

Ciąża powikłana boreliozą

Maciej Szymik¹ (ABDEF), Anna Kotlińska² (BF), Andrzej Jaworowski³ (F),
Magda Rybak-Krzyszowska¹ (DF), Irena Kaim³ (F), Bernadetta Richter¹ (B),
Hubert Huras³ (E), Karolina Szymik⁴ (BF)

¹ Klinika Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Polska

² Wydział Nauk o Zdrowiu UJ CM w Krakowie, Polska

³ Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM w Krakowie, Polska

⁴ Uniwersytet Pavla Jozefa Šafárika w Koszycach, Słowacja

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Rosnąca liczba kobiet ciężarnych z boreliozą skłania do wdrażania odpowiedniego sposobu postępowania w takich przypadkach. Mała liczba badań w tym zakresie zmusza do stałego poszerzania wiedzy na ten temat. Borelioza jest wywołana przez krętka z rodzaju *Borrelia burgdorferi* sensu lato, wśród których w Europie i Polsce najczęściej spotyka się typ *Borrelia burgdorferi, garinii* oraz *afzelii*. Rezerwuar stanowią dzikie zwierzęta oraz gryzonie, a przenoszone są przez kleszcze z rodzaju *Ixodes Ricinus*. Z uwagi na podobieństwo do innych chorób, różnicowanie w ciąży może być niekiedy trudne. Podstawę rozpoznania powinien stanowić wywiad uzyskany od pacjentki oraz obraz kliniczny stwierdzający rumień wędrujący, któremu mogą towarzyszyć objawy zmęczenia oraz przypominające grype. W późniejszych okresach przeważają głównie objawy neurologiczne oraz kardiologiczne. W przypadku boreliozy rekomendacje oraz wielu autorów zaleca stosowanie antybiotykoterapii. Taki rodzaj leczenia może być bezpiecznie użyty zarówno w ciąży, jak i u matek karmiących. Jak dotychczas brak jest dowodów, które w sposób jednoznaczny ukazują związek między inwazją krętka na płód, a niekorzystnym przebiegiem ciąży oraz wystąpieniem powikłań u płodu w postaci wad.

W pracy zaprezentowano model postępowania diagnostycznego, terapeutycznego w przebiegu ciąży powikłanej boreliozą, a także wdrożenie odpowiedniej profilaktyki w tej grupie pacjentek.

Słowa kluczowe: ciąża; borelioza; rozpoznanie; leczenie

Adres do korespondencji: Maciej Szymik

Klinika Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

ul. Kopernika 23, 31-500 Kraków

Tel. +48 12 424 84 12, e-mail: szymik@autograf.pl

Liczba słów: 1942 **Tabele:** 1 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 25

Received: 30.05.2019

Accepted: 11.06.2019

Published: 28.06.2019

WSTĘP

W ciągu ostatnich kilku lat borelioza staje się prawdziwym problemem sporej grupy pacjentów. Pojawiają się nowe przypadki kobiet, u których ciąża powikłana jest boreliozą.

Borelioza z Lyme [1], to choroba wielonarządowa wywołana przez krętka i przenoszona przez kleszcze, które w Europie i Polsce stanowią ten sam rodzaj *Ixodes Ricinus*, natomiast jego rezerwuar mogą stanowić dzikie zwierzęta oraz gryzonie [2-4]. Epidemiologicznie najczęściej zachorowań notuje się w okresie wiosenno-letnim, najczęściej w kwietniu oraz maju, rzadziej obserwowane w okresie jesiennym, we wrześniu i październiku. Związane jest to prawdopodobnie z aktywnością fizyczną i wypoczynkiem ludzi korzystających z terenów zielonych, jakie stanowią parki, lasy, łąki itp. [2,4,5]. Natomiast wśród grup zawodowych najbardziej narażeni są leśnicy [6]. Szwed Arvid Afzelius, jako pierwszy na świecie opisał wystąpienie rumienia i skojarzył go z ukąszeniem przez kleszcza. Wiele lat od jego odkrycia, niemiecki uczony Albert Bannwarth powiązał objawy skórne (*erythema migrans*) oraz neuroboreliozę z ukąszeniem przez kleszcza. Do dnia dzisiejszego neuroborelioza nazywana jest Zespołem Bannwartha [7]. Termin „borelioza z Lyme” wywodzi się najprawdopodobniej z uwagi na opisanie kilkunastu przypadków zachorowań u dzieci, które wystąpiły na terenie stanu Connecticut w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w okolicy miasteczka Lyme. Miało to miejsce w 1975 roku [1,8].

W Polsce choroba określaną jest boreliozą. Nazwa pochodzi od Amedee Borrelia, francuskiego biologa. Natomiast w 1983 roku, po wyizolowaniu krętka z kleszcza przez Willy Burgdorfera podano nazwę *borrelia burgdorferi*, zapewne jako wynik prac prowadzonych w przypadku tej choroby przez obu uczonych. Przebieg kliniczny można podzielić na okresy, w oparciu o intensywność objawów [3]. W I stadium boreliozy, zwanym wczesnym, zazwyczaj

pojawia się rumień wędrujący (*erythema migrans*), który jest zmianą skórą zlokalizowaną u dorosłych zazwyczaj w obrębie kończyn oraz tułowia, okolony obwódka, pierścieniem, zwykle do 5cm, pojawiający się najczęściej do 30. dni od ukąszenia kleszcza. Zmianom skórnym mogą towarzyszyć objawy grypopodobne w postaci osłabienia, gorączki [2-5]. Wiele przypadków może przebiegać bezobjawowo [8]. W późniejszym okresie dochodzi do rozprzestrzeniania się krętka drogą krwionośną. Dominować będą objawy kardiologiczne oraz neurologiczne. Może pojawić się gorączka i osłabienie, zwykle o charakterze napadowym. Mogą pojawiać się porażenia nerwu twarzowego, zazwyczaj obustronnie oraz objawy oponowe. Wielu autorów opisuje polineuropatię. Te okresy wiążą się również zmiennie często z wystąpieniem bloku przedsionkowo-komorowego I, II i III stopnia serca. Nierzadko obserwowane jest też zapalenie mózgu. Pojawiają się zmiany zapalne w obrębie wielu stawów. Autorzy wymieniają zmianę w postaci niebieskoczerwonego zabarwienia skóry osiągającą do 5cm wielkości, którą nazywano *Borrelia lymphocytoma*, która po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zazwyczaj znika samoistnie [2,3,5]. Taki przypadek opisują autorzy w swoim opracowaniu, który wystąpił u ciężarnej kobiety i po zastosowaniu antybiotykoterapii uległ całkowitej remisji [9]. Stadium II, zwane późną boreliozą występuje kilka lub kilkanaście miesięcy od ukąszenia. Dolegliwości i objawy mogą przybierać charakter przewlekły, wśród których należy wymienić ataksję, otępienie, porażenia nerwu VII, VIII, wzrokowego. Ponadto mogą występować zapalenia rogówki i tęczówki. Również w tym okresie może wystąpić groźne powikłanie w postaci zapalenia mózgu. Ponadto nierzadko opisywane są również spastyczne niedowłady poprzeczne oraz zmiany zapalne stawów. Innym groźnym powikłaniem tej fazy choroby jest *acrodermatitis chronica atrophicans* (niebieskoczerwone zabarwienie skóry), mogące prowadzić po wielu latach trwania choroby do zaników skóry w jego obrębie [2,3,5]. Przy różnicowaniu należy wziąć pod uwagę choroby, którym towarzyszyć mogą niektóre z opisanych najczęściej występujących objawów [3,10-12]. Rozpoznanie choroby powinno opierać się o wywiad zebrany od pacjentki oraz stwierdzenie rumienia skóry oraz towarzyszących mu objawów, często przypominających grypę [2,5,13]. Również na tym etapie w oparciu o wywiad, rozważyć należy czy infekcja nie wystąpiła jako reaktywacja (reinfekcja) poprzedniego kontaktu

i ukłucia przez kleszcza lub jako efekt braku leczenia, a także w braku skuteczności leczenia [3,5,8]. Według zaleceń i rekomendacji, w oparciu o uzyskany wywiad od pacjentki oraz objawy kliniczne, często przed wykonaniem odpowiednich testów serologicznych, należy szybko wdrożyć odpowiedni rodzaj antybiotykoterapii [3,5]. Warto pamiętać, że stosowanie tego typu terapii, może powodować wystąpienie reakcji Jarisch-Herxheimer, która polega na pojawieniu się określonych objawów w postaci podwyższonej temperatury, dreszczy, wysypek skórných, które z reguły ustępują w przeciągu doby [14].

BORELIOZA W CIĄŻY – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Butler zwraca uwagę w przebiegu boreliozy w ciąży na możliwość pojawienia się skurczów macicy. Wymienia zaburzenia w zakresie funkcjonowania nerek i wątroby oraz niedociśnienie, uszkodzenie mięśnia sercowego oraz zaburzenia neurologiczne od drgawek do udarów włącznie. Powyższe spowodowane jest, jak podaje przez substancje uwalniane przez krętki i wymienia tutaj pirydazę, nonendotoksyny oraz lipoproteiny. To z kolei może aktywować prawdopodobnie poszczególne cytokiny, jako wynik odpowiedzi na czynnik zapalny [14].

Wśród publikacji warto również przytoczyć pracę węgierskich badaczy, którzy w badaniu trwającym 22 lata, przeanalizowali grupę 95. pacjentek w ciąży, u których stwierdzono boreliozę z Lyme. Analizie poddano sposób podawania antybiotykoterapii oraz przypadki nieleczone. We wnioskach autorzy zwrócili uwagę, że u matek, u których nie zastosowano leczenia, ryzyko wystąpienia ciąży o niekorzystnym przebiegu zwiększało się w sposób istotny statystycznie (OR=7,61). Choć opisali pojedyncze przypadki występowania pewnych powikłań w postaci naczyniaka jamistego rozpoznanego w badaniu ultrasonograficznym u płodu w wątrobie, zgonu wewnątrzmacicznego w 20. tygodniu ciąży, nadciśnienia, żółtaczki oraz wady serca płodu [15], autorzy nie zaobserwowali dodatniej korelacji otrzymanych wyników, które byłyby znamienne statystycznie, mówiące w sposób jednoznaczny o teratogennym wpływie krętka na płód.

W 2007 roku amerykańanie [16], którzy biorąc pod uwagę zachorowanie w porównaniu do innych chorób wywołanych przez krętki przeanalizowali jej wpływ na uzyskanie niekorzystnego wyniku przebiegu ciąży. Opisali przy-

padek ciężarnej, u której rozpoznano boreliozę w III trymestrze, gdzie zastosowano pełne leczenie przy użyciu amoksycyliny podawanej doustnie. Nie zaobserwowali negatywnego wpływu na przebieg ciąży oraz stan urodzeniowy noworodka [16].

W badaniu opublikowanym w 2011 roku [17] opisano 7. przypadków kobiet, u których w ciąży stwierdzono rumień wędrujący oraz infekcję boreliozy w oparciu o obraz kliniczny oraz badania uzyskane z krwi. Po podaniu ceftriaksonu przez okres 14. dni uzyskano całkowitą remisję objawów i stwierdzono przebieg ciąży bez powikłań.

W pracy z 2014 roku, w oparciu o badanie ultrasonograficzne, rozpoznano płodową kamicy pęcherzyka żółciowego oraz wielowodzie. Przypadek dotyczył pacjentki rasy czarnej, u której boreliozę w ciąży leczono ceftriaksonem. W 36. tygodniu wykonano cięcie cesarskie. Objawy u noworodka w postaci nieprawidłowego obrazu ultrasonograficznego w zakresie pęcherzyka żółciowego utrzymywały się jeszcze ponad 2 lata po porodzie. Jednak w przypadku stwierdzenia kamicy żółciowej prenatalnie, w 70%, jak podaje autor nie będzie powikłana [18].

Krętki o typie *Borrelia* mają zdolność przenikania przez łożysko do płodu za pośrednictwem krwi ciężarnej [4]. Niektórzy autorzy opisują możliwość wystąpienia określonych wad rozwojowych. Przeważnie dotyczy to zakażenia w I trymestrze ciąży i w przypadku kobiet, które nie były poddane odpowiedniemu leczeniu farmakologicznemu. Ta sama autorka przytacza przypadek opisany w 1985 roku, dotyczący boreliozy w I trymestrze ciąży. Opisane zostały wówczas liczne wady w układzie krążenia wcześniaka urodzonego w 35. tygodniu, który zmarł. W materiale sekcyjnym potwierdzono występowanie morfologicznie o typie krętka w różnych narządach, natomiast nie znaleziono w sercu płodu. Powołuje się również na badanie przeprowadzone przez Nadala i wsp., w którym poddano obserwacji 1416 kobiet po porodzie pod kątem między innymi występowania charakterystycznych przeciwciał dla tego typu zakażenia, które wykazano zaledwie u 0.86% badanych, co nie może być wynikiem uznanym jako istotny statystycznie [4].

Badacze z Kanady [13] zarówno w oparciu o wyniki kliniczne, jak i serologiczne nie wykazali negatywnego wpływu infekcji na wyniki położnicze, zarówno u matek, u których stwierdzono boreliozę przed, jak i w ciąży. Ponadto objawy kliniczne występujące niemal w większo-

ści przypadków (rumień czy objawy grypopodobne) miały różny czas trwania, od kilku do nawet 30 dni od ekspozycji na ukąszenie przez kleszcza. Z uwagi na możliwe niekorzystne działanie opisywane w postaci przebarwienia szkliwa zębów czy problemów z kośćcem, z terapii antybiotykowej wyłączają doksycyklinę, jako lek I. rzutu [13].

Ciekawe badanie publikuje Maraspin, która przebadła grupę 105. ciężarnych z objawami rumienia w ciąży. Stwierdzono występowanie pojedynczych przypadków nieprawidłowego przebiegu ciąży (ok.11%): poronienie, poród przedwczesny, wystąpienie wady układu moczowego oraz wady serca. U wszystkich kobiet biorących udział w tym badaniu zastosowano antybiotykoterapię w postaci penicyliny lub ceftriaksonu [4,17].

Dotychczas, pomimo wielu badań opierających się zarówno o dane kliniczne, serologiczne czy epidemiologiczne nie wykazano bezpośrednio związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zakażeniem *Borrelia burgdorferi* a niekorzystnymi wynikami położniczymi. Istnieje kilka badań na różnych modelach zwierzęcych opisujących możliwe przeniesienie takiego zakażenia, a przez fakt podobieństwa kiły wrodzonej wywołanej przez krętka oraz boreliozy, wysnuto wnioski, że taka możliwość może zachodzić, co zapewne wiąże się z upośledzoną odpornością komórkową w wyniku infekcji [19,20]. Autorzy tej samej publikacji nie wykazali przekazywania krętków przez mleko matki [21].

We wszystkich publikacjach oraz rekomendacjach na całym świecie istnieje zgodność, co do stosowania odpowiedniego rodzaju antybiotykoterapii w oparciu o określone objawy kliniczne oraz dostępne testy serologiczne [3,5,8].

ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA

Prawidłowe rozpoznania boreliozy powinno być zawsze ustalone w oparciu o uzyskany wywiad od pacjentki oraz objawy kliniczne. Według najnowszych wytycznych i rekomendacji w serologii kierujemy się dwuetapowym protokołem diagnostycznym, który łączy wykrywanie swoistych przeciwciał w klasie IgM lub IgG mając do dyspozycji uzupełniające się metody, zarówno immunoenzymatyczną (metoda ELISA, wysoka czułość) oraz technikę Western-Blot (wysoka swoistość) [3,5]. Zwykle przeciwciała w klasie IgM pojawiają się po upływie 3-4 tygodni od zakażenia. Mogą utrzymywać się również przez wiele lat, nawet przy zastosowa-

nym skutecznym leczeniu. Natomiast przeciwciała IgG są charakterystyczne zwykle dla późnego okresu choroby [3,5]. Należy podkreślić możliwość wykonania oznaczenia przy użyciu metody PCR (łańcuchowa reakcja polimerazowa) w wycinkach skórnych, a nie w surowicy, która wykrywa DNA krętka. Ze względu na brak standaryzacji badanie nie znajduje powszechnego zastosowania [3,5,22]. W przypadku stwierdzenia u pacjentki rumienia wędrują-

cego sama jego obecność powinna być wystarczającym kryterium rozpoznania [3].

LECZENIE

Autorzy rekomendacji oraz wielu publikacji zalecają stosowanie antybiotykoterapii, w tym amoksycyliny (tab.1.) [3,5,16,19]. Taki rodzaj terapii może być stosowany zarówno w ciąży, jak i w przypadku karmienia piersią. Dopusz-

Tab.1. Postępowanie terapeutyczne w różnych postaciach boreliozy z Lyme* [3]

Obraz kliniczny	Lek	Dawkowanie	Droga	Czas terapii (dni)
Ukłucie przez kleszcza	obserwacja i uświadomienie możliwych objawów @			
Liczne ukłucia kleszczy w rejonie endemicznym osoby spoza tego terenu@	Doksycyklina	1x200 mg	p.o.	1
Rumień wędrujący Borreliolymphocyty Porażenie nerwów czaszkowych	Amoksycylina	3x500 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-21
	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Azytromycyna*	1x 500 mg (dzieci: 10 mg/kg/dz.)	p.o.	7-10
	Klarytromycyna*	2x500 mg (dzieci: 15mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Penicylina V	3x1000 mg	p.o.	14-21
Zapalenie stawów (pierwszy rzut)	Amoksycylina	3x500-1000 mg (dzieci: 50mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
Neuroborelioza (zap. opon m.-rdz., mózgu, korzeni) Zapalenie stawów (nawrót) Zapalenie m. sercowego#	Ceftriaxone	1x2000 mg (dzieci: 50-75mg/kg/dz.)	i.v.	14-28
	Cefotaxime	3x2000 mg (dzieci: 150-200mg/kg/ dz. w 3-4 dawkach)	i.v.	14-28
	Penicillin G	3-4 MU co 4 godz. (dzieci: 0,2-0,4 MU/kg/ dz. w 4- 6 dawkach)	i.v.	14-28
Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry	Amoksycylina	3x500-1000 mg	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
	Ceftriaxone	1x2000 mg	i.v.	14-28
	Cefotaxime	3x2000 mg	i.v.	14-28
	Penicillin G	3-4 MU co 4 godz.	i.v.	14-28
Zapalenie stawów oporne na antybiotykoterapię	Niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inna terapia objawowa; należy poszukiwać innej przyczyny dolegliwości			

@ Ewentualne zastosowanie jednorazowej dawki doksycykliny (p.o. 200mg), jest uzasadnione tylko w przypadku mnogiego pokłucia przez kleszcze podczas pobytu w rejonie endemicznym osoby dorosłej pochodzącej spoza tego terenu.

* Azytromycyna i Klarytromycyna są zalecane wyłącznie w przypadku rumienia wędrującego u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β-laktamowe.

Zapalenie mięśnia sercowego może być leczone do 21 dni, przy czym w przypadku szybkiej poprawy dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia antybiotykami doustnymi (jak rumień wędrujący).

cza się także stosowanie ceftriaksonu lub penicyliny G dożylnie [17,23], natomiast w przypadku stwierdzonego uczulenia, zastosowanie antybiotyków makrolidowych np.: azytromycyny, które jednak cechuje mniejsza skuteczność terapeutyczna. Leczenie powinno trwać przez okres 14-28 dni [3]. Z uwagi na możliwe działania niepożądane, takie jak przebarwienia skłowa oraz możliwe zmiany w układzie kostnym [13], nie zaleca się stosowania doksycykliny [3]. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania antybiotykoterapii po ukąszeniu przez kleszcza. Stosowanie kuracji trwających wiele tygodni lub miesięcy jest bezzasadne, ponieważ do tej pory nie zostało w pełni potwierdzone zarówno naukowo, jak i klinicznie [3,5].

PROFILAKTYKA

W chwili obecnej nie istnieje dostępna profilaktyka czynna w postaci szczepienia [21]. Przebywając w miejscach endemicznie zagrożonych oraz korzystając z terenów zielonych, jak lasy, parki, łąki, czy przydomowe ogrody, należy stosować odpowiedni rodzaj ubrania oraz obuwia ochronnego. Wdrożyć higienę polegającą na dokładnej kontroli i umyciu całego ciała [24]. Ponadto w przypadkach stwierdzenia kleszcza powoli ostrożnie go usunąć, a następnie zdezynfekować to miejsce. Jeżeli usunięcie kleszcza jest trudne do wykonania należy zgłosić się jak najszybciej do lekarza albo odpowiedniej placówki medycznej.

PODSUMOWANIE

W oparciu o dane statystyczne i epidemiologiczne borelioza może stanowić istotny problem dla pewnej grupy pacjentek w ciąży, co skłania do poważnego i szerokiego potraktowania tego tematu. Co roku odnotowuje się około 40. nowych przypadków zachorowania na tę chorobę w ciągu roku. W czasie ciąży dochodzić może podczas transmisji przez łożysko [6].

W sytuacji kobiety ciężarnej położnik powinien objąć opieką perinatologiczną polegającą na zapewnieniu pełnego panelu diagnostycznego, jak i terapeutycznego. Po ustaleniu rozpoznania w oparciu o aktualnie dostępne odpowiednie zalecenia i rekomendacje należy szybko wdrożyć odpowiedni rodzaj antybiotykoterapii, zapewnić ciężarnej dostęp do specjalistycznych poradni (Poradnia Patologii Ciąży, Poradnia Chorób Zakaźnych) celem okresowej kontroli dobrostanu płodu, ocenianego za pomocą badań ultrasonograficznych, jak i wykonywania

w odpowiednim okresie ciąży zapisów KTG oraz stałej opieki ze strony lekarza prowadzącego. Pomimo postępu diagnostycznego oraz terapeutycznego w ciągu ostatnich kilku lat w tej dziedzinie, nadal brak jest odpowiedniej szczepionki [21], która pozwoliłyby uniknąć zakażenia lub zmniejszyć ryzyko możliwych powikłań u matki i płodu. Z wielu badań wynika, że nie ma jednoznacznych dowodów istotnych statystycznie, które potwierdzałyby bezpośredni wpływ tego typu zakażenia na występowanie wad wrodzonych u płodu czy noworodka [25]. Z uwagi na mnogość problemu należy stworzyć odpowiedni model monitorowania i kontroli tych pacjentek, a także zaprojektować odpowiednie badanie, które byłoby prowadzone wielośrodkowo.

1. Steere AC. Lyme borreliosis in 2005. 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(21-22):625-633.
2. Dziubek Z. Choroby Zakaźne i Pasożytnicze. PZWL. Warszawa 1996:162-165.
3. Pancewicz S, Moniuszko-Malinowska A, Garlicki A i wsp. Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. 2018. www.pteilchz.org.pl
4. Piekarska A. Borelioza a ciąża. *Medycyna po Dyplomie*. 2017;26,9(257).
5. Flisiak R, Pancewicz S. Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme – Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008;62(1):193-199.
6. Śliwa L. Teratogeny wpływ bakterii *Borrelia* sp. na płody matek chorujących na boreliozę z Lyme. *Nowa Medycyna* 2011;4:62-65.
7. Podemski R. Kompendium neurologii. Gdańsk. Via Medica. 2008: 281-282.
8. O'Brien JM, Hamidi OP. Infection with *Borrelia*: Implications for Pregnancy. 2017;Nov. 03:1-11. www.smgebooks.com
9. Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S et al. Borrelial lymphocytoma - a case report of pregnant women. *Ticks Tick Bore Dis* 2012;3:257-258.
10. Dotters-Katz SK, Kuller J, Heine RP. Arthropod-borne bacterial diseases in pregnancy. *Obstet, Gynecol. Surv.* 2013;68(9):635-649.
11. Larsson C, Andersson M, Guo BP et al. Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis. *J Infect Dis*. 2006; 194(10):1367-1374.
12. Saetre K, Godhwani N, Maria M et al. Congenital Babesiosis After Maternal Infection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;19,7(1):e1-e5. doi: 10.1093/jpids/pix074.
13. Smith GN, Gemmill I, Moore KM. Management of tick bites and lyme disease during pregnancy. *J Obstet Gynecol Can.* 2012; 34(11):1087-1091.
14. Butler T. The Jarisch-Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;11,96(1):46-52.
15. Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis* 2010;14(6):e 494-498.

16. **Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV.** Lyme Disease in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2007;62(1):41-50.
 17. **Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Pleterški-Rigler D, Strle F.** Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagn. Microbiol Infect Dis.* 2011; 71(4): 446-8.
 18. **Troyano-Lugue J, Padilla-Perez A, Martinez-Wallin I et al.** Short and long term outcomes associated with fetal cholelithiasis: a report of two cases with antenatal diagnosis and postnatal follow-up. Case Report *Obstet Gynecol.* 2014;2014:714271. doi:10.1155/2014/714271.
 19. **Mulleger RR, Haring NS, Glatz M.** Skin infections in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):368-377.
 20. **Grygorczuk S, Świerżbińska R, Moniuszko A et al.** Synthesis of Th17 cytokines in the culture of peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 2, 23(2):242-7.
 21. **Mylonas I.** Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;7:891-898.
 22. **Moniuszko A, Dunaj J, Zajkowska J et al.** Comparison of detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with erythema migrans in north-eastern Poland. *Postępy Dermatol. Alergol.* 2015;32(1):11-4.
 23. **Maraspin V, Strle F.** How Do I Manage Tick Bites and Lyme Borreliosis in Pregnant Women. *Curr Probl Dermatol.* 2009;32:183-190.
 24. **Rabinowitz PM, Gordon Z, Odofin L.** Pet-related infections. *Am Fam Physician* 2007;1,76(9):1314-22.
 25. **Waddel LA, Greig J, Lindsay LR et al.** A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS One,* 2018;13(11): e0207068.
-