

## Practice Advisory: Updated Interim Guidance for Care of Obstetric Patients And Women Of Reproductive Age During a Zika Virus Outbreak

Society for Maternal Fetal Medicine

The American College of Obstetricians and Gynecologists. WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.1(65):8-17

February 12, 2016

*This is an update and replacement of ACOG's Practice Advisory released on January 21, 2016. Zika continues to be an area of evolving care and practice. Fellows should check periodically for revisions and updates on [ACOG's Practice Advisories webpage](#), [CDC's website](#) and [SMFM's website](#). ACOG and SMFM will communicate important changes and updates to this guidance.*

On February 5, 2016, CDC issued updated Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure. This Practice Advisory reiterates the prevention strategies to minimize exposure to Zika and summarizes the current guidance for management of pregnant women who have been exposed.

### Summary of Updated Guidance:

- Antibody testing for Zika virus is now recommended for all pregnant women who have traveled to an affected area regardless of the presence of clinical illness.
- Antibody testing for Zika virus is now recommended for all pregnant women living in an affected area regardless of the presence of clinical illness
- Health care providers should discuss reproductive life plans, including pregnancy intention and timing, with women of reproductive age in the context of the potential risks associated with Zika virus infection.
- Women of reproductive age with current or previous laboratory-confirmed Zika virus infection should be counseled that there currently is no evidence that prior Zika virus infection poses a risk of birth defects in future pregnancies.

### Background:

Zika was reported in May 2015 in South America and since then has spread throughout the Americas. The [CDC](#) and [Pan American Health Organization \(PAHO\)](#) websites maintain and update the list of areas where Zika virus transmission has been identified.

The virus spreads to humans primarily through infected *Aedes aegypti* mosquitoes. Once a person is infected, the incubation period for the virus is approximately 3–12 days. Symptoms of the disease are non-specific but may include fever, rash, arthralgias, and conjunctivitis. It appears that only about 1 in 5 infected individuals will exhibit these symptoms and most of these will have mild symptoms. It is not known if pregnant women are at greater risk of infection than non-pregnant individuals.

Zika during pregnancy has been associated with birth defects, specifically significant microcephaly. Transmission of Zika to the fetus has been documented in all trimesters; Zika virus RNA has been detected in fetal tissue from early missed abortions, amniotic fluid, term neonates and the placenta. However, much is not yet known about Zika virus in pregnancy. Uncertainties include the incidence of Zika virus infection among pregnant women in areas of Zika virus transmission, the rate of vertical transmission and the rate with which infected fetuses manifest complications such as microcephaly or demise. The absence of this important information makes management and decision making in the setting of potential Zika virus exposure (i.e. travel to endemic areas) or maternal infection, difficult. Currently, there is no vaccine or treatment for this infection.

### Prevention Guidance:

- Avoiding exposure is best. Pregnant women should delay travel to areas where Zika outbreaks are ongoing when possible. Women considering pregnancy should

discuss with their obstetric providers the advisability of travel. See the [CDC](#) and [PAHO](#) websites for updated lists of affected countries.

- When traveling to areas where Zika has been reported, women should take all precautions to avoid mosquito bites including the use of EPA-approved bug spray with DEET, covering exposed skin, staying in air-conditioned or screened-in areas, and treating clothing with permethrin.

### Evaluation and Management of Pregnant Women

**Evaluation of pregnant women with a history of travel to an area with ongoing Zika virus transmission (detailed in Figure 1):**

- Recommend testing of pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease (2 or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, conjunctivitis) during or within 2 weeks of travel, using Zika virus RT-PCR and Zika IgM. Fetal management should be based on test results (see below)
- For women without clinical illness consistent with Zika virus disease during or within 2 weeks of travel: Offer testing to pregnant women 2–12 weeks after exposure (travel) with Zika IgM. Fetal management should be based on test results (see below).

**Evaluation of pregnant women residing in an area with ongoing Zika virus transmission (detailed in Figure 2):**

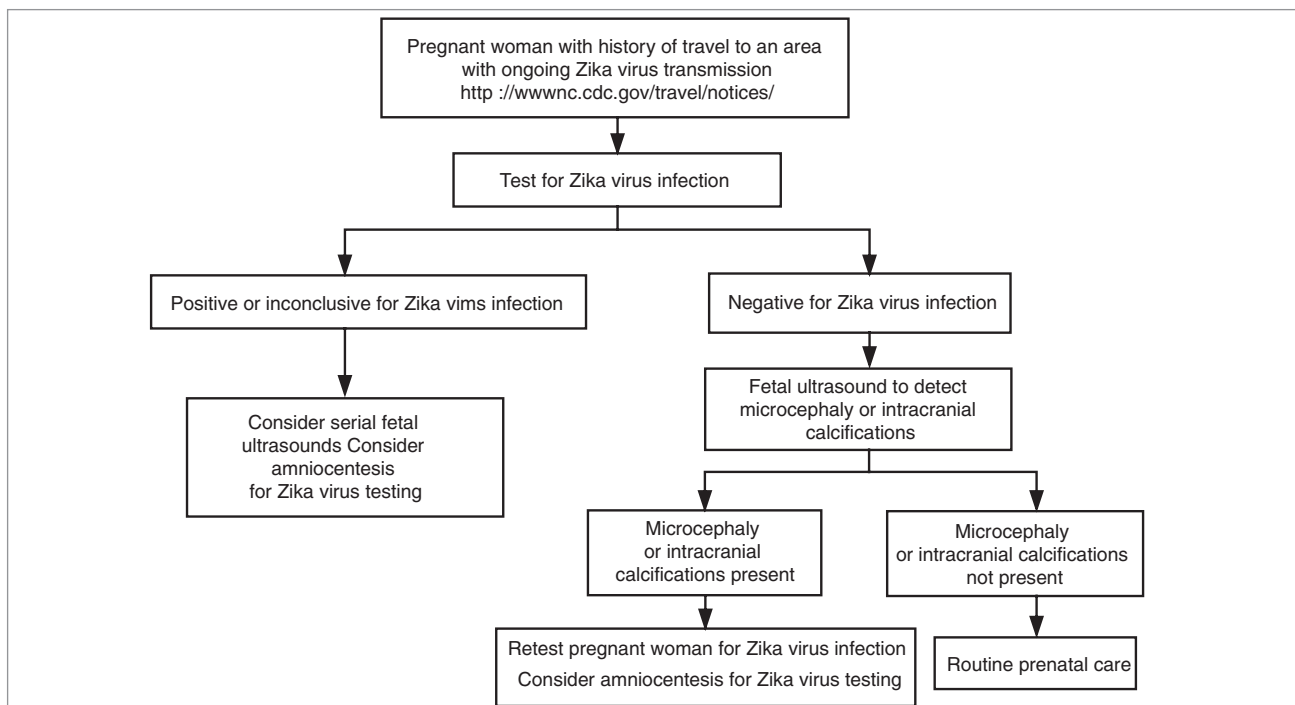
- If clinical illness consistent with Zika is reported, test for infection with PCR and IgM. Fetal management should be based on test results (see below).
- If no clinical illness, obtain IGM at first visit and repeat in late second trimester given ongoing exposure. Fetal management should be based on test results (see below).

Zika virus testing is performed at the CDC Arbovirus Diagnostic Laboratory and a few state health departments. Contact your state health department to facilitate testing using [this list provided by CDC](#) (members-only PDF).

### Fetal Evaluation

Ultrasound examinations are recommended for those living in, or who have traveled to, areas with ongoing Zika virus exposure. It seems reasonable to obtain the first ultrasound 3–4 weeks after symptoms or exposure (for those who have traveled to Zika areas but have no symptoms) or at 18–20 weeks (or as soon as first seen thereafter) for those living in an area with Zika virus infection who have no symptoms.

- Ultrasound examinations should focus on development of findings such as intracranial calcifications and microcephaly, as those abnormalities have been most frequently reported in affected pregnancies.



**FIGURE 1.** Updated interim guidance: testing algorithm for a pregnant woman with history of travel to an area with ongoing Zika virus transmission

1. Testing is recommended for pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease, which includes two or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis during or within 2 weeks of travel. Testing includes Zika virus reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and Zika virus immunoglobulin M (IgM) and neutralizing antibodies on serum specimens ([http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo\\_Zika\\_Chik\\_Deng\\_Testing\\_011916.pdf](http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo_Zika_Chik_Deng_Testing_011916.pdf)). Because of the overlap of symptoms and areas where other viral illnesses are endemic, evaluation for dengue or chikungunya virus infection is also recommended.
2. Testing can be offered to pregnant women without clinical illness consistent with Zika virus disease. If performed, testing should include Zika virus IgM, and if IgM test result is positive or indeterminate, neutralizing antibodies on serum specimens. Testing should be performed 2–12 weeks after travel.
3. Laboratory evidence of maternal Zika virus infection: 1) Zika virus RNA detected by RT-PCR in any clinical specimen; or 2) positive Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody titers that are  $\geq 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers in serum. Testing is considered inconclusive if Zika virus neutralizing antibody titers are  $< 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers.
4. Fetal ultrasounds might not detect microcephaly or intracranial calcifications until the late second or early third trimester of pregnancy.
5. Amniocentesis is not recommended until after 15 weeks of gestation. Amniotic fluid should be tested for Zika virus RNA by RT-PCR. The sensitivity and specificity of RT-PCR testing on amniotic fluid are not known.

Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

- After a first reassuring ultrasound, serial ultrasounds are recommended in the setting of maternal infection (positive or inconclusive IgM and/or PCR), perhaps as frequently as every 3–4 weeks, and obtaining an additional ultrasound could be considered even among those with exposure alone because the natural history of Zika virus in utero infection is not known, and the time from exposure and infection to clinical manifestations is uncertain. Therefore one reassuring ultrasound, particularly if obtained close to the time of infection or exposure, may not preclude later manifestations, and cases with delayed findings have been reported.
- Those with travel history but no evidence of Zika virus infection by serologic testing may be appropriate for less frequent ultrasound screening or routine prenatal care. However, at present, data does not permit the identification of an evidence based interval and/or identify which pregnancies can avoid serial ultrasound entirely. The CDC notes that negative IgM two to twelve weeks after travel cannot definitively rule out Zika virus infection.
- When imaging raises suspicion for fetal infection, amniocentesis for Zika virus testing of amniotic fluid may be considered. The CDC algorithm also suggests that amniocentesis be offered in cases in which PCR and/or IgM testing suggests maternal Zika virus infection, even if sonographic findings are not present. While it is assumed that assay performance on amniotic fluid is similar to that with maternal serum, this is not certain. Nor is it known how long after a pregnant woman becomes infected she can transmit the virus to the fetus, for what duration amniotic fluid will be PCR positive, or what the ability of the test is to determine the presence of fetal injury.

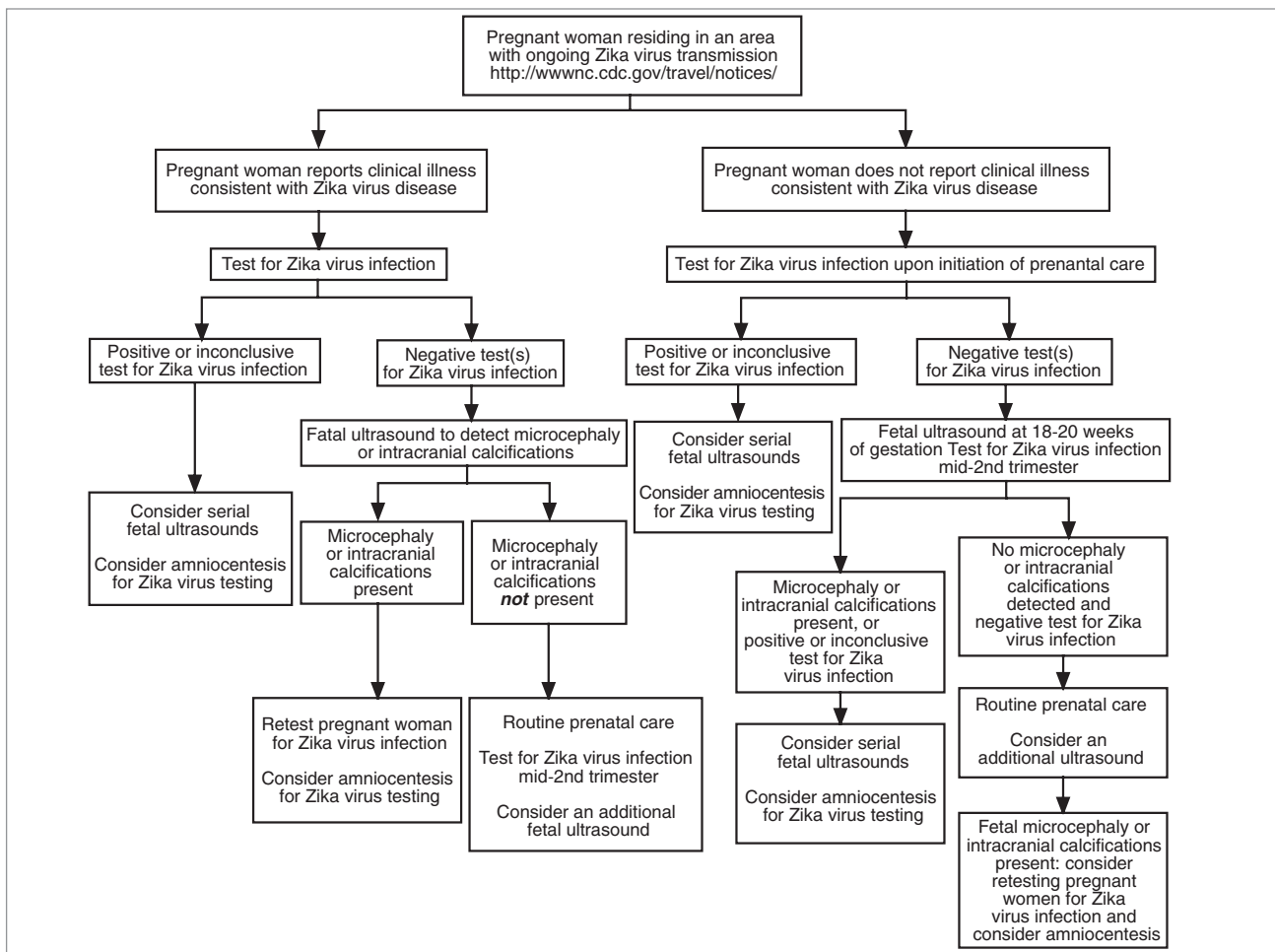
centesis be offered in cases in which PCR and/or IgM testing suggests maternal Zika virus infection, even if sonographic findings are not present. While it is assumed that assay performance on amniotic fluid is similar to that with maternal serum, this is not certain. Nor is it known how long after a pregnant woman becomes infected she can transmit the virus to the fetus, for what duration amniotic fluid will be PCR positive, or what the ability of the test is to determine the presence of fetal injury.

#### Neonatal Outcomes and Evaluation

Guidelines for infants whose mothers have possible Zika virus infection are [available](#).

The many uncertainties about Zika virus biology highlight the challenges of managing and counseling about exposures and infection in pregnancy. Referral to a maternal-fetal medicine or infectious disease specialist with expertise in pregnancy management is recommended (Peterson, 2016) and may be useful particularly for those pregnancies with demonstrated maternal infection or concerning fetal findings.

Another important feature of the CDC algorithm is the recommendation that specimens obtained after Zika virus infection is suspected or diagnosed, should be sent to pathology for further evaluation. This includes fetal remains and placen-



**FIGURE 2.** Interim guidance: testing algorithm for a pregnant woman residing in an area with ongoing Zika virus transmission, with or without clinical illness consistent with Zika virus disease

1. Tests for pregnant women with clinical illness consistent with Zika virus disease include Zika virus reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and Zika virus immunoglobulin M (IgM) and neutralizing antibodies on serum specimens (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wr/mm6505a2.pdf>). Because of the overlap of symptoms and areas where other viral illnesses are endemic, evaluation for dengue or chikungunya virus infection is also recommended. If chikungunya or dengue virus RNA is detected, treat in accordance with existing guidelines. Timely recognition and supportive treatment for dengue virus infections can substantially lower the risk of medical complications and death. Repeat Zika virus testing during pregnancy is warranted if clinical illness consistent with Zika virus disease develops later in pregnancy.
2. Testing can be offered to pregnant women without clinical illness consistent with Zika virus disease. If performed, testing should include Zika virus IgM, and if IgM test result is positive or indeterminate, neutralizing antibodies on serum specimens. Results from serologic testing are challenging to interpret in areas where residents have had previous exposure to other flaviviruses (e.g., dengue, yellow fever).
3. Laboratory evidence of maternal Zika virus infection: 1) Zika virus RNA detected by RT-PCR in any clinical specimen; or 2) positive Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody titers that are  $\geq 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titers in serum. Testing is considered inconclusive if Zika virus neutralizing antibody titers are  $< 4$ -fold higher than dengue virus neutralizing antibody titer.
4. Amniocentesis is not recommended until after 15 weeks gestation. Amniotic fluid should be tested for Zika virus RNA by RT-PCR. The sensitivity and specificity of RT-PCR testing on amniotic fluid are not known.
5. Fetal ultrasounds might not detect microcephaly or intracranial calcifications until the late second or early third trimester of pregnancy. Local health officials should determine when to implement testing of asymptomatic pregnant women based on information about levels of Zika virus transmission and laboratory capacity.
6. Clinical illness consistent with Zika virus disease is defined as two or more of the following signs or symptoms: acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis.

Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505a2>.

tal tissue which can be examined using Zika virus RT-PCR, histopathologic examination and immunohistochemical staining. This testing is recommended to advance the understanding of Zika infection in pregnancy and provide insight to patient counseling in the setting of fetal loss.

**Other Management Considerations:**

Sexual transmission of Zika virus has been reported in a few cases but the frequency and efficiency of this route of infection is uncertain. Additional studies are needed to char-

acterize the risk of sexual transmission of Zika virus; as more information becomes available recommendations will be updated. Based on limited data, there is a theoretical risk of sexual transmission through exposure to semen of males with Zika virus disease. Abstinence or correct and consistent use of condoms may reduce the risk of sexual transmission of Zika virus. Given the potential risks of maternal Zika virus infection, pregnant women whose male partners have traveled to countries in which Zika is reported or have Zika virus infection should

consider using condoms or abstaining from sexual intercourse. Testing of partner's sperm is not recommended at this time.

Although the presence of Zika in breast milk has been reported, it is in very small amounts and unlikely to be harmful for the neonate. Infection through oral intake is not known and any effects of neonatal infection, as with adults, are likely to be mild and of short term consequence. The benefits of breastfeeding likely outweigh the potential neonatal risks. Therefore, the recommendation is that women should continue to breastfeed.

#### Special Considerations for Women of Reproductive Age

Obstetrician-gynecologists and other health care providers should discuss pregnancy intentions and reproductive options with all women of reproductive age for shared decision making. In the context of the ongoing Zika virus outbreak, preconception care should include a discussion of the signs and symptoms and the potential risks of Zika virus infection. For women living in areas with local transmission of Zika virus who want to become pregnant,

obstetrician-gynecologists and other health care providers should emphasize strategies to prevent mosquito bites outlined above. Patient age, fertility, reproductive and medical history, as well as the values and preferences of the woman and her partner should be considered as providers and patients discuss whether delaying plans for pregnancy are appropriate.

When women do not plan a pregnancy, obstetrician-gynecologists and other health care providers should discuss strategies to prevent unintended pregnancy and provide counseling on family planning and the use of contraceptive methods. Safety, effectiveness, availability and acceptability should be considered when selecting a contraceptive method.

Women of reproductive age with current or previous laboratory-confirmed Zika virus infection should be counseled that there currently is no evidence that prior Zika virus infection poses a risk of birth defects in future pregnancies. There is no evidence that a fetus conceived after maternal viremia has resolved would be at risk for fetal infection.

#### References and Resources:

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization for women. Retrieved January 20, 2016.
- Specific Zika virus information is available at:
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Zika virus updates. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta (GA): CDC; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Memorandum. Atlanta (GA): CDC; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Effects of disasters on pregnant women: environmental exposures. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Insect repellent use and safety. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Travel health notices. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Question and answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy. Retrieved February 11, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Retrieved January 20, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus microsite. Retrieved February 11, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: transmission. Retrieved January 20, 2016.
- Nasci RS, Wirtz RA, Brogdon WG. Protection against mosquitoes, ticks, and other arthropods. In: Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2016. New York (NY): Oxford University Press; 2016. Retrieved January 20, 2016.
- Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:122–7.
- Pan American Health Organization. Zika virus infection. Retrieved January 20, 2016.
- Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–4. Retrieved January 20, 2016.
- Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:63–7.

## Практические рекомендации: обновленное промежуточное руководство по наблюдению за беременными и женщинами репродуктивного возраста в период эпидемии лихорадки Зика

Американская коллегия акушеров и гинекологов, США  
Медицинское общество матери и плода, США

В данном сообщении Американская коллегия акушеров и гинекологов предоставляет обновленные практические рекомендации, первоначально изданные 21 января 2016 г. Изменения и дополнения были внесены с учетом рекомендаций, изданных Центром контроля и профилактики заболеваний (США). Члены Коллегии должны периодически просматривать официальные сайты Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG's Practice Advisories), Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC's website), Медицинского общества матери и плода (SMFM's website), на которых будут сообщаться все важные изменения и обновления в этих практических рекомендациях, поскольку лихорадка Зика продолжает оставаться областью повышенного внимания и изучения.

**Ключевые слова:** лихорадка Зика, беременные и женщины репродуктивного возраста.

#### Введение

5 февраля 2016 г. Центр Контроля и Профилактики Заболеваний (США) опубликовал рекомендации для медицинских работников, которые оказывают медицинскую помощь

беременным и женщинам репродуктивного возраста при возможном инфицировании вирусом Зика. Изданные рекомендации акцентируют внимание на том, что основной стратегией борьбы с лихорадкой Зика является профилактика, кроме

того, они были дополнены сведениями об организации оказания медицинской помощи инфицированным женщинам.

**Краткий обзор обновленных рекомендаций:**

- рекомендуется тестирование на антитела к вирусу Зика всех беременных женщин, которые временно находились в пораженных зонах, независимо от наличия клинических проявлений болезни;
- рекомендуется тестирование на антитела к вирусу Зика всех беременных женщин, живущих в зоне поражения, независимо от наличия клинических проявлений болезни;
- медицинские работники должны консультировать женщин репродуктивного возраста в контексте потенциальных рисков, связанных с вирусной инфекцией Зика, при планировании беременности;
- медицинские работники должны проводить разъяснительную работу с женщинами репродуктивного возраста, у которых лабораторно подтверждено инфицирование вирусом Зика, что в настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих риск формирования врожденных дефектов во время последующих беременностей.

**Историческая справка**

Сообщения о вирусе Зика в Южной Америке появились в мае 2015 г. и с тех пор данный вирус распространился по всей Америке. Сайты Центра контроля и профилактики заболеваний и Панамериканской организации здравоохранения (ПОЗ) поддерживают и обновляют списки регионов, в которых продолжает выявляться инфицирование вирусом Зика.

Вирус распространяется от человека к человеку главным образом через укусы зараженных комаров *Aedes aegypti*. После того, как человек был инфицирован, инкубационный период заболевания составляет примерно 3–12 дней. Симптомы болезни неспецифичны, но могут включать лихорадку, сыпь на коже, артралгии и конъюнктивит. Отмечено, что приблизительно у каждого пятого из инфицированных людей отмечаются клинические симптомы, и у большинства заболевание протекает в легкой форме. Неизвестно, кто подвергается большему риску заражения беременные или небеременные женщины.

Отмечено, что лихорадка Зика во время беременности ассоциируется с формированием врожденных аномалий развития, преимущественно в виде микроцефалий. Передача вируса Зика плоду зарегистрирована на протяжении всей беременности; Зика-РНК-содержащий вирус был обнаружен в тканях плода после аборт, в амниотической жидкости, у доношенных новорожденных и в плаценте. Тем не менее, о вирусе Зика во время беременности многое еще не известно. Невыясненным является частота инфицирования вирусом Зика среди беременных женщин в эндемических районах, скорость вертикальной передачи вируса и скорость, с которой у зараженного плода формируются врожденные аномалии развития или его гибель. Отсутствие этой важной информации ведет к затруднению организации мер профилактики и медицинской помощи в зонах с высоким риском заражения вирусом Зика (например, поездки в эндемические районы) или при материнской инфекции. В настоящее время не существует иммунопрофилактики или лечения этой инфекции.

**Профилактические рекомендации:**

- Лучший способ профилактики — стараться избегать инфицирования вирусом Зика. Беременные женщины должны отложить поездки в районы, эндемические по вирусу Зика, если в них нет срочной необходимости. Женщины, которые планируют беремен-

ность, должны обсудить с акушерками целесообразность поездок. На сайтах Центра контроля и профилактики заболеваний и Панамериканской организации здравоохранения выкладываются обновляемые списки стран, пораженных вирусом Зика.

- Во время поездок в районы, в которых отмечаются случаи заболевания, вызванные вирусом Зика, женщины должны принимать все меры предосторожности от укусов комаров. Для этого нужно применять репеллент, содержащий диэтилтолуамид (DEET, diethyltoluamide) и одобренный Агентством по Охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency), в виде аэрозоля, который распыляют на кожу, находиться в помещениях с кондиционерами или контролируемых зонах, обрабатывать одежду перметрином (Permethrinum).

**Оценка состояния и наблюдение беременных женщин. Оценка состояния беременных женщин, имеющих в анамнезе поездки в районы с продолжающейся передачей вируса Зика (рис. 1):**

- Рекомендуется серологическое тестирование беременных женщин, которые находились в эндемических районах в течение 2 недель, с клиническими проявлениями лихорадки Зика (2 и более признака или симптома: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит). Определяется РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также антитела к вирусу Зика (IgM). Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).
- Для женщин без клинических проявлений болезни Зика в течение двухнедельного пребывания в эндемических районах: предлагается тестирование через 2–12 недель после возвращения. Исследуется антитела с определением специфических иммуноглобулинов IgM. Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).

**Оценка состояния беременных женщин, проживающих в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика (рис. 1):**

- Если наблюдаются клинические проявления болезни Зика, необходимо провести лабораторную диагностику (ПЦР и IgM). Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).
- Если нет клинических проявлений болезни, следует провести определение содержания IgM при первом посещении и повторно в конце второго триместра, учитывая возможность инфицирования. Ведение беременности должно базироваться на результатах тестирования (смотри ниже).

Диагностика лихорадки Зика выполняется в специальных лабораториях. В США диагностика проводится в лаборатории арбовирусной диагностики CDC и нескольких государственных департаментах здравоохранения. Необходимо обратиться в Государственный департамент здравоохранения (США) с просьбой о проведении тестирования. Центр контроля и профилактики заболеваний (СДА) предоставляет список адресов лабораторий на сайте.

**Оценка состояния плода**

Ультразвуковые исследования (УЗИ) рекомендуется проводить тем женщинам, кто проживает или посещал области с постоянной трансмиссией вируса Зика. Необходимо проводить первое УЗИ через 3–4 недели после клинических проявлений заболевания или возможного инфицирования (для тех, кто ездил в эндемические зоны



**Рисунок 1.** Обновленное промежуточное руководство: алгоритм тестирования беременных женщин, которые временно находились в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика.

Примечания к рис. 1.

1. Рекомендуется серологическое тестирование беременных женщин, которые находились в эндемических районах в течение 2 недель с наличием клинических проявлений лихорадки Зика (2 и более признака или симптома: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит). Тестирование включает определение РНК вируса методом ПЦР, специфических антител к вирусу Зика (IgM), нейтрализующих антител в сыворотке крови. ([http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo\\_Zika\\_Chik\\_Deng\\_Testing\\_011916.pdf](http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo_Zika_Chik_Deng_Testing_011916.pdf)). Кроме того, учитывая присутствие других вирусных инфекций в эндемических районах, рекомендуется исследование на предмет выявления лихорадки Денге и Чикунгунья.
2. Тестирование может проводиться беременным женщинам без клинических проявлений болезни Зика. При исследовании определяются иммуноглобулин IgM. Если результат исследования IgM положительный или сомнительный, проводится определение нейтрализующих антител в сыворотке крови. Тестирование должно проводиться через 2-12 недель после посещения эндемических районов.
3. Критерии лабораторного подтверждения материнского инфицирования вирусом Зика: 1) выявление РНК вируса Зика в любых биологических образцах; или 2) положительный результат исследования IgM к вирусу Зика с подтверждением определения титров нейтрализующих антител, которые в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител вируса Денге в сыворотке крови. Тестирование считается сомнительным, если титры нейтрализующих антител вируса Зика в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител лихорадки Денге.
4. УЗИ может не выявить микроцефалию или внутричерепные кальцификаты вплоть до окончания второго или начала третьего триместра беременности.
5. Проведение амниоцентеза не рекомендуется после 15 недель гестации. В амниотической жидкости исследуется РНК вируса Зика методом ПЦР с обратной транскрипцией. Чувствительность и специфичность метода ПЦР с обратной транскрипцией в амниотической жидкости не известна. Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(Early Release):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

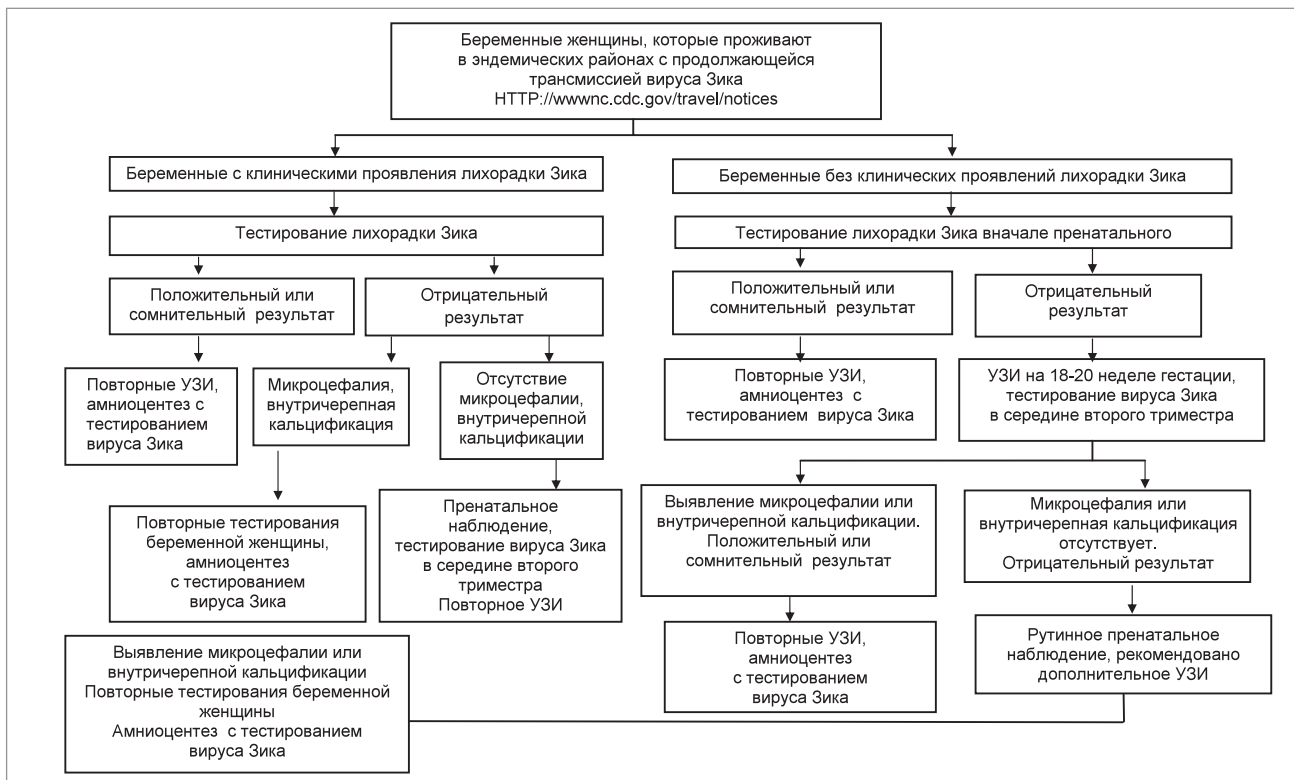
областях, но не имеет проявлений заболевания) или на 18–20-й неделе беременности, при первой возможности после этого срока (для тех, кто проживает в эндемических зонах, но не имел клинических проявлений заболевания).

- Ультразвуковые исследования должны быть направлены на исследование таких признаков, как внутричерепная кальцификация и микроцефалия, а также аномалий, которые часто выявляются при осложненном течении беременности.
- После первого УЗИ, при котором не выявлены отклонения от нормы, рекомендуется проведение повторных УЗИ каждые 3–4 недели, предполагая наличие инфицирования вирусом Зика (независимо от результатов лабораторных исследований, выявление IgM и/или ПЦР). Возможно проведение дополнительных УЗИ при необходимости, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, поскольку до сих пор не известно, как проявляется внутриутробное инфицирование, а также не установлено время от начала инфицирования до клинических проявлений заболевания. Следует отметить, что

однократное УЗИ, особенно если оно проведено сразу после экспозиции вирусом Зика или при инфицировании, не исключает развития заболевания и выявления аномальных отклонений в более поздние сроки, тем более, что такие случаи уже отмечались.

- Те беременные женщины, которые временно находились в эндемических зонах (путешествие, поездки), без подтверждения инфицирования вирусом Зика на основании серологических исследований, могут проходить УЗИ реже. Тем не менее, в настоящее время имеющиеся данные не позволяют точно установить интервалы проведения УЗИ, а также, при какой беременности можно избежать повторных УЗИ. Центр контроля и профилактики заболеваний (США) отмечает, что отрицательные результаты определения IgM через 2–12 недель после посещения эндемических районов не могут окончательно исключить вирусную инфекцию.

Если данные УЗИ указывают на признаки, свидетельствующие об инфицировании плода, рекомендуется проводить амниоцентез для тестирования амниотической жид-



**Рисунок 2.** Обновленное промежуточное руководство: алгоритм тестирования беременных женщин, которые проживают в районах с продолжающейся трансмиссией вируса Зика.

1. Тестирование беременных женщин с клиническими проявления лихорадки Зика включает определение РНК вируса методом ПЦР, специфических антител к вирусу Зика (IgM), нейтрализующих антител в сыворотке крови. ([http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo\\_Zika\\_Chik\\_Deng\\_Testing\\_011916.pdf](http://www.aphl.org/Materials/CDCMemo_Zika_Chik_Deng_Testing_011916.pdf)). Кроме того, учитывая присутствие других вирусных инфекций в эндемических районах, рекомендуется исследование на предмет выявления лихорадки Денге и Чикунгунья. При выявлении РНК вируса лихорадки Денге или Чикунгунья проводится соответствующее лечение согласно действующим протоколам.
  2. Своевременное выявление и адекватная терапия лихорадки Денге существенно снижает риск осложненного инфекционного заболевания и летального исхода. Повторное тестирование вируса Зика во время беременности является оправданным, если симптомы лихорадки Денге появляются в более поздние сроки беременности.
  3. Тестирование может проводиться беременным женщинам и без клинических проявлений болезни Зика. При исследовании определяются иммуноглобулины IgM. Если результат исследования IgM положительный или сомнительный, проводится определение нейтрализующих антител в сыворотке крови. Интерпретация результатов серологического тестирования может представлять трудности в регионах, где население подвергается воздействию других флавовирусов, таких как Денге, Желтая лихорадка.
  4. Критерии лабораторного подтверждения материнского инфицирования вирусом Зика: 1) выявление РНК вируса Зика в любых биологических образцах; или 2) положительный результат исследования IgM к вирусу Зика с подтверждением определения титров нейтрализующих антител, которые в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител вируса Денге в сыворотке крови. Тестирование считается сомнительным, если титры нейтрализующих антител вируса Зика в 4 раза превышают титры нейтрализующих антител лихорадки Денге.
  5. Проведение амниоцентеза не рекомендуется после 15 недель гестации. В амниотической жидкости исследуется РНК вируса Зика методом ПЦР с обратной транскрипцией. Чувствительность и специфичность метода ПЦР с обратной транскрипцией в амниотической жидкости не известна.
  6. УЗИ может не выявить микроцефалию или внутричерепные кальцификаты вплоть до окончания второго или начала третьего триместра беременности. Местные работники здравоохранения должны определить сроки проведения тестирования беременных женщин без симптомов лихорадки Зика, основываясь на информации об уровне передачи вируса Зика и возможностях лабораторной диагностики.
  7. Клинические проявления лихорадки Зика определяются как наличие 2 и более признаков или симптомов: острое начало лихорадки, макулопапулезная сыпь, боль в суставах, конъюнктивит.
- Source: Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(Early Release):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2er>.

кости с целью выявления вируса Зика. Центр Контроля и профилактики заболеваний в своих рекомендациях предлагает также проведение амниоцентеза в тех случаях, когда положительные результаты серологических исследований (ПЦР и/или IgM) указывают на инфицирование материнского организма, даже при отсутствии сонографических признаков. Предполагается, что результаты исследования амниотической жидкости и плазмы крови беременной женщины должны давать аналогичные результаты, однако полной уверенности в этом нет. Также не известно, в какие сроки происходит трансмиссия вируса к плоду от инфицированной беременной женщины, когда в амниотической жидкости начинает определяться положительная ПЦР или способность этого теста указывать на наличие повреждений плода.

### Исходы инфицирования плода и мониторинг

Руководство для детей, родившихся от матерей с предполагаемым инфицированием вирусом Зика, представлено на ссылке: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e3.htm>.

Недостаточная изученность биологии вируса Зика существенно влияет на администрирование и предоставление полноценной информации пациентам, в частности, о рисках инфицирования и особенностях лихорадки Зика во время беременности. Поэтому рекомендуется консультация специалистов, имеющих опыт в области перинатологии и инфекционных заболеваний, что может оказаться особенно полезным для тех беременных женщин, которые имеют признаки инфекции или аномальные изменения у плода.

Другой важной особенностью алгоритма, разработанного Центром контроля и профилактики заболеваний, являются рекомендации о необходимости направления образцов, полученных от пациентов с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекции, для дальнейшей оценки в условиях специализированных патолого-анатомических лабораторий. Это образцы включают в себя ткани плода и плаценты, которые могут быть изучены с помощью серологических (ПЦР), гистопатологических и иммуногистохимических методов исследования. Проведение таких исследований настоятельно рекомендуется, что будет способствовать улучшению наших знаний о природе инфекции Зика во время беременности и обеспечит более полное информирование пациентов о механизмах повреждений плода при данном заболевании.

#### Другие организационные рекомендации

О возможности полового пути передачи вируса Зика отмечено в нескольких случаях, но частота и степень опасности этого пути передачи инфекции неизвестна. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить риск полового пути передачи инфекции; по мере поступления большей информации, практические рекомендации будут соответственно обновляться. Основываясь на ограниченных данных, существует теоретический риск передачи инфекции половым путем при инфицировании мужчины вирусом Зика и попадании вируса в сперму. В этом случае воздержание или использование презервативов может снизить риск половой трансмиссии вируса Зика. Учитывая потенциальные риски материнской вирусной инфекции Зика при передаче беременным женщинам от их секс-партнеров, которые находились в эндемических по лихорадке Зика районах, следует также рекомендовать использование презервативов или воздержание от половых сношений. Тестирование спермы секс-партнера в этом случае не показано.

Хотя имеются сообщения об обнаружении вируса Зика в грудном молоке, исследования показали, что количество его в грудном молоке небольшое и вряд ли этот вирус представляет опасность для новорожденного. Заражение вирусом Зика при оральном поступлении в организм не известно, а заболевание у детей раннего возраста, так же, как и у взрослых, протекает в легкой форме без развития осложнений. Преимущество грудного вскармливания перевешивает

потенциальные риски инфицирования вирусом Зика для новорожденных. Таким образом, женщинам следует рекомендовать продолжение грудного кормления их детей.

#### Особые рекомендации для женщин репродуктивного возраста

Акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны проводить беседы по вопросам планирования беременности и репродуктивных возможностей со всеми женщинами фертильного возраста для последующего принятия решений. В связи с продолжающейся эпидемией лихорадки Зика, прекоцепционная подготовка должна включать обсуждение признаков и симптомов, а также потенциальный риск заражения вирусом Зика. Для женщин, живущих в районах с локальной трансмиссией вируса Зика, которые хотят забеременеть, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны предоставить информацию о важности предотвращения укусов комаров. Возраст пациентов, фертильность, репродуктивный и медицинский анамнез, а также важность беременности и предпочтения женщины и ее партнера следует рассматривать в том случае, когда рекомендуется отсрочка в планировании беременности.

В том случае, если женщины не планируют беременность, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники должны предоставить информацию о том, как предотвратить нежелательную беременность, а также обсудить вопросы планирования семьи и использования методов контрацепции. Безопасность, эффективность, доступность и приемлемость следует учитывать при выборе метода контрацепции.

При проведении консультирования женщин репродуктивного возраста, у которых лабораторно было подтверждено инфицирование вирусом Зика, медицинские работники должны предоставить информацию о том, что в настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих риск формирования врожденных дефектов во время последующих беременностей.

*Диагностировать заболевание в Украине могут лишь в трех учреждениях: в Украинском центре по контролю и мониторингу заболеваний, Институте эпидемиологии в Киеве и Украинском научно-исследовательском противочумном институте им. И.И. Мечникова в Одессе.*

Перевод и адаптация текста выполнены: Р.В. Марушко, заведующий отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

## ЛИТЕРАТУРА

1. Immunization for women / American College of Obstetricians and Gynecologists. — Specific Zika virus information is available. — Retrieved January 20, 2016.
2. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico / Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Advisory. Atlanta (GA): CDC; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
3. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Memorandum / Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta (GA): CDC; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
4. Effects of disasters on pregnant women: environmental exposures / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
5. Insect repellent use and safety / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
6. Travel health notices / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
7. Question and answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved February 11, 2016.
8. Zika virus / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
9. Zika virus microsite / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved February 11, 2016.
10. Zika virus: transmission / Centers for Disease Control and Prevention. — Retrieved January 20, 2016.
11. Nasci R.S. Protection against mosquitoes, ticks, and other arthropods / R.S. Nasci, R.A. Wirtz, W.G. Brogdon // CDC health information for inter-



- national travel 2016 / Centers for Disease Control and Prevention. New York (NY): Oxford University Press; 2016. — Retrieved January 20, 2016.
12. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure / T. Oduyebo, E.E. Petersen, S.A. Rasmussen [et al.]. — United States, 2016 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65. — P. 122—127.
13. Zika virus infection / Pan American Health Organization. — Retrieved January 20, 2016.
14. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak — United States, 2016 / E.E. Petersen, J.E. Staples, D. Meaney-Delman [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65 (Early Release). — P. 1—4. — Retrieved January 20, 2016.
15. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection / J.E. Staples, E.J. Dziuban, M. Fischer [et al.]. — United States, 2016 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2016. — Vol. 65. — P. 63—67.

Комментарий акушера-гинеколога

## Новые проблемы вирусных инфекций в XXI веке

XXI век принес новые глобальные проблемы вирусных инфекций, которые имеют критическое воздействие на системы здравоохранения разных стран в связи со значительными негативными эффектами для беременных и новорожденных.

Недавняя эпидемия вируса Эбола привела к повышению частоты материнской смертности. В 1976 г. во время аналогичной эпидемии 46% из 177 Эбола-инфицированных женщин были беременны, а общая смертность среди этих женщин составила 89%. Основной причиной смерти стали кровотечения, которые наблюдались у 93% женщин в течение 10 дней после начала болезни. Кроме того, значительно увеличилась частота преждевременных родов и самопроизвольных аборт.

Напротив, инфицирование вирусом Зика привело к нарушениям развития центральной нервной системы у плода, микроцефалии. При этом в Бразилии выявлена связь между инфекцией Зика у беременных и микроцефалией у плода, но не понятен механизм воздействия вируса, что вызвало серьезную озабоченность у представителей органов здравоохранения, общественности и научного сообщества. Большое внимание сосредоточено на биологии вируса и его носителя, комара и, на удивление, досконально не исследованы иммунологические изменения при беременности и особенности ответа иммунной системы на вирусную нагрузку.

Достаточно недавно получена информация относительно того, как вирус Зика атакует мозг плода. В документированных случаях микроцефалии отмечено, что вирус поражает большинство структур головного мозга плода: на пренатальном УЗИ выявлено сочетание находок, таких как, вентрикуломегалия, перивентрикулярные кальцификации, агенезия мозолистого тела, уменьшение таламуса, гипоплазия червя мозжечка, большой цистерны, а также увеличение субарахноидального пространства (что также наблюдается при перинатальной цитомегаловирусной инфекции).

Сначала предполагалось, что повреждение центральной нервной системы связано с экспозицией в первом триместре беременности, но впоследствии выявлены и инфицирования во втором и третьем триместре беременности инфекций, причем наиболее были поражены лобные доли головного мозга. Воздействие на корковые клетки-предшественники приводит к ослаблению клеток, что и могло бы объяснить формирование микроцефалии.

Для идентификации вируса Зика из тканей человека применяется обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР), а также наличие Зика IgM в

сыворотке крови матери, что означает очень недавнюю инфекцию. Поскольку тест ПЦР может перекрестно реагировать с другими вирусами (в частности, лихорадки денге), пациенты, у которых положительный результат теста, должны иметь подтверждающие тесты. Исследование материнских сывороточных нейтрализующих антител к денге и Зика отличает эти вирусы друг от друга. Если существует разница в четыре раза в пользу Зика, тест считается положительным, если меньше, то наличие этого вируса не доказано. Что еще более важно: если тест на IgM отрицателен для Зика, то инфекция маловероятна. Проблема с Зика ОТ-ПЦР в том, что после 5–7 дней вирус может не присутствовать в сыворотке крови матери (в то время как по-прежнему присутствует в амниотической жидкости), так что отрицательный тест должен быть подтвержден тестированием на антитела к IgM.

Следует отметить, что вирусы коревой красухи, герпеса и цитомегаловирус представляют значительную опасность для плода, так как вызывают врожденные пороки развития вследствие проникновения через плацентарный барьер и инфицирования плода.

Кроме того, есть масса других вирусов, которые не проникают через плаценту и, следовательно, не влияют непосредственно на плод, но вызывают воспалительную реакцию у матери и в плаценте.

На сегодня накоплено достаточно данных, подтверждающих концепцию возникновения проблем здоровья взрослого в результате нарушения эмбрионального и плодового периода развития. Так, влияние оказывают стрессовые, экологические факторы, а также токсины.

Отдельно рассматривается такой важный экологический фактор, как инфекция и связанная с ней воспалительная реакция, что играет существенную роль для организмов матери и плода. Материнская иммунная активация в результате микробного воздействия приводит в ряде случаев к повышению риска нарушения развития плода, расстройствам аутистического спектра (ASD), шизофрении и аллергии, а также к преждевременным родам. Поэтому важным является понимание факторов, участвующих в материнской иммунной активации, особенно в свете недавних глобальных вспышек вирусов Зика и Эбола, связанных с инфицированием во время беременности и риском нежелательных последствий для развития плода и материнского выживания.

Известно, что во время физиологически протекающей беременности, плацента обладает способностью производить и выделять молекулы, которые будут влиять на развитие плода. Это особенно важно в первом триместре

беременности, когда значительная часть ростовых факторов может иметь плацентарное происхождение, так как полноценный кровоток материнской крови начинается только в 10 недель беременности.

Накопленный опыт показывает, вирусное инфицирование плаценты способно вызвать морфологические изменения фетального мозга, связанные с воспалительным состоянием в мозговых структурах и тканях плода, даже если вирусная инфекция и не была обнаружена в самих тканях плода.

На сегодня доказано, что вирусный плацентит и децидуит приводят к изменению формирования органов и систем плода, причем не только головного мозга, но и иммунной системы, что впоследствии способствует аномальным иммунным ответам на вакцины или инфекции.

Возможно, что наблюдаемая микроцефалия в результате инфекции Зика может быть следствием воспалительного процесса в плаценте, что нарушает выработку нейротропических и ростовых факторов, необходимых для нормального развития мозга. То есть сигналы, возникающие в плацентарных ворсинах, изменяют модулирование ответа материнской иммунной системы на присутствие потенциальных сигналов опасности, а полученная в результате этого воспалительная реакция будет влиять на развитие плода.

Поэтому с целью предотвращения грозных материнских осложнений и повреждений плода все интервенционные решения, связанные с инфекцией во время беременности, необходимо проводить с учетом иммунологических реакций плаценты и плода в дополнение к материнскому ответу на инфицирование.

Юлия Давыдова, д. мед. н., зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

#### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.