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, et al., CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1316–1326.
58. US National Library of Medicine. A Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376778>.
59. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; **33**: 203–214.
60. Maldonado YA, Read JS, Committee On Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; **139**: 78–79.
61. Halsby K, Guy E, Said B, Francis J, O'Connor C, Kirkbride H, Morgan D. Enhanced surveillance for toxoplasmosis in England and Wales, 2008–2012. *Epidemiol Infect* 2014; **142**: 1653–1660.

62. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. Toxoplasma gondii: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol Res* 2010; **107**: 253–260.
63. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. Toxoplasma gondii: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010; **26**: 190–196.
64. Joynson DH. Epidemiology of toxoplasmosis in the U.K. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992; **84**: 65–69.
65. Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk RT. Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000–2007. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 348.
66. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; **353**: 1829–1833.
67. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, Villena I, Jenun PA, Hayde M, Naessens A. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 843–847.
68. Desmonts G, Couvreur J. [Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy]. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; **31**: 805–809.
69. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; **290**: 1110–1116.
70. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 271–275.
71. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; **66**: 767–774.
72. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; **7**: 107–137.
73. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, Bonithon-Kopp C, Picot S, Peyron F, Binquet C. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014; **133**: e601–608.
74. UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of Toxoplasma Infection in Pregnancy. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/457/Management%20of%20Toxoplasma%20in%20Pregnancy.pdf>
75. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25**: 264–296.
76. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, Remington JS. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997; **35**: 174–178.
77. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; **185** Suppl (s1): S73–82.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis. DDPx. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>
79. Montoya JG, Remington JS. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 554–566.
80. Lappalainen M, Koskela P, Koskineniemi M, Ammälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, Raivio KO, Remington JS, Hedman K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993; **167**: 691–697.
81. Pelloux H, Brun E, Vernet G, Marcellat S, Jolivet M, Guergour D, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; **32**: 69–73.
82. Hedman K, Lappalainen M, Seppälä I, Mäkelä O. Recent Primary *Toxoplasma* Infection Indicated by a Low Avidity of Specific Igg. *J Infect Dis* 1989; **159**: 736–740.
83. Lappalainen M, Koskineniemi M, Hiilesmaa V, Ammälä P, Teramo K, Koskela P, Lebech M, Raivio KO, Hedman K. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 354–361.
84. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 239–243.
85. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 1570–1574.
86. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, Petersen E. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2009; **16**: 1517–1520.
87. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 296–300.
88. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Canada* 2018; **40**: e687–e693.
89. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 1510–1525.
90. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huisoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, Kieffer F. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 727–733.
91. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 797–802.
92. Malinge G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizryrycki S, Lerman-Sagie T, Herrera M. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 881–886.
93. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic J-M. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther* 2017; **41**: 8–14.
94. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; **369**: 115–122.
95. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic J-MM, Biquard F, d'Ercole C, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 386.e1–9.
96. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2007; **135**: 1354–1362.
97. Mossong J, Hens N, Friederichs V, Davidkin I, Broman M, Litwinka B, Siennicka J, Trzcinska A, Van Damme P, Beutels P, Vyse A, Shkedy Z, Aerts M, Massari M, Gabutti G. Parvovirus B19 infection in five European countries: Seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect* 2008; **136**: 1059–1068.
98. Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus B19 infections. *Am Fam Physician* 1999; **60**: 1455–1460.
99. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Sothill PW, Overton TG. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 2009; **25**: 373–378.
100. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Subtil D. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **30**: 41–47.
101. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, Oepkes D. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; **24**: 95–101.
102. Mace G, Sauvau M, Castaigne V, Moutard ML, Cortey A, Maisonneuve E, Garel C, Dhombres F, Boujenah J, Mailloux A, Carbone B. Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 1023–1030.
103. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jiménez de Anta MT, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1360–1363.
104. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, Murano P, Farina A, Guerra B, Zerbinì M, Rizzo N. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 897–902.
105. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev* 1995; **9**: 176–182.
106. Jordan JA, DeLoia JA. Globoside expression within the human placenta. *Placenta* 1999; **20**: 103–108.
107. Garcia AG, Pegado CS, Cubel R de C, Fonseca ME, Sloboda I, Nascimento JP. Feto-placental pathology in human parvovirus B19 infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; **40**: 145–150.
108. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 513–518.
109. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988; **25**: 159–172.
110. de Jong EP, Walther FJ, Kroes ACM, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 419–425.
111. De Haan TR, Van Den Akker ESA, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: Incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008; **115**: 76–81.
112. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ* 1995; **311**: 1549–1552.
113. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; **9**: 112–114.
114. Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, Numazaki K, Tsutsumi Y, Nakata S, Chiba S. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1994; **344**: 624–625.
115. Adler S, Koch W. Human Parvovirus B19. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th edn. Remington J, Klein J (eds). Philadelphia: Saunders; 2010, 845.
116. Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988; **1**: 535–536.
117. Saint-Martin J, Choulot JJ, Bonnaud E, Morinet F. Myocarditis caused by parvovirus. *J Pediatr* 1990; **116**: 1007–1008.
118. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; **52**: 254–259.
119. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; **22**: 309–317.
120. Nagel HTC, De Haan TR, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 42–47.
121. von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, Hirt SW, Lange M, Stieh J, Kramer HH, Jonat W. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn Ther* 2001; **16**: 427–432.

122. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011; **118**: 175–186.
123. Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; **5**: 59–71.
124. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Möst J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2011; **51**: 115–120.
125. Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: Value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat Diagn* 1999; **19**: 1119–1123.
126. Skjoldbrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B, Incerpi MH, Goodwin TM. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 1595–1596.
127. Petersson K, Norbeck O, Westgren M, Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death. *J Perinat Med* 2004; **32**: 516–521.
128. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, Detti L, Akiyama M, Murphy J, Stefes T, Ferguson JE, Hunter D, Hsu CD, Abuhamad A, Bahado-Singh R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 1290–1293.
129. Brennand JE, Cameron AD. Human parvovirus B19 in pregnancy. *Hosp Med* 2000; **61**: 93–96.
130. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9–14.
131. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 232–236.
132. Oepkes D, Seaward PG, Van den Bussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HHH, Ohlsson A, Ryan G, DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 156–164.
133. Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, Borrell A. Performance of middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of fetal anemia in untransfused and transfused fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 722–731.
134. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 425–430.
135. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2007; **24**: 501–505.
136. Odibo AO, Campbell WA, Feldman D, Ling PY, Leo M V, Borgida AF, Rodis JF. Resolution of human parvovirus B19-induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion. *J Ultrasound Med* 1998; **17**: 547–550.
137. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 985–988.
138. Bizjak G, Blondin D, Hammer R, Kozlowski P, Siegmann HJ, Stessig R. Acute infection with parvovirus B19 in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 234–235.
139. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995; **346**: 1335–1337.
140. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, Manzoli L, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 569–576.
141. Grant GB, Reef SE, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 1256–1260.
142. Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, de Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983; **15**: 321–325.
143. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; **2**: 781–784.
144. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; **1**: 1445–1447.
145. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991; **1**: R57–59.
146. Isaac BM, Zucker JR, Giancotti FR, Abernathy E, Icenogle J, Rakeman JL, Rosen JB. Rubella Surveillance and Diagnostic Testing among a Low-Prevalence Population, New York City, 2012–2013. *Clin Vaccine Immunol* 2017; **24**: 2012–2013.
147. Khorrami SMS, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Nasab GSF, Naseri M, Jandaghi NZS. The etiology of Rubella IgM positivity in patients with rubella-like illness in Iran from 2011 to 2013. *J Med Virol* 2015; **87**: 1846–1852.
148. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Perrone G, Garufi C, Botta A, Salvi S, Benedetti Panici P, Lanzone A. Association between false-positive TORCH and antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Lupus* 2018; **27**: 841–846.
149. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997; **8**: 105–111.
150. Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection* 1989; **17**: 218–226.
151. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 644–647.
152. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, Strobel S, Schalasta G, Jauniaux E, Brink NS, Enders G. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 509–512.
153. Public Health England. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/821550/viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf
154. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; **343**: 1548–1551.
155. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; **330**: 901–905.
156. Meyberg-Solomayer GC, Fehm T, Muller-Hansen I, Enders G, Poets C, Wallwiener D, Solomayer E-F. Prenatal ultrasound diagnosis, follow-up, and outcome of congenital varicella syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; **21**: 296–301.
157. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992; **11**: 459–463.
158. Lécure F, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Dommergues M. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **56**: 67–68.
159. Mattson SN, Jones KL, Gramling LJ, Schonfeld AM, Riley EP, Harris JA, Chambers CD. Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**: 819–823.
160. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; **20**: 548–554.
161. Moully F, Mirlesse V, Méritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, Daffos F. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**: 894–898.
162. Hofmeyr GJ, Moolla S, Lawrie T. Prenatal sonographic diagnosis of congenital varicella infection - A case report. *Prenat Diagn* 1996; **16**: 1148–1151.
163. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993; **91**: 674–676.
164. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; **2**: 371–373.
165. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; **304**: 859–866.
166. Kesson AM, Grimwood K, Burgess MA, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg G, Isaacs D, Kakakios A, McIntyre P. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Paediatr Child Health* 1996; **32**: 211–217.
167. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, Gershon AA, Levy ML, Hayden GF, McGuirt PV. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1539–1544.
168. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Prober CG, Hayden GF, Steinberg S, Whitley RJ, Goldberg L. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; **120**: 627–633.
169. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 358–363.
170. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**: 880–882.
171. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, Kwit N, Mead P. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus—Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 372–374.
172. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Diamond F, Leparac-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2195–2198.
173. WHO. World Health Organisation: Vector control operations framework for Zika virus. Operations framework. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/vector-control/en/> (2016) [Accessed 16 August 2021].
174. Centers for Disease Control and Prevention. Zika travel information. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>.
175. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2536–2543.
176. de Laval F, Mathews S, Maquart M, Yvrand E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparac-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *Lancet* 2016; **388**: 868.
177. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oldado OT, Martínez-Vega R, Porgo T V, Haefliger A, Broutet NJ, Low N, WHO Zika Causality Working Group. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002203.
178. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**: e101–e106.
179. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples JE. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis* 2017; **23**: 841–845.

180. Landry ML, St George K. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 2017; **141**: 60 – 67.
181. RCOG, RCM, PHE, HPS. Zika Virus Infection and Pregnancy Information for Healthcare Professionals updated 2019. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/zika-virus-rcog-feb-2019.pdf>
182. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 6 – 7.
183. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 530 – 532.
184. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, Rabello RS, Valderramos SG, Halai U-A, Salles TS, Zin AA, Horovitz D, Dalro P, Boechat M, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2321 – 2334.
185. Chibueze EC, Tirado V, Lopes K da S, Balogun OO, Takemoto Y, Swa T, Dagvadorj A, Nagata C, Morisaki N, Menendez C, Ota E, Mori R, Oladapo OT. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod Health* 2017; **14**: 28.
186. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, Brito C, Gil LHV, de Barros Miranda-Filho D, Marques ET de A, Turchi Martelli CM, Alves JGB, Huisman TA. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2193 – 2195.
187. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS de O, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, Tanuri A, Aguiar RS, Malinger G, Ximenes R, Robertson R, Szejnfeld J, Tovar-Moll F. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016; **281**: 203 – 218.
188. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, Durce Costa Gomes de Carvalho M, van der Linden A, Cesario de Holanda A, Valenca MM. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; **353**: i1901.
189. De Paula Freitas B, De Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort R. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; **134**: 529 – 535.
190. Ventura C V, Maia M, Ventura B V, Linden V Van Der, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MAW, Carvalho MDCG, Belfort R, Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arg Bras Oftalmol* 2016; **79**: 1 – 3.
191. Pardo P, Rollins N, Saxena S. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; **94**: 406 – 406A.
192. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; **388**: 891 – 897.
193. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR, Ribeiro EM, Leal M de C, Coimbra PP de A, Aragão M de FVV, Verçosa I, Ventura C, Ramos RC, Cruz DDCS, Cordeiro MT, Mota VMR, Dott M, Hillard C, Moore CA. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 1343 – 1348.
194. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet H-P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet (London, England)* 2016; **387**: 2125 – 2132.
195. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, Ahmad N, Macdonald J, Evert N, Bingham A, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Oduyebo T, Fine AD, Brown CM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017; **317**: 59 – 68.
196. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, Ellis E, Anesi MS, Simeone RM, Petersen EE, Ellington SR, Jones AM, Williams T, Reagan-Steiner S, Perez-Padilla J, et al., Zika Pregnancy and Infant Registries Working Group. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 615 – 621.
197. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 729 – 736.
198. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, Benoist G, Rousset D, Matheus S, Malinger G, Panchaud A, Carles G, Baud D. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ* 2018; **363**: k4431.
199. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; **8**: 11 – 16.
200. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ESM, de Sequeira PC, de Mendonça MCL, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 653 – 660.
201. Public Health England. Zika Virus Congenital Infection: Guidance for Neonatologists and Paediatricians. 2019. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/780732/Zika_neonatal_guidance.pdf
202. Benoist G, Ville Y. Fetal infections. In *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Rodeck CH, Whittle MJ (eds). Churchill Livingstone: London, 2009.
203. Public Health England. Zika virus congenital infection: interim guidance for neonatologists and paediatricians. 2016. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/543979/Zika_neonatal_guidance.pdf [Accessed 16 August 2017].

ДОДАТОК 1 Рівні доказовості та ступені рекомендацій, використаних в настановах ISUOG

Класифікація рівнів доказовості

1++	Мета-аналізи високої якості, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень
2	або рандомізовані контрольовані дослідження з дуже низьким ризиком упередженості
1+	Добре проведені метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з низьким ризиком упередженості
1-	Мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з високим ризиком упередженості
2++	Систематичні огляди високої якості досліджень з дизайном випадок-контроль чи когортних досліджень, або дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження високої якості з дуже низьким ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та високою ймовірністю наявності причино-наслідкового зв'язку
2+	Добре проведені дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та помірною ймовірністю наявності причино-наслідкового зв'язку
2-	Дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні дослідження з високим ризиком упередженості або випадковості, що могли спотворити результат, та значним ризиком відсутності причино-наслідкового зв'язку
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, описи клінічних випадків, серії випадків
4	Думка експертів
Ступені рекомендацій	
A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, оцінене як 1++, що може безпосередньо застосовуватись до цільової популяції; або систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень чи сукупність доказів, що складаються переважно з досліджень, оцінених як 1+, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції і які демонструють загальну узгодженість результатів
B	Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2++, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції і які демонструють загальну узгодженість результатів; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 1++ або 1+
C	Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2+, які можна безпосередньо застосовувати до цільової популяції та які демонструють загальну узгодженість результатів; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 2++
D	Докази рівня 3 або 4; або докази, екстрапольовані з досліджень рівня 2+
Добра практика	Рекомендована найкраща практика, що ґрунтується на клінічному досвіді групи з розробки настанов

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:


 **Figure S1** Investigation for parvovirus B19 in pregnant women presenting with rash or following exposure to viral rash (adapted from Public Health England¹⁵³).

Figure S2 Technique for measuring middle cerebral artery Doppler (adapted from Mari *et al.*¹³⁴).

Figure S3 Ultrasound findings in fetuses with fetal varicella syndrome.

Table S1 Frequency of abnormal ultrasound findings in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection¹⁸

Table S2 Inclusion criteria used by Leruez-Ville *et al.*⁵⁴ to define fetus moderately infected with cytomegalovirus (CMV)

Table S3 Risk of *Toxoplasma gondii* congenital infection (transmission) and development of clinical signs in offspring < 3 years of age, according to gestational age (GA) at maternal seroconversion^{66,79}

Table S4 Interpretation of serological test results for toxoplasma infection performed at clinical (non-reference) laboratories⁷⁹

Table S5 Ultrasound abnormalities in fetuses infected by parvovirus B19²⁰²

Table S6 Fetal and neonatal abnormalities reported in pregnancies with congenital Zika syndrome (CZS)^{184 - 190,203}