

Loodet ja vastsündinut ohustavad ema infektsioonid

Loora Grünvald¹

Juhendajad: Heili Varendi^{2, 3}, Pilleriin Soodla^{4, 5}

Eesti Arst 2022;
101(6–7):356–364

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
14.07.2021
Avaldatud internetis:
28.06.2022

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku neonatoloogia osakond,

³ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi lastekliinik,

⁴ Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliiniku nakkushaiguste osakond,

⁵ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Loora Grünvald
looragrünvald@gmail.com

Võtmesõnad:
loode, rasedus, infektsioon,
TORCH

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Raseduse ajal emal esinevad nakkushaigused võivad loodet kahjustada mitmel viisil, põhjustades sealhulgas kuulmis- ja nägemiskahjustusi, jäsemete hüpoplaasiaid ning arenguhäireid. Niisugused infektsioonid võivad lõppeda ka üsasisesse surmaga, teisalt esineda nii naisel kui ka lootel igasuguste sümptomiteta. Nakkushaigusega raseda käsitluseks ei leidu ühest juhendit ega algoritmi, sest võimalike patogeenide hulk on suur ning mitmekesine. Tervishoiutöötajana peab silmas pidama kahe patsiendi iseärasusi ja vajadusi. Ema varasema kokkupuute olemasolu haigustekitajaga või selle puudumine ning raseduse suurus nakatumisel on vaid mõned tegurid, mis loote infektsiooni raskusastet mõjutavad. Lisaks oleneb gestatsioonijast ja ka haigustekitajast nakkuse emalt lootele ülekande tõenäosus, mis jällegi rõhutab juhupõhise käsitlusviisi olulisust.

Raseduse ajal emal esinevad nakkushaigused võivad kujutada ohtu nii naisele endale kui ka sündimata lapsele, mõju lootele varieerub sealjuures asümptomaatilise infektsioonist kuni üsasisesse surmani. Samas võib haigus avalduda alles kuid või aastaid pärast sündi. Emal kulgeb nakkus üldjuhul ilma haigustunnusteta või meenutab kergelt viirushaigust (palavik, nõrkus, lihasevalu) (1).

Maailmas vastutavad kirjeldamisele tulevad nakkushaigused kuni poolte perinataalsete surmade eest ning ainuüksi tsütomegaloviirus (CMV) on 10–20%-l juhtudest noorukite kuulmislanguse põhjustaja (1, 2), näidates, kui suur on kaasasündinud ja sünni ajal ülekantud nakkuste roll. Nende infektsioonide olulisust ilmestavad ka tõsisajad, et arvestama peab kahe patsiendiga ning et õigeaegse diagnostika ja ravi korral on mitmed sümptomid ning tüsistused kas täielikult või osaliselt välditavad.

Põhilised loodet ja vastsündinut kahjustavad nakkused on koondatud akronüümi TORCH alla: toksoplasmoos, punetised, tsütomegaloviirus, herpes ja muud, näiteks parvoviirus B19, listerioos ning tuulerõuged (ingl TORCH – *toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex*). Samuti on aktuaalsed emalt lapsele kanduvad inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B- ja C-hepatiit ning mitmed seksuaalsel teel levivad infektsioonid, ent neid siinses artiklis käsitletud ei ole.

Artiklis on antud ülevaade põhilistest TORCH-infektsioonidest, nende olemusest, diagnostikast, ravist ja ennetusest. Loode-tavasti aitab see TORCH-teemas selgust luua ning ühtlustada kõnealuste patsientide käsitlust.

Arenenud riikides on sagedasimaks vastsündinu infektsiooniks CMV, mida esineb hinnanguliselt 0,2–2% raseduste korral, kusjuures levimus on püsitud ajas üsna muutumatuna (3). Esimest ja teist tüüpi lihtherpesviiruse (vastavalt HSV-1 ja HSV-2) kohta ei ole tavaks statistikat teha, kuid hinnanguliselt on neonataalse herpese esinemissagedus 10,3 juhtu 100 000 elusünni kohta (4).

Kaasasündinud toksoplasmoosi levimus on viimastel aastatel olnud langustrendis: 2019. aastal registreeriti Euroopa Liidus 1,52 juhtu 100 000 elussünni kohta, Eestis diagnoositi seda viimati 2018. aastal (5). Tänu vaktsineerimisele on kaasasündinud punetiste sündroomi (CRS) levimus peaaegu kogu maailmas nullilähedane, kuigi teatud Kagu-Aasia riikides seda siiski kohati esineb (6).

Listerioosi ja parvoviirusnakkust iseloomustab esinemine puhangutena. Üldiselt on listerioosi levik Euroopas aeglases kasvutrendis, samas suurenes Eestis 2018. ja 2019. aastal haigusesse nakatumine varasemaga võrreldes isegi kaks korda (7). Arvatakse, et ligikaudu 20% kõikidest

listerioosijuhtudest hõlmavad looteid ja vastsündinuid (8). Kaasasündinud tuulerõuged on seni jäänud harvaks haiguseks.

HAIGUSE KULGU MÕJUTAVAD ASPEKTID

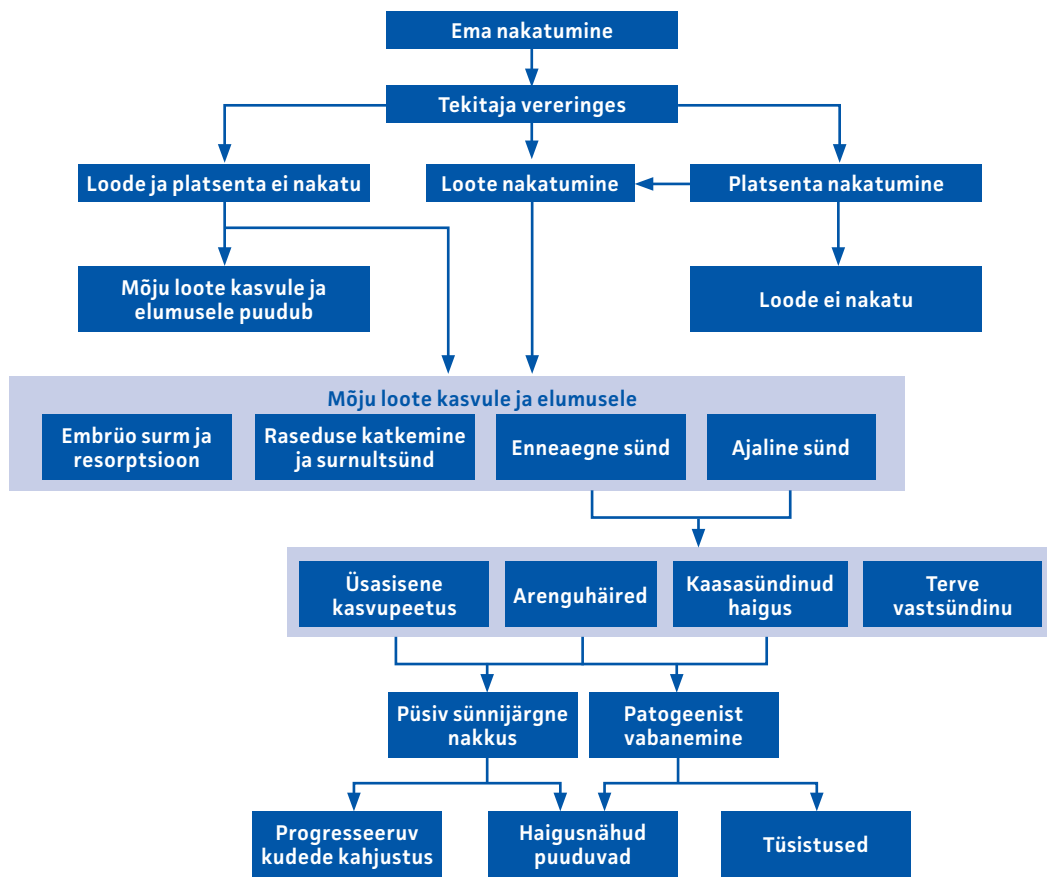
Ülekandeteed

Olenevalt haigustekitajast on infektsiooni emalt lapsele ülekandumiseks viise mitmeid ja nendega arvestades on kohati võimalik nakkuse levikut lootele või vastsündinule ennetada, samuti hõlbustab ülekandeteede mõistmine uute ravivõtete väljatöötamist. Kui tavapopulatsioonis toimub nakatumine horisontaalselt, siis emalt lapsele leiab see tihti aset vertikaalsel teel, ajalises võttes kas antenataalselt ehk enne sündi, perinataalselt ehk vahetult sünni eel või järel või postnataalselt ehk pärast sündi (9).

Peamiseks barjääriks ema ja loote vahel on platsenta, mille ülesanne on peale lootele vajaminevate ainete vahendamise ja viimase elutegevuse käigus tekkinud jääkainete eemaldamise ka kaitse ema veres ringlevate

haigustekitajate eest. Täpsed mehhanismid, mille abil platsenta loodet infektsioonide eest kaitseb, ei ole teada, ent arvatakse, et sellega on seotud nii füüsiliselt tihe struktuur, parakriinne regulatsioon kui ka mikroobivastaste valkude tootmine (9). Kui patogeen on võimeline nimetatud takistusi vältima või neutraliseerima ja suudab seeläbi platsentat läbida, on haigustekitaja lapsele nakkusohtlik. Nii kanduvad lootele edasi kõik antenataalsed infektsioonid, näiteks CMV, punetised ja parvoviirus (10–12). Vere kaudu emalt lapsele levivate infektsioonide patogeneesi illustreerib joonis 1.

Teine võimalus nakatuda tekib sünnitegevuse käigus, kui vastsündinu puutub otseselt kokku ema kehavedelike ja suguteedega. Valdav osa neonataalsetest herpesviirusinfektsioonidest ja B-hepatiitidest ning pooled kaasasündinud HIV-nakkustest kantakse üle just sellisel moel, kuid sünni ajal võib nakatuda ka CMVsse (2, 13, 14). Pärast sündi võib haigustekitaja lapse organismi sattuda rinnapiima kaudu, taas kord näiteks CMV, ja samuti kontaktil ema verega (14, 15).



Joonis 1. Vere kaudu levivate kaasasündinud infektsioonide patogenees (kohandatud allika 37 põhjal).

Gestatsiooniaeg nakatumisel

Suurel määral mõjutab haiguse kliinilist pilti loote arengustaadium nakatumishetkel ja seda ilmestab hästi gestatsiooniaeg. Üldjoontes kehtib reegel, et mida varem loode haigustekitajaga kokku puutub, seda tõsisemad on tagajärjed, sest sel juhul on rohkem varasemas arengujärgus struktuure, mida patogeen võib mõjutada. Samas on haiguseti emalt lapsele ülekandumise risk erinev, mis gestatsiooniaja jooksul ka varieerub, niisiis iga ema infektsioon ei pruugi loodet nakatada ja kahjustusi tekitada.

Toksoplasmoosi puhul suureneb oht loote nakatumiseks proportsionaalselt raseduse kestusega – 13. gestatsiooninädalal on ülekanderisk 15%, 36. gestatsiooninädalal juba 71% (16). Seevastu on vastsündinu haigustunnused tunduvalt enam väljendunud, kui nakatumine on toimunud raseduse esimesel trimestril, kolmandal trimestril nakatudes esineb rohkem asüptomaatilisi juhte (16, 17). Sarnast fenomeni kohtab ka CMV korral – esimesel trimestril on loote nakatumise risk 30%, kolmandal 47% ning lapse haiguse kulg on raseduse lõppetapis nakatudes kergem (14). Juhul kui ema haigestub punetistesse pärast 16. rasedusnädalat, on CRSi tekke tõenäosus väike (1). Listerioosist põhjustatud üsasisest surma on täheldatud ennekõike nakatumisel enne kolmandat trimestrit (18). Seega on valdavalt raskemad tüsistused seotud varasemas raseduse faasis aset leidnud infektsiooniga, kuid alati leidub erandeid.

Põhjusel, et herpesviirused kanduvad lootele üle valdavalt sünnituse ajal, on lapse jaoks suurim oht (50%) nakatuda, kui ema on esimest korda genitaalherpesesse haigestunud vähem kui 6 nädalat enne raseduse lõppu. Läbi platsenta looteni jõudvate kaitsefunktsiooni omavate antikehade tekkeks pole niisuguses olukorras piisavalt aega ja suguteede rakkudes on sel perioodil viiruskoormus suur, mistõttu on loomuliku sünnituse ajal lapse nakkusrisk suur (1, 13).

Esmane või korduv nakatumine emal

Loote haiguse kulgu mõjutab tähelepanuväärselt ka tõik, kas ema on varem sama tekitajaga kokku puutunud või mitte. Varasema kokkupuute tagajärjel võib emal areneda patogeeni vastu immuunsus, täiendavalt võivad platsentat läbivad IgG-tüüpi antikehad kaitsta loodet infektsiooni eest. Näiteks toksoplasmoos ja tuulerõuged kanduvad väheste eranditega vertikaalselt üle vaid esmase nakatumise korral ja punetiste vastu vaktsineerimisega on CRS välditav (19). CMV kujutab lootele peamiselt ohtu ema primaarse infektsiooni puhul, kuid rasedusega kaasnevad immuunsüsteemi muutused soodustavad viiruse reaktivatsiooni ja lisaks haigestumist uute tüvedega, mistõttu võib kaasasündinud nakkust esineda isegi haiguse läbipõdenud naiste lastel (19).

Nagu mainitud, on ka herpes nakkavaim esmase haigestumise korral – abistavaid meetmeid kasutusele võtmata haigestuvad pooled nakatunud emade vastsündinutest.

Tabel 1. TORCH-infektsioonide kliiniline leid (kohandatud allika 2 põhjal)

	CMV	Herpes	Toksoplasmoos
Hepatosplenomegalia	+	+	+
Südamekahjustus	+	Müokardiit	(-)
Nahakahjustus	Petehhiad/purpur	Petehhiad/purpur, vesiikulid	Petehhiad/purpur, makulopapulaarne lööve
Hüdrosefaalia	(-)	+	++
Mikrotsefaalia	++	+	+
Intrakraniaalsed kaltsifikatsioonid	Periventrikulaarsed kaltsifikatsioonid	(-)	Difuussed intrakraniaalsed kaltsifikatsioonid
Silmakahjustus	Korioretiniit	Korioretiniit, katarakt	Korioretiniit
Kuulmishäire	++	+	(-)

TORCH – põhilised loodet ja vastsündinut kahjustavad nakkused (*toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalo*)

Mõnevõrra väiksem risk (30%) on lastel, kelle emad nakatuvad raseduse ajal herpesega, ent kes on varem juba mõne muu herpesviiruse tüve või tüübiga kokku puutunud (1). Latentse herpes reaktivatsioon kujutab seevastu lootele ohtu väga vähestel (alla 3%) juhtudel (1). Järelikult kandub infektsioon ema esmase nakatumise ajal sagedamini lootele üle kui korduva infektsiooni puhul.

KLIINILINE PILT

Kaasasündinud infektsioonide paljud sümptomid kattuvad omavahel, seetõttu ei saa enamasti vaid objektiivse uurimise põhjal diagnoosi kindlaks teha. See-eest on teatud tunnuseid või tunnuste kombinatsioone, mis aitavad üht haigust teisest eristada (vt tabel 1).

Tsütomegaloviirus

CMV põhjustatud kahjustused on vastsündinute seas sagedasemad kui ükskõik millises muust tegurist, sealhulgas fetaalsest alkoholisündroomist tingitud probleemid (20).

Kümnendikul kaasasündinud CMVga vastsündinutest esineb haigusnähte juba vahetult pärast sündi, nende hulka kuuluvad üsasisene kasvupeetus, sensorineuraalne kuulmislangus, kesknärvisüsteemi probleemid (sh mikrotsefaalia, silmakahjustused), hepato- ja splenomegaalia ning hematoloogilised kõrvalekalded, nagu aneemia, leukopeenia ja trombotsütopeenia (15, 20). Neist pooltel jäävad sümptomid pikaajaliselt püsima või tekivad tüsistused,

kõige tavalisemad probleemid on kuulmislangus ja kognitiivsed häired.

Ka asümptomaatilistena sündinud lastel võib hilisemas elus tüsistusi tekkida, ent tõenäosus on siinkohal väiksem – sensorineuraalne kuulmislangus ilmneb neist 10–15%-l, kusjuures kahjustus esineb kergemal kujul ja see progresseerub hiljem (20). Kuigi valdav osa kuulmishäiretest avaldub enne 4. eluaastat (20), võivad probleemid esile kerkida alles puberteedieas. Lastel on kuulmislanguse põhjuseks 10–20%-l juhtudest kaasasündinud CMV-infektsioon (1).

Herpes

Varem seostati genitaalherpest põhiliselt HSV-2-ga, ent üha enam on kasvanud HSV-1 osakaal haiguse patogeneesis, ületades kohati sageduselt HSV-2. HSV-1 reaktiveerub suguteedes harvemini, kuid nakatab vastsündinut suurema tõenäosusega kui HSV-2. See-eest esineb HSV-2 põhjustatud neonataalse herpesega lastel tihedamini arengulist mahajäämust HSV-1-infektsiooniga võrreldes (vastavalt 70% ja 43%). Dissemineerunud vorm on mõlema herpes tüübi puhul ühtmoodi raske (13).

Neonataalne herpes avaldub keskmiselt 7–21 elupäeva jooksul ning võib väljenduda kolmel viisil: esiteks nahal, silmas ja suus lokaliseerununa, teiseks kesknärvisüsteemi haaravana, kolmandaks dissemineerunud haigusena. Harvadel juhtudel, kui loode nakatub herpesesse üsasiseselt, on tagajärgedeks mikrotsefaalia, retiniit, mikro-

Parvoviirus B19	Listerioos	Tuulerõuged	Punetised
+	+	+	+
Müokardiit	Müokardiit	+	Avatud arterioosjuha, kopsuarteri stenoos, müokardiit
Subkutaanne turse, petehhiad	<i>Granulomatosis infantiseptica</i>	Makulopapulaarne lööve, vesiikulid, naha hüpertroofia, armistumine	Petehhiad/purpur
(-)	+	+	+
(-)	(-)	+	(-)
(-)	(-)	(-)	(-)
Mikroftalmia, võrk- ja sarvkesta kõrvalekalded	Konjunktiviit	Korioretiniit, katarakt, mikroftalmia, Horneri sündroom, ptoos	Korioretiniit, katarakt, mikroftalmia
(-)	(-)	+	++

virus, herpes simplex); CMV – tsütomegaloviirus

talmia, naha ja jäsemete anomaaliad. Paraku on nende laste suremus esimese elukuu jooksul üle 60% (10).

Tuulerõuged

Tuulerõuged on laste seas sage haigus ja enamjaolt raskeid tagajärgi ei tekita. Küll aga kujutab viirus ohtu lootele, põhjustades kas kaasasündinud infektsiooni, kui ema nakatub raseduse esimese kahe trimestri jooksul, või neonataalseid tuulerõugeid, kui ema nakatub raseduse viimase kolme nädala sees. Kaasasündinud haigus põhjustab umbes 30% nakatunud loodete surma, lisaks on nimetatud vormile iseloomulikud dissemineerunud naha, silmade, luude ja kesknärvisüsteemi kahjustused (21).

Neonataalsete tuulerõugete kliiniline pilt sõltub märkimisväärselt ema haigestumise hetkest. Kui nakatumine toimub 6–20 päeva enne sünnitust, on risk tüsistusteks suhteliselt väike, sest ema antikehad jõuavad selle ajaga piisavas kontsentratsioonis loote organismi. Vastupidi on vägagi tõenäolised generaliseerunud infektsioon ja fataalne lõpe, kui emal tekib lööve 5 päeva enne kuni 2 päeva pärast sünnitust (22).

Toksoplasmoos

Toxoplasma gondii on rakusisene parasiit, mille põhjustatud infektsioon kulgeb immuunkompetentsetel isikutel enamasti asümptomaatilisel, ka 80%-l üsasiseselt nakatunud vastsündinutest haigustunnuseid ei esine. Kõige levinumad kaasasündinud toksoplasmoosi leiud on aga ajusisesed kaltsifikatsioonid ja kahepoolne kiirelt progresseeruv ajuvatsakeste laienemine. Kliiniliselt võivad esineda lööve, palavik ja hepatosplenomegalia, raskematel juhtudel kujuneb tserebraalparalüüs, nägemiskaotus ning epilepsia, harvem on tagajärjeks surm. Asümptomaatilistel vastsündinutel võib tekkida komplikatsioone hilisemas elus, näiteks korioretiniidi ja sellest tingitud nägemishäirete, kuulmislanguse ja neuroloogiliste arenguhäirete näol (23, 24).

Punetised

Piirkondades, kus punetistevastane vaktsiin kuulub riiklikku immuniseerimiskavasse, on nii punetiste kui ka CRSi levimus väike, samas on infektsioon potentsiaalseks ohuks neile, kes ei ole vaktsineeritud, ja arengumaades, kus vaktsiin pole kõigile kättesaadav. CRSi korral on suremus kõrge ja ellujäänute seas

ilmnevad terviseprobleemid äärmiselt varieeruvad. Enamikul patsientidest (66–90%) esineb sensorineuraalne kuulmislangus, mis võib vanusega süveneda, samuti on täheldatud oftalmoloogilisi defekte, kusjuures punetised võivad kahjustada silma iga struktuuri (25). Palju on leitud intellektuaalseid, käitumuslikke ja/või psühhomotoorseid arenguhäireid, 12–15%-l CRSiga haigetest diagnoositakse autismispektri häire (25).

Südagi on üks punetiste sihtmärkorgan, selle haaratuse korral võivad esineda kopsuarteri stenoos, avatud arterioosjuha ning vatsakeste vaheseina defektid. CRSi on seostatud ka erinevate endokrinopaatiate, entsefalopaatia, hematoloogiliste kõrvalekallete ja nahakahjustustega (eelkõige „blueberry muffin’i“ lööve). Kokkuvõttes pole ühtegi elundkonda, mida punetised ei võiks mõjutada (11, 25).

Listerioos

Kaasasündinud listerioosi puhul on perinataalne suremus 50%. Sõltuvalt sümptomite tekke ajast eristatakse varajast ja hilist neonataalset listerioosi – esimese puhul avaldub haigus 1.–6. elupäeval, teise korral 7.–28. elupäeval. Varajase listerioosi puhul on emal tavaliselt ilmnunud kerged haigusnähud, laps sünnib suure tõenäosusega enneaegselt ja viiendikule vastsündinutest on see vorm letaalne. Kliiniliselt esineb sepsis, respiratoorne distress, pneumoonia, meningiit. Varajase listerioosi patognoomiliseks tunnuseks on *granulomatosis infantiseptica*, mis seisneb abstsesside ja granuloomide moodustumises mitmetes elundites ning nende dissemineerumises (8, 18).

Hilise vormiga kaasneb meningiit, vahel ka entsefaliit ja sepsis, haigusnähud võivad olla ebaspetsiifilised. Kaugtüsistuste hulka kuuluvad kasvupeetus, vaimsed häired ning nägemiskaotus. Enamikul juhtudest on emad asümptomaatilised ja lapsed sünnivad tavaliselt ajalisenäol (8, 26).

Parvoviirus-infektsioon

Parvoviirus B19 põhjustatud haigust (tuntud ka kui *erythema infectiosum*, viies haigus) iseloomustavad lastel ja täiskasvanutel kõrvakiilu jäljendav lööve näol, mõnikord kehatüvel, liigesevalu ning palavik. Raskematel juhtudel võib esineda mööduv aplastiline kriis, mida soodustab allasetsev hemoglobiнопaatia. Sellest hoolimata on nakatunutest umbes 20% haigusnähtudeta (24).

Loodet ema infektsioon üldjuhul ei mõjuta, aga kui viirus siiski last haarab, kahjustab see enim vereloomet, südant ja maksa, mis väljendub sügava aneemia, kardiomüopaatia ja kroonilise hepatiidina (12, 17, 24). Need omakorda viivad anasarka ja hüdropsi tekkeni. Hinnanguliselt 8–10% mitteimmuunse etioloogiaga loote hüdropsidest on tingitud parvoviirusest (24), mistõttu tuleks sellise leiu korral alati seda patogeeni kahtlustada. Viirus võib põhjustada platsentiiti ning seeläbi lapseni otseselt jõudmata loodet kahjustada. 5–10% üsasisesest infektsioonidest lõppevad loote jaoks letaalselt (12).

DIAGNOSTIKA

Õigeaegne diagnostika ning sellest lähtuv ravi võimaldab teatud juhtudel loote haigestumist ära hoida või kulgu leevendada ning on vajalik, et lapsevanemad saaksid vastu võtta teadlikke otsuseid. Diagnoosimise ja prognoosi hindamise juures vajavad tähelepanu mitmed tegurid, muu hulgas esmase nakatumise eristamine korduvast, tõenäosus nakkuse lootele edasikandumiseks ja ema asümptomaatiline nakatumine, mille puhul ei pruugita haigust kahtlustada enne lapsel ilmnevate sümptomite teket. Eestis testitakse kõiki rasedaid HIVi, B-hepatiidi, süüfilise, klamüdioosi ja asümptomaatilise bakteriuria suhtes; ei söeluurita aga CMV, toksoplasmoosi ega punetiste suhtes (27).

Kaasasündinud nakkushaiguse kahtluse korral on uuritavateks nii ema kui ka loode ja vastsündinu. Uuringute valikul tuleks lähtuda tõenäolisest patogeenist ja vältida nn üldist TORCH-nakkuste skriiningtesti, mille diagnostiline väärtus on vähene (28). Rasedat peaks testima, kui naisel tekivad kindlale infektsioonile omased sümptomid, ühelegi muule haigusseisundile omistamatud gripisarnased nähud, kui loote ultraheliuuringul või magnetresonantstomograafial (MRT) esineb kõrvalekaldeid (nt hüdrops, hüdrotsefaalia, kaltsifikatsioonid) või kui anamneesis on kokkupuude haigega (2, 3). Võimalikule üsasisesele infektsioonile viitava ultraheli- või MRT-uuringu leiu korral peaks diagnoosi täpsustamiseks ning muude põhjuste välistamiseks uurima amnionivedelikku. Amniotsentees on kaasasündinud CMV-nakkuse sünnieelse diagnostika kuldstandard (1, 3, 24, 29).

Vastsündinu uurimine on näidustatud sümptomite esinemisel, see-eest isoleeritud

kasvupeetusega lapsi rutiinselt testida ei soovitata (19). CMV suhtes tuleks last uurida kinnitatud sensorineuraalse kuulmislanguse korral ja vastsündinut juhul, kui emal kahtlustati raseduse ajal esmast nakatumist, hoolimata sellest, kas amniotsentees tehti või mitte (15).

Diagnostikas on peamine uurimismaterjal veri, kuid olenevalt tekitajast võib lisaks osutada oluliseks ka villi sisu, ninaneelu- või konjunktiivikaape, liikvori ja uriinianalüüs. Seroloogiline uuring on üks esimestest, mida kaasasündinud infektsiooni kahtluse korral rakendatakse. Siinkohal on oluline arvestada teatud iseärasustega. Vastsündinu vereanalüüsi tulemuste tõlgendamisel tuleb silmas pidada, et platsentat läbimatut immuunglobuliini M (IgM) toodab loode ise, niisiis patogeenispetiifilise IgM-i olemasolu viitab lapsel esinevale nakkusele. Samas IgM-i puudumine nakkust ei välista. Seevastu immuunglobuliin G (IgG) suudab platsentat läbida ning loode seda ise ei sünteesi, sestap osutab ainuüksi emal esinenud infektsioonile IgG sisalduse vähenemine imiku veres võrrelduna looteea või sünnil leitava tasemega – emalt saadud IgG laguneb, kuid vastsündinu pole võimeline seda veel juurde tootma (19). Toksoplasmoosi korral soovitatakse lisaks IgG ja IgM-ile analüüsida lapsel ka immuunglobuliini A (1, 23, 30).

Emal rasedusaegsete analüüside tulemuste tõlgendamisel tekitab raskusi eelnevate nakatumistega arvestamine, eriti kuna naine ei pruugi varasemast nakatumisest teadlik olla või seda mäletada. Klassikaliselt uuritakse haigustekitajate spetsiifiliste IgG ja IgM-i olemasolu ning IgG aviidsust, viimast analüüsitakse tavaliselt pärast IgM-i leiu kinnitamist. Hiljutisele primaarsele nakatumisele viitavad IgM-i olemasolu ja madal kuni mõõdukas IgG aviidsus, kuid kuna kumbki tulemus üksi piisavalt usaldusväärne pole, on kindlaks diagnoosiks vajalik mõlema markeri positiivne näit (1, 3).

Seroloogilisest uuringust usaldusväärsem on otsene patogeeni tuvastamine molekulaarsete meetodite abil, eelkõige polümeraasi ahelreaktsiooniga (PCR). PCR on tundlikum meetod kui seroloogiline analüüs ning enamasti kinnitatakse diagnoos just PCRi positiivse tulemuse põhjal, nt CMV, tuulerõugete ja parvoviirusega nakkuse diagnostikas (1, 2).

Listerioosi diagnostikas on olulisel kohal külvidest bakteri väljakasvatamine (1, 8),

teiste patogeenide sedastamises on selle meetodi roll suhteliselt marginaalne.

RAVI

Kaasasündinud infektsioonide tekitajate seas on nii baktereid, viiruseid kui ka parasiite, mistõttu on ka ravitaktikad mitmekesised. Iseasi on, kas ravi on vaja iga kord rakendada, sest arvestatav osa emal esinevatest nakkustest ei kandu lootele edasi. Asjakohased teadmised, millal, milliste preparaatidega ja kellel ravi alustada, uuenevad pidevalt. Teatud infektsioonide puhul on seni olemas vaid sümptomaatiline ravi ning väga tõsistel juhtudel on üheks võimaluseks ka rasedus katkestada (14, 23). Enne ravi määramist on oluline kindlaks teha haiguse raskusaste.

CMV korral raseduse ajal ravi ei alustata, sest üldpopulatsioonis kasutatavad ravimid, nagu gantsükloviir ja valgantsükloviir, on teratogeensed. Valantsükloviir ning atsükloviir on CMV suhtes väheefektiivsed, ent uuringud viitavad, et need on lootele ohutud ning seega potentsiaalselt raseduse ajal sobivad (14). Sellest hoolimata on tõenduspõhisust veel (val)atsükloviiri kohta vähe, sestap soovitatakse raviga alustada siiski pärast sündi. Ravi alustamise kriteerium on mõõdukas või raske CMV-infektsioon (15). Esmavaliku ravim on lapse seisundist lähtudes kas veenisisene gantsükloviir või suukaudne valgantsükloviir. Ravi peaks algama vastsündinu esimese nelja elunädala jooksul ning kestma 6 kuud, sest nii vähendatakse hilisema kuulmiskahjustuse tekkeriski (10, 14, 15, 31).

Kõiki herpesnakkusega vastsündinuid tuleb ravida (10, 32). Kuldstandardiks on atsükloviir, mida manustatakse veenisisese, ning olenevalt haigusvormist kestab kuur kas vähemalt 14 päeva (silma, nina ja suu haaratusega) või vähemalt 21 päeva (dissemineerunud ja kesknärvisüsteemi haaratusega). Kesknärvisüsteemi haaratuse korral tuleb veenisisest ravi pikendada, kui esialgse kuuri lõpus on viirus liikvoris endiselt sedastatav (32). Veenisisesele ravile järgneb 6 kuud ravi suukaudse atsükloviiriga (33).

Tuulerõugete puhul soovitatakse sümptomite esinemisel kasutada samuti atsükloviiri (21). Kui ema on esimest korda nakatunud vahetult enne või pärast sünnitust või kui vastsündinu, kes on sündinud enne 28. rasedusnädalat, kelle sünnikaal on alla 1000 grammi või kelle emal puudub tuulerõugetevastane immuunsus, on viirusele eksponeeritud, on näidustatud lihasesisene

tuulerõugetevastase immuunglobuliini manustamine, mida tuleb teha 96 tunni jooksul pärast kokkupuudet (21, 34, 35). See vähendab sümptomaatilise infektsiooni ja tõsiste haigusnähtude ilmnemise tõenäosust. Ka rasedatele, kes ei ole immuused ja kellel on olnud haigega lähikontakt, soovitatakse manustada immuunglobuliini (36).

Toksoplasmoosi puhul on eriti oluline alustada ravi raseduse ajal ja sellega lapse sünnini jätkata. Enne 18. gestatsiooninädalat kasutatakse esmavalikuna spiramütsiini, pärast seda pürimetamiini, sulfadiasiini ja nende toksilisust vähendava foliinhappe kombinatsiooni. Kui amnionivedeliku PCR on toksoplasmoosi suhtes positiivne, tuleb määrata kolmikravi, negatiivse vastuse korral võib isegi pärast 18. rasedusnädalat jätkata spiramütsiiniga (23). Kaasasündinud toksoplasmoosi ravi tuleb sünni järel jätkata ühe aasta vältel pürimetamiini, sulfadiasiini ja foliinhappega (30). Samas tuleb arvestada ravimite kättesaadavusega, sest näiteks Eestis puudub spiramütsiinil ja sulfadiasiinil müügiluba.

Punetiste vastu ravi pole, ka ei ole ema nakatumise korral võimalik ülekanne lootele mingil moel aidata ära hoida. Punetistega vastsündinu käsitus seisneb sümptomite leevendamises (1, 2).

Listerioosi ravi alustatakse raseduse ajal, kui emal on palavik ja esinevad spetsiifilised sümptomid. Eelistatud on vähemalt 14päevane kuur suures annuses ampitsilliini või amoksiitsilliiniga, invasiivse vormi puhul lisatakse raviskeemi gentamütsiin (8, 26). Penitsilliiniallergia korral on kasutusel erütromütsiin (8). Sarnaselt rasedatega on ka vastsündinutel esmavalikuks ampitsilliin aminoglükosiidiga (37).

Parvoviirus B19 vastu puudub spetsiifiline ravi, rõhk on loote jälgimisel ja vajaduse korral üsiseste vereülekannete tegemine. Parvoviirus-infektsioonist tingitud sümptomitel on lapse immuunsüsteemi arenedes kalduvus leeveneda (12).

ENNETUS

Arvestades kaasasündinud infektsioonide võimalikke tagajärgi, on tähtis pöörata tähelepanu nakatumise vältimisele. Väga oluline on raseda ja tervishoiutöötaja omavaheline suhtlus ning koostöö, samuti patsiendi nõustamine.

Vaktsineerimine on tõhus meetod punetiste ja tuulerõugete ennetamiseks haigust

mittepõdenute jaoks. Punetistevastane vaktsiin kui osa mumps, leetrite ja punetiste vastasest vaktsiinist kuulub Eesti riiklikku immuniseerimiskavasse. Nii punetiste- kui ka tuulerõugetevastane vaktsiin on elusvaktsiinid, seega on need raseduse ajal vastunäidustatud, mistap peaks mitteimmuunseid naisi vaktsineerima enne rasedust, eelistatult 4 nädalat enne viljastumist. Immuniseerimata rasedatele peaks soovitada vaktsineerida pärast sünnitust (1).

Herpese kui enamjaolt sünnituse ajal lapsele edasikanduva haiguse puhul mängib rolli sünnitusviis. Aktiivse esmase herpese korral on soovitatav teha keisrilõige ja muudel juhtudel sünnitada loomulikult teel, kuigi mõnes riigis soovitatakse keisrilõige teha ka siis, kui tegu pole primaarse nakkusega (1, 13, 33). Aktiivse haigusega naisele peaks kolmandal trimestril määrama atsükloviiri, et vähendada sünnituse ajal aktiivsete lesioonide esinemist ja viiruse levitamise riski (1, 13).

Infektsioonide vältimises on palju ema enda kätes, sest teatud käitumissuuniseid järgides on võimalik nakatumisohtu märkimisväärselt kahandada. Olenevalt haigustekitajast leidub küll spetsiifilisi

riskitegureid, näiteks listeeriasse haigestumist soodustab kuumutamata piimatoodete tarbimine, kuid paljud riskitegurid on siiski patogeensust sõltumata sarnased ning see lihtsustab mõnevõrra nakkuste ennetust. Eriti hoolikalt tuleb raseduse ajal järgida hügieeninõudeid, vältida kontakti võimalike nakkusallikatega ning suhtuda seksuaalellu vastutustundlikult (vt tabel 2) (1).

KOKKUVÕTE

Emalt lootele või vastsündinule edasikanduvad infektsioonid kujutavad lapsele tõsist ohtu ja neisse ei tohiks kergekäeliselt suhtuda. Haigustekitajate gamma on lai ning ühtset algoritmi nakkushaigusega raseda käsitlemiseks praegu ei ole – igal juhul on oluline tuvastada, kas tegu on esmase või korduva nakkusega. Lisaks raskendab diagnostikat ja ravi nii ema kui ka lapse eripäradega arvestamine. Et mõne infektsiooni vastu spetsiifiline ravi puudub, on ääretult oluline nakkuste ennetamine, milles lasub vastutus peamiselt küll rasedal, kuid samuti tervishoiutöötajatel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

Tabel 2. Soovitused infektsioonide ennetamiseks rasedatele ja rasedust planeerivatele naistele (kohandatud allika 1 põhjal)

Soovitus	Täpsustus	Põhjendus
Kaitsta end reisides infektsioonide eest	Reisieelne nõustamine, kui reisitakse raseduse ajal või rasedust planeerides	Reisisihtkoha endeemiliste infektsioonide (nt toksoplasmoos, Zika viirus) ennetus
Pesta käsi seebi ja veega või kasutada desinfektanti	Pesta käsi pärast <ul style="list-style-type: none"> tualetis käimist toore liha, toore muna, pesemata puu- ja juurviljade katsumist toidu valmistamist ja enne söömist aiatöid, kokkupuudet mulla ja pinnasega 	Toksoplasmoosi, listerioosi ja salmonelloosi ennetus
Vähendada kokkupuudet imikute ja väikelaste sülje ja uriiniga	<ul style="list-style-type: none"> Huulte asemel teha imikutele ja väikelastele musi põsele ja pealaele Pärast mähkmete vahetamist pesta käsi 	CMV ennetus
Vältida pastöriseerimata piimatoodete tarbimist	Pehmeid juuste (nt feta, Brie) mitte tarbida	Listerioosi ennetus
Vältida pesemata või eelnevalt lahtilõigatud puu- ja juurviljade tarbimist	<ul style="list-style-type: none"> Süüa värskest valmistatud salateid Idusid mitte süüa 	Listerioosi ennetus
Mitte katsuda ega puhastada kassi liivakasti	Kui kassi liivakasti puhastamine on vältimatu, kanda selle ajal kindaid ja pesta pärast käsi	Toksoplasmoosi ennetus
Vastutustundlik seksuaalkäitumine	<ul style="list-style-type: none"> Kaitsta end STLI eest Näidustuse korral käia STLI suhtes testimas 	Vertikaalselt edasikanduvate STLI-de ennetus ja ravi
Rääkida tervishoiutöötajaga vaktsineerimisest	Teatud vaktsiinid on raseduse ajal lubatud, mõningaid vaktsiine aga ei tohiks raseduse ajal teha	Elusvaktsiine tuleks manustada raseduse eel, inaktiveeritud vaktsiine (nt gripp, läkakõha) võib manustada raseduse ajal
Vältida kokkupuudet nakatunud inimestega	Eelkõige vältida väljendunud sümptomitega nakatunud	Punetiste, tuulerõugete ja parvoviirus B19 ennetus

CMV – tsütomegaloviirus; STLI – seksuaalsel teel levivad infektsioonid

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Department of Paediatrics, University of Tartu, Estonia,
³ Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
⁴ Department of Internal Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Loora Grünvald,
 looragrundvald@gmail.com

Keywords:
 foetus, pregnancy infection, TORCH

SUMMARY

Maternal infections compromising the foetus and the neonate

Loora Grünvald¹

Supervisors: Heili Varendi², Pilleriin Soodla^{3,4}

Mother-to-foetus transmissible infections can result in a variety of outcomes in the foetus, including hearing and vision loss, limb hypoplasia and developmental impairment. Such diseases can also cause intrauterine foetal demise, yet remain asymptomatic in others. As the variety of potential pathogens is wide, there is no specific guideline to follow.

A healthcare professional must take into account both the mother's and foetus's traits. Gestational age at the time of infection and primary as opposed to recurrent exposure to the pathogen are only a few of the factors that determine how severe the effects of these infections will be for the child. Moreover, the rate of transmission from the mother to the foetus depends on the gestational age and varies according to the pathogen, emphasizing once more the importance of the case-centred approach. It is essential to understand the relevance of disease prevention in these cases – without an affected mother there can be no affected foetus.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Keighley CL, Skrzypek HJM, Wilson A, et al. Infections in pregnancy. *Med J Aust* 2019;211:134–41.
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol* 2015;42:77–103.
3. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e177–88.
4. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob Health* 2017;5:e300–9.
5. Toxoplasmosis, congenital. Surveillance Atlas of Infectious Diseases, European Centre for Disease Prevention and Control; viimati muudetud 10.09.2020. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=52&Indicator=452845&GeoResolution=2&TimeResolution=Year&StartTime=2007&EndTime=2019&CurrentTime=2018&Distribution=452846&DistributionRepresentation=B&TimeSeries=region&TimeSeriesReprese>
6. Congenital Rubella Syndrome - number of reported cases. World Health Data Platform, World Health Organization; viimati muudetud 19.11.2020. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/congenital-rubella-syndrome---number-of-reported-cases>.
7. Listeriosis. Surveillance Atlas of Infectious Diseases, European Centre for Disease Prevention and Control; viimati muudetud 02.10.2020. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=33&Indicator=452554&GeoResolution=2&TimeResolution=Year&StartTime=2007&EndTime=2019&CurrentTime=2019&Distribution=452528&DistributionRepresentation=B&TimeSeries=region&TimeSeriesReprese>.

8. Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:143–52.
9. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, et al. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe* 2017;21:561–7.
10. Whitley RJ. Congenital cytomegalovirus and neonatal herpes simplex virus infections: to treat or not to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(6 Suppl 1):S60–3.
11. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, et al. Rubella. *Lancet* 2015;385:P2297–307.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011;118:175–86.
13. Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG* 2011;118:187–92.
14. Khalil A, Heath P, Jones C, et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment. *Scientific Impact Paper No. 56. BJOG* 2018;125:e1–11.
15. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus, a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1205–13.
16. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115–22.
17. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 2016;36:407–19.
18. Awofisayo A, Amar C, Ruggles R, et al. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2015;143:249–56.
19. De Jong EP, Vossen ACTM, Walther FJ, et al. How to use... neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:93–8.
20. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 2018;42:149–54.
21. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open* 2019;3:1–6.
22. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:95–102.
23. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;255:44–50.
24. Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy. *Practice Bulletin No. 151. Obstet Gynecol* 2015;125:1510–25.
25. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, et al. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine* 2019;37:202–9.
26. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:510–9.
27. Vaas P, Rull K, Põllumaa Sjt. Raseduse jälgimise juhend (versioon 4). Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend; 2011. https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegavused/Tervis/Tervishoiustuseteem/raseduse_jalgimise_juhend_2011.pdf.
28. Hwang JS, Friedlander S, Rehan VK, et al. Diagnosis of congenital/perinatal infections by neonatologists: a national survey. *J Perinatol* 2019;39:690–6.
29. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. *Front Pediatr* 2020;8:13.
30. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int* 2018;67:715–21.
31. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933–43.
32. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 2018;42:168–75.
33. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res* 2020;176:104721.
34. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol* 2015;42:61–75.
35. Spetsiifilised immuunglobuliinid ja nende kasutamine. Tallinn: Sotsiaalministeerium, Terviseamet, Eesti Infektsioonhaiguste Selts; 2014. https://www.vaktsineeri.ee/sites/default/files/dok/Nakkushaigused/meedikutele/Immuunglobuliinide_kasutamine.pdf.
36. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:209–17.
37. Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.