

# Ocena częstości występowania przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii i różyczki u kobiet w wieku rozrodczym

Justyna Pasternak<sup>1</sup>, Barbara Rajtar<sup>2</sup>, Elwira Rybacka<sup>1</sup>, Joanna Trybus-Domańska<sup>1</sup>, Kinga Krukowska<sup>1</sup>, Agnieszka Stec<sup>2</sup>, Małgorzata Polz-Dacewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Wirusologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

<sup>2</sup> *Zakład Wirusologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

Pasternak J, Rajtar B, Rybacka E, Trybus-Domańska J, Krukowska K, Stec A, Polz-Dacewicz. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii i różyczki u kobiet w wieku rozrodczym. *Med. Og. Nauk Zdr.* 2017; 23(3): 185–188. doi: [10.26444/monz/76808](https://doi.org/10.26444/monz/76808)

## Streszczenie

**Wprowadzenie.** W czasie ciąży kobiety są szczególnie narażone na zakażenia drobnoustrojami, które potencjalnie nie zagrażają życiu, ale mogą być bardzo niebezpieczne dla rozwijającego się płodu. Kobieta może uniknąć zakażenia, jeżeli miała kontakt z patogenem w dzieciństwie lub gdy nabyła odporność w wyniku szczepień ochronnych. Do wirusów, które zagrażają ciężarnej, należą m.in. wirus cytomegalii oraz wirus różyczki. Patogeny te mogą powodować zakażenia wrodzone, które są powodem szeregu wad wrodzonych lub nawet zatrzymują rozwój płodu. Dlatego tak ważna jest wczesna diagnostyka zakażeń drobnoustrojami u kobiet ciężarnych i zapobieganie im.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena miana przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii i różyczki u kobiet w wieku rozrodczym.

**Materiał i metody.** W celu oceny miana przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii oraz wirusowi różyczki u kobiet będących w wieku rozrodczym przebadano 42 próbki surowic krwi pobranych od kobiet w wieku 20–25 lat. Oznaczenie obecności oraz liczby specyficznych przeciwciał dokonano za pomocą metody ELISA, przy użyciu zestawów NovaLisa™.

**Wyniki.** Przeprowadzone badania wykazały obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii u 61,9% oraz przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi różyczki u 97,6% badanych kobiet.

**Wnioski.** 1. U ok. 40% badanych nie wykryto przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii, co wskazuje na brak dotychczasowego kontaktu z CMV. 2. Wykazano wysoki stopień uodpornienia przeciwko wirusowi różyczki wśród kobiet w wieku rozrodczym.

## Słowa kluczowe

wady wrodzone, wirusy, wirus cytomegalii, wirus różyczki

## WSTĘP

Cytomegalovirus (CMV) należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Betaherpesvirinae* [1, 2]. Genom wirusów z tej rodziny stanowi podwójna nić liniowego DNA. Kapsyd ma średnicę 100–110 nm, a dodatkowo wokół niego zlokalizowany jest tegument i osłonka [3]. Ciekawą cechą herpesvirusów jest możliwość przejścia w stan latencji, podczas którego wirusowy genom znajduje się w zakażonej komórce, ale jego ekspresja jest zahamowana. Zakażenie latentne utrzymuje się mimo odpowiedzi immunologicznej organizmu gospodarza i w sprzyjających warunkach może prowadzić do reaktywacji wirusa, czyli ponownej ekspresji genów. Reaktywacja wirusa powoduje produkcję nowych wirionów i rozwinięcie się aktywnego zakażenia. Ważne jest, że zakażenie latentne występuje w charakterystycznych dla danego rodzaju wirusa komórkach [4]. W przypadku CMV są to: makrofagi, prawdopodobnie subpopulacja CD8+ limfocytów T i komórki gruczołów wydzielania wewnętrznego [5]. Zazwyczaj genom wirusów z podrodziny *Betaherpesvirinae* ulega integracji z genomem zakażonej komórki, jednak genom CMV jest w tym przypadku wyjątkiem, ponieważ w czasie latencji występuje w formie episomalnej, kulistej cząsteczki [4].

Wirus różyczki należy do rodziny *Togaviridae*, rodzaju *Rubivirus* [6] i posiada genom złożony z jednoniciowego, liniowego RNA. Kapsyd tych wirusów jest otoczony osłonką, ma średnicę 40 nm i charakteryzuje się symetrią kubiczną [3].

Zakażenia wirusami cytomegalii i różyczki w wieku dziecięcym i dorosłym u osób immunokompetentnych nie stanowią dużego zagrożenia dla zdrowia i życia. W przypadku osób w stanie immunosupresji, np. po transplantacji narządów, zakażenie CMV stanowi już problem zdrowotny. Podobnie w trakcie ciąży oba wirusy mogą być bardzo groźne dla rozwijającego się płodu. Do zakażenia wrodzonego wirusami cytomegalii i różyczki dochodzi na drodze wertykalnej, krwiopochodnej, zwykle w następstwie pierwotnego zakażenia ciężarnej. Natomiast w przypadku wirusa cytomegalii może dojść również do reaktywacji zakażenia latentnego [1]. U 10–15% zakażonych wewnątrzmacicznie noworodków występują po urodzeniu objawy kliniczne ze strony różnych narządów i układów, które powodują u większości niemowląt różnego stopnia upośledzenie rozwoju psychoruchowego i umysłowego, padaczkę oraz niedowidzenie i niedosłuch. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i narządów zmysłów u noworodka to głównie małogłowie i oraz zwapnienia śródmózgowe, poszerzenie komór bocznych mózgu, zapalenie siatkówki, a także niedosłuch nerwowo-zmysłowy, który ma charakter postępujący i nie zawsze występuje już w pierwszych dniach życia [1]. Zakażenia wrodzone wirusem różyczki mogą powodować dodatkowo:

Adres do korespondencji: Barbara Rajtar, Zakład Wirusologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. W. Chodźki 1, 20-093 Lublin, Polska  
E-mail: [b.rajtart@umlub.pl](mailto:b.rajtart@umlub.pl)

Nadesłano: 13 lipca 2017; zaakceptowano do druku: 4 września 2017

mikrocefalię, zwapnienie wewnątrzczaszkowe, zapalenie płuc, zaćmę, jaskrę, uszkodzenia tętnicy płucnej i aorty, głuchotę sensoryczną, zaburzenia mowy oraz upośledzenie umysłowe [6]. Im wcześniej dojdzie do zakażenia w trakcie ciąży tymi wirusami, tym gorsze są rokowania dla płodu. Natomiast gdy zakażenie wystąpi w trakcie zaawansowanej ciąży, dziecko może urodzić się z zakażeniem bezobjawowym [7].

Warto zwrócić uwagę na to, że zakażenie ciężarnej cytomegalowirusem może mieć charakter pierwotny lub nawrotowy. Obecność swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG może wskazywać zarówno na świeże zakażenie w ciąży, jak i na zakażenie nabyte nawet kilka miesięcy przed ciążą. Trzy- lub czterokrotny wzrost miana przeciwciał w klasie IgG w kolejnych badaniach przemawia za zakażeniem u ciężarnej (najczęściej nadkażeniem nowym lub obecnym już typem wirusa). Nie da się jednoznacznie określić, czy przy nabytej naturalnie odporności płód jest w pełni chroniony przed uszkodzeniami spowodowanymi zakażeniem wrodzonym ze względu na tendencję do długotrwałego utajenia i zdolności do reaktywacji wirusa [8, 9]. W przypadku wirusa cytomegalii nie została jeszcze wprowadzona szczepionka, która skutecznie i bez efektów ubocznych mogłaby chronić przed zakażeniem pierwotnym tym wirusem.

W Polsce profilaktyka zakażeń wirusem różyczki realizowana jest zgodnie z obowiązującym programem szczepień ochronnych. Od 2003 roku szczepienie wykonuje się skojarzoną szczepionką MMR (przeciw odrze, śwince i różyczce) w schemacie szczepienia podstawowego: pierwotnego w 13.–14. miesiącu życia, uzupełniającego w 10. roku życia. Dodatkowo dziewczętom nieszczepionym w 10. roku życia podaje się obowiązkowo przypominającą szczepionkę MMR w 11. roku życia. Jeżeli dziewczynki nie były szczepione w 10. ani w 11. roku życia, podaje się im obowiązkowo przypominającą szczepionkę MMR w 12. roku życia [10].

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena miana przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii oraz różyczki u kobiet w wieku rozrodczym.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto próbki 42 surowic pobranych od zdrowych kobiet w wieku 20–25 lat, nieposiadających żadnych objawów charakterystycznych dla danych jednostek chorobowych, mogących świadczyć o infekcji. Krew do badania pobrano z żyły łokciowej. Po odwirowaniu, surowice przechowywano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  do momentu wykonania oznaczeń. U wszystkich badanych osób oznaczono poziom swoistych przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii oraz różyczki przy użyciu komercyjnych ilościowych testów immunoenzymatycznych (ELISA) NovaLisa™ (NovaTec Immunodiagnostica GMBH, Niemcy).

Oznaczenie w kierunku obecności przeciwciał w klasie IgG przeciw CMV wykonano testem NovaLisa™ Cytomegalovirus (CMV) IgG, przyjmując za dodatni wynik równy i powyżej 11 NTU. Z kolei oceny obecności przeciwciał w klasie IgG przeciwko wirusowi różyczki dokonano za pomocą zestawu NovaLisa™ Rubella Virus IgG, przyjmując za dodatni wynik wyższy lub równy 15 IU/ml, a ujemny – poniżej 10 IU/ml.

Wyniki pomiędzy 10–15 IU/ml zaklasyfikowano jako wynik graniczny, co było sugestią do powtórzenia oznaczenia.

Oba testy różnią się sposobem wyrażenia miana przeciwciał. W przypadku wirusa cytomegalii są to jednostki proponowane przez producenta, czyli NovaTec Units (NTU):

$$(\text{Średnia wartość absorbancji dla próbki pacjenta}) \times 10 / (\text{Wartość Cut-off}) = [\text{NTU}]$$

Natomiast stężenie przeciwciał przeciwko wirusowi różyczki wyrażone zostało w jednostkach międzynarodowych na mililitr (IU/ml).

Badania wykonano zgodnie z zaleceniami producenta testów.

## WYNIKI BADAŃ SEROLOGICZNYCH W KIERUNKU OBECNOŚCI PRZECIWCIAŁ

Badania wykazały obecność przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii u 26 z 42 badanych kobiet, co stanowi 61,9% badanej grupy. W 16 (38,1%) próbkach nie wykazano obecności przeciwciał przeciw wirusowi, co może świadczyć o braku dotychczasowego kontaktu z CMV.

W przypadku oceny miana przeciwciał przeciwko wirusowi różyczki, badania wykazały obecność specyficznych przeciwciał u 41 z 42 badanych kobiet, co stanowi 97,6% badanej grupy. Przy czym u 21% (9 kobiet) miano było powyżej górnej granicy oznaczalności ( $> 100$  IU/ml). Jedynie w jednej z surowic nie wykryto specyficznych przeciwciał, co może wiązać się z ryzykiem zakażenia w trakcie ciąży oraz wystąpieniem zespołu różyczki wrodzonej u płodu (tabela 1).

**Tabela 1.** Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii i różyczki w badanej grupie

Poziom przeciwciał (IgG)	Liczba badanych
<b>Cytomegalia</b>	
NTU	N (%)
< 11 (brak)	16 (38,1)
11–30 (niski)	16 (38,1)
31–60 (średni)	10 (23,8)
> 60 (wysoki)	0
<b>Różyczka</b>	
IU/ml	N (%)
0–14 (brak)	1 (2,4)
15–32 (niski)	2 (4,8)
33–66 (średni)	12 (28,6)
> 66 (wysoki)	27 (64,3)

## DYSKUSJA

Zarówno wirus cytomegalii, jak i różyczki zaliczane są do grupy TORCH (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*) czyli czynników zakaźnych, których transmisja za matki na płód w pierwszych 16 tygodniach ciąży może prowadzić do ciężkich uszkodzeń płodu lub poronienia [8].

W Polsce nie prowadzi się rutynowej diagnostyki pod kątem zakażeń cytomegalowirusem, mimo zagrożenia, jakie stanowi dla płodu, co może obniżać świadomość zagrożenia, jakie niesie ten wirus. Zazwyczaj kobiety nie są informowane

o skutkach infekcji i możliwości jej zapobiegania, mimo że stosowanie zalecanych środków higienicznych (unikanie kontaktu z płynami ustrojowymi człowieka oraz ograniczony kontakt z dziećmi w wieku poniżej 4 lat) może w 80% zmniejszyć ryzyko serokonwersji [11, 12]. Uzyskane wyniki oznaczeń ilościowych przeciwciał klasy IgG przeciwko CMV w grupie badanych kobiet pokazują, że mniejszy odsetek osób posiada przeciwciała przeciwko wirusowi cytomegalii (w porównaniu do różyczki) – wykryto je u 26 z 42 badanych pacjentek, co stanowi 61,9% badanej grupy. Warto jednak zwrócić uwagę, że obecność swoistych przeciwciał klasy IgG u ciężarnej nie wyklucza ryzyka wystąpienia cytomegalii wrodzonej, a z drugiej strony, zakażenie u matki nie w każdym przypadku musi doprowadzić do występowania wad płodu. Jak dowodzą badania, tylko u 10–15% noworodków zakażonych wirusem w okresie wewnątrzmacicznym pojawiają się poważne komplikacje [13, 14], przy czym infekcje pierwotne częściej powodują wady rozwojowe (30–40%) niż reaktywacje wirusa (0,5–2%) [12, 15]. Z tego powodu warto prowadzić badania nad wykryciem odpowiedniej szczepionki, która zapobiegaby pierwotnym zakażeniom u seronegatywnych kobiet [16].

Ryzyko, jakie niesie okołoporodowe zakażenie wirusem różyczki spowodowało, iż wdrożono programy prowadzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), których celem jest eliminacja zakażeń poprzez przerwanie transmisji wirusa oraz zapobieganie przypadkom różyczki wrodzonej (CRS – *congenital rubella syndrome*). W Polsce szczepienia ochronne prowadzone od 2003 roku dotyczą zarówno dziewczynek, jak i chłopców. W 2014 roku odnotowano 5891 zachorowań na różyczkę, co stanowiło spadek zachorowalności o 85% w porównaniu z rokiem 2013. Tendencję spadkową zaobserwowano we wszystkich województwach oraz – co najważniejsze – nie zarejestrowano występowania żadnego przypadku zespołu różyczki wrodzonej [10]. Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają przedstawione dane epidemiologiczne, ponieważ u 97,6% przebadanych kobiet wykryto przeciwciała IgG świadczące o nabytej odporności. Wskazuje to na sukces szczepień ochronnych w walce z patogenem. Dodatkowo warto zauważyć, że w prewencji CRS niezwykle istotne jest szczepienie zarówno kobiet, jak i mężczyzn w celu ograniczenia krążenia wirusa w społeczeństwie, a tym samym zmniejszenia ryzyka transferu patogenu na kobiety ciężarne [17]. Tendencję taką zauważono po wprowadzeniu od 2003 roku do programu szczepień również szczepionki przypominającej dla chłopców w 10. roku życia, co koreluje ze zmniejszeniem liczby zachorowań [10].

Odwrotna sytuacja obserwowana jest w krajach Afryki nieobjętych programem szczepień ochronnych, gdzie odnotowuje się duży odsetek zachorowań na różyczkę, w szczególności u dzieci poniżej 10. roku życia, które mogą stanowić potencjalny rezerwuar wirusa i być źródłem zakażenia dla kobiet w ciąży. Sytuacja taka przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia zespołu różyczki wrodzonej u noworodków, ale brak jest badań monitorujących zakażenia u kobiet w ciąży, co uniemożliwia jednoznaczne określenie przypadków CRS [17, 18].

W przypadku zakażeń wirusem cytomegalii, brak możliwości prowadzenia szczepień skutkuje brakiem przeciwciał przeciwko patogenowi u części kobiet, a tym samym, powoduje wzrost ryzyka infekcji podczas ciąży. Ponadto, zdolność reaktywacji wirusa w czasie obniżonej odporności organizmu sprawia, iż nawet obecność w surowicy przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi cytomegalii nie daje pełnej ochrony przed wystąpieniem zakażenia wrodzonego.

Obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko wirusowi różyczki przyczyniają się do nabycia trwałej odporności po szczepiennej u kobiet w wieku rozrodczym. Świadczy o tym obecność w surowicy przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi, co może zapobiec niekorzystnym skutkom zakażeń płodu w czasie ciąży.

## WNIOSKI

1. U ok. 40% badanych nie wykryto przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii, co wskazuje na brak dotychczasowego kontaktu z CMV.
2. Wykazano wysoki stopień uodpornienia przeciwko wirusowi różyczki w grupie badanych kobiet w wieku rozrodczym.

## PIŚMIENICTWO

1. Milewska-Bobula B, Lipka B. Cytomegalia wrodzona – postępy w rozpoznawaniu i leczeniu. *Przegl Epidemiol.* 2009; 63: 79–83.
2. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (dostęp: 06.07.2017).
3. Działo J, Deptuła W. Systematyka wirusów kręgowców – aktualne dane. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych.* 2010; 59(3–4): 435–449.
4. Miszczak D, Słońska A, Golke A, Cymerys J. Strategie przetrwania herpeswirusów – latencja i apoptoza. *Postępy Hig Med Dosw.* 2013; 67: 276–287.
5. Dzieciatkowski T, Wróblewska M. Zakażenia wirusem cytomegalii oraz ich diagnostyka laboratoryjna u biorców komórek krwiotwórczych. *Diagn Lab.* 2015; 51(1): 59–62.
6. Collier L, Oxford J. *Wirusologia.* Wyd. 2. PZWL, 2001.
7. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S, Hidaka N, Nakayama M i wsp. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39: 653–657.
8. Zagólski O, Smarzyńska A. Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu u niemowląt z wrodzonymi zakażeniami TORCH. *Otorinolaryngologia.* 2003; 2(4): 185–188.
9. Wiczyńska-Zajac A, Ejmocka-Ambroziak A. Zakażenia cytomegalowirusem w ciąży. *Borgis – Nowa Medycyna.* 2000; 8. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1427.zakazenia-cytomegalowirusem-w-ciazy.html> (dostęp: 06.07.2017).
10. Paradowska-Stankiewicz I, Rogalska J, Polkowska A. Różyczka w Polsce w 2014 roku. *Przegl Epidemiol.* 2016; 70(3): 341–348.
11. Dunal M, Trzcńska A, Siennicka J. Wirus cytomegalii – problem zakażeń wrodzonych. *Post Mikrobiol.* 2013; 52(1): 17–28.
12. Willame A, Blanchard-Rohner G, Combescure C, Irion O, Posfay-Barbe K, Martinez de Tejada B. Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-sectional Study. *Int J Environ Res and Public Health.* 2015; 12(12): 15285–15297.
13. Pokorska-Śpiewak M, Niezgodą A, Gołkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Dobrzańska A i wsp. Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Przegl Epidemiol.* 2016; 70(2): 297–310.
14. Margioulas-Siarkou C, Kalogiannidis I, Petousis S, Prapa S, Dagklis T, Mamopoulos A i wsp. Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii and Rubella Vertical Transmission Rates According to Mid-trimester Amniocentesis: A Retrospective Study. *Int J Prev Med.* 2015; 6: 32.
15. Gelemanović A, Dobberpuhl K, Krakar G, Patarčić I, Kolčić I, Polašek O. Host genetics and susceptibility to congenital and childhood cytomegalovirus infection: a systematic review. *Croat Med J.* 2016; 57: 321–330.
16. Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccines under clinical development. *J Virus Erad.* 2016; 2(4): 198–207.
17. Farra A, Pagonendji M, Manikariza A, Rawago D, Ouambita-Mabo R, Guifara G i wsp. Epidemiology of primary rubella infection in the Central African Republic: data from measles surveillance, 2007–2014. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 505.
18. Getahun M, Beyene B, Gallagher K, Ademe A, Teshome B, Tefera M i wsp. Epidemiology of rubella virus cases in the pre-vaccination era of Ethiopia, 2009–2015. *BMC Public Health.* 2016; 16: 1168.

# Evaluation of the frequency of occurrence of antibodies against cytomegalovirus and rubella virus in women at reproductive age

## Abstract

**Introduction.** During the course of pregnancy, women are particularly prone to microbial infections that are not potentially life-threatening; however, they may pose a serious threat to developing foetus. A woman can prevent infection either by being in contact with the pathogen during childhood or by acquiring immunity through vaccination. The viruses that are threatening to pregnant women include, among others, cytomegalovirus and rubella virus. These pathogens may cause congenital infections that can lead to a number of birth defects or even stop the development of the foetus. Therefore, an early diagnosis and prevention is crucial as far as pregnant women are concerned. Objectives. The aim of the study was to evaluate cytomegalovirus and rubella antibody titers in women of childbearing potential.

**Material and methods.** In order to assess the titer of IgG class antibodies to cytomegalovirus and rubella in women of childbearing age, 42 blood serum samples collected from women aged between 20–25 years were examined. Determination of the presence and quantity of the specific antibodies was performed by utilising the NovaLisa™ sets and ELISA method.

**Results.** The study indicated the presence of IgG antibodies to cytomegalovirus in 61.9% of the examined women and IgG antibodies to rubella virus in 97.6% of those examined.

**Conclusions.** 1. Approximately 40% of the examined had no antibody against cytomegalovirus, which indicates the absence of a previous contact with CMV. 2. A high degree of immunization against rubella was observed among women at child-bearing age.

## Key words

congenital abnormalities, viruses, cytomegalovirus, rubella virus