

Teratogeny wpływ bakterii *Borrelia* sp. na płody matek chorujących na boreliozę z Lyme

*Leopold Śliwa

Zakład Biologii Rozwoju Człowieka, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Zakładu: dr hab. Leopold Śliwa

TERATOGENIC EFFECTS OF *BORRELIA* SP. IN BABIES MOTHER WITH LYME DISEASE

Summary

The incidence of a Lyme disease increases in Poland. It is caused by growth a number of the ticks, mainly *Ixodes ricinus* species, in the last years. They are responsible for transmission the bacteria, *Borrelia* sp. The pathogenesis, course and symptoms of disease are recognized enough in adult patients. However, the *Borrelia* sp. bacteria influence on fetus, pregnancy and, later, on infant development is unclear. The mothers of these babies had a contact with an infected tick either before or during pregnancy. The bacteria penetrate the placenta barrier and intensively multiply in a fetus and an infant tissues. The effects of intrauterine infection are either a fetus death or numerous, not-typical developmental disturbances (for example in nervous system, cardiovascular system as well as in bones, muscles and skin). These disturbances have the influence on infant's health condition and prognosis. The most common inborn symptom in Lyme disease is a joint, in a different extent, fingers in palm and foot (syndactylia). Despite a lot of evidence about Lyme disease, the further research is required to elucidate the bacteria *Borrelia* sp. influence on pregnancy and infant health (whose mothers suffered from a disease).

Key words: Lyme disease, *Borrelia* sp., pregnant mother, teratogenic effect

Jednostki chorobowe dynamicznie zmieniają zasięg epidemiologiczny, czyli częstość ich wykrywania i diagnozowania w określonych rejonach lub populacjach ludzkich może w czasie się zwiększać lub zmniejszać. Jest to związane z oddziaływaniem wielu czynników zarówno medycznych, takich jak udoskonalenie metod diagnostycznych, terapeutycznych oraz profilaktyki, jak również warunków socjologicznych czy ekonomicznych. Bardzo ważnym jest również presja środowiska zwiększająca prawdopodobieństwo zakażenia określonym rodzajem patogenu, bakterii, pierwotniaka czy wirusa. Jednostką, która zwiększa zasięg geograficzny, jak również jest coraz częściej zostaje prawidłowo diagnozowana jest borelioza z Lyme. Szacunkowe dane z obszaru Polski wskazują na możliwość zachorowania jednej osoby na tysiąc mieszkańców. W ostatnich latach potwierdzonych medycznie bywa rocznie około 40 tys. nowych pacjentów wykazujących jej objawy. Częstość występowania jest zróżnicowana pod względem obszaru kraju oraz grup zawodowych. Szczególnie na jej wystąpienie są narażeni ludzie przebywający lub pracujący w środowisku przyrodniczym, np. leśnicy, gdzie zachorowalność jest prawie dwukrotnie wyższa niż w innych grupach zawodowych (1-3).

W przypadku boreliozy z Lyme, choroby wywołanej przez zainfekowanie organizmu człowieka bakteriami z rodzaju *Borrelia*, obok udoskonalenia metod diagno-

stycznych pozwalających na jednoznaczne i wczesne określenie przyczyny infekcji, obserwowane jest szybkie powiększenie się zasięgu geograficznego lub wzrost liczebności populacyjnej naturalnego przenosiciela (wektora) bakterii, jakim są kleszcze, drobne pajęczaki z gromady (*Arachnida*). W Polsce występuje około 20 gatunków kleszczy. Najpospolitszym, a tym samym najczęściej wchodzącym w kontakt z człowiekiem jest kleszcz pospolity czasami nazywany psim (*Ixodes ricinus*). Ulubionym biotopem dla tego gatunku są wilgotne lasy o bogatym runie, zarośla, zadrzewienia przydomowe i śródpolne, łąki ziołoroślowe, ogrody. Ostatnio pajęczak ten spotykany bywa również w miejskich parkach i ogródkach działkowych na terenie całego kraju. Tak szeroki zasięg i brak specyficznych upodobań siedliskowych są dodatkowymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo zakażenia (4).

Rozwój osobniczy kleszcza składa się z 4 stadiów: jaja, larwy, nimfy i imago, czyli osobnika dorosłego. W cyklu życiowym tego żywiącego się krwią kręgowców pajęczaka, korzysta on z trzech zmieniających się żywicieli, do których przystosowane są poszczególne stadia. W każdym stadium osobnik pobiera krew jednokrotnie, co zaspakaja jego potrzeby biologiczne i w konsekwencji doprowadza do procesów rozrodczych. Larwy atakują głównie drobne gryzonie i w tym czasie najczęściej następuje ich zakażenie bakteriami, gdyż właśnie te zwie-

rzęta stanowią podstawową bazę pokarmową patogenów boreliozy. Po pobraniu krwi larwy linieją i przeobrażają się w nimfy, które do ostatecznej metamorfozy wymagają pobrania następnej porcji krwi. W tym przypadku żywicielami są większe zwierzęta zarówno dzikie, jak i domowe. Zwierzęta te w wielu rejonach bywają również rezerwuarem występowania bakterii *Borrelia* sp. Nimfy mogą również atakować człowieka. Człowiek jest jednak najczęstszym obiektem agresji dla osobników dorosłych wymagających odpowiedniej, dużej porcji pokarmu w celu wyprodukowania gamet i zakończenia cyklu rozwojowego oraz złożenia jaj. W biologicznych i klimatycznych warunkach Polski aktywność pokarmowa kleszczy rozpoczyna się nawet w początkach marca z wiosennym szczytem w kwietniu i maju oraz jesiennym we wrześniu i październiku a kończy definitywnie wraz z pierwszymi przymrozkami. Obok kleszczy możliwe są również inne możliwości przenoszenia chorobotwórczych bakterii. Notowano przeniesienie bakterii przez gzy, wszy i komary. W szczególnym przypadku *Borrelia* sp. może rozprzestrzeniać się w trakcie stosunku płciowego, a w ciąży od matki przedostać się do nienarodzonego dziecka przez łożysko (4-6).

Podstawową i najważniejszą formą bakterii będącą przyczyną choroby określanej jako borelioza z Lyme jest odkryty i opisany w 1982 r. krętek *Borrelia burgdorferi* z rodziny *Spirochaetaceae*, należącej do rzędu *Spirochaetales*. Ten gatunek bakterii określanej mianem *Borrelia burgdorferi sensu lato* nie jest jednorodny, lecz wykazuje duży polimorfizm genetyczny, gdyż zidentyfikowano co najmniej 10 jego genogatunków. Klasyczne objawy chorobowe wywołują u człowieka *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* i *B. bissetii* (6, 7).

Gram ujemna bakteria *Borrelia* sp. ma długość 10 do 30 μm a szerokość 0,2 do 0,5 μm . Jej komórka charakteryzuje się obecnością 7 do 11 wici. Ze względu na długi okres podziału (12-24 godziny), jej cykl życiowy również uległ wydłużeniu do około 4 tygodni przy jednoczesnej zdolności do tworzenia form przetrwalnikowych przeżywających w nieaktywnej metabolicznie formie przez okres kilku lat. Po wnikięciu ze śliną żerującego kleszcza patogen rozprzestrzenia się po organizmie wraz z krwią, limfą, jak również drogą międzykomórkową w obrębie tkanki łącznej i nerwowej (6-8). Obok zdolności do inycjacji w formy przetrwalnikowe oraz penetracji przestrzeni międzykomórkowych i przenoszenia się w różne rejony organizmu, *Borelia* sp. posiada unikalne właściwości immunologiczne pozwalające na przeżycie i wywołanie rozległych zmian chorobowych w zarażonym organizmie. Należą do nich zmienność antygenowa pozwalająca na omijanie bariery odpornościowej organizmu i bytowanie zarówno w przestrzeniach międzykomórkowych wielu tkanek, płynach ciała, jak również w cytoplazmie żywych komórek. Bytowanie bakterii w tkankach może również wywoływać blokujące naturalne mechanizmy opornościowe, utrzymywanie się rozległych i długotrwałych stanów zapalnych (9). Możliwe do diagnozowania zewnętrzne morfologiczne symptomy zakażenia krętkami nie są w przypadku boreliozy jednoznaczne. Ta duża zmienność reakcji organizmu bardzo utrudnia jednoznaczne rozpoznanie choroby. Często nie jest to możliwe bez

zastosowania specjalistycznych badań biochemicznych i genetycznych. Najważniejsze są serologiczne (test ELISA) oraz bezpośrednio wykrywanie DNA bakteryjnego z wykorzystaniem metody PCR.

W praktyce medycznej podzielono przebieg choroby na trzy okresy, w których obserwuje się charakterystyczne objawy. Okres pierwszy, zaraz po ukąszeniu przez kleszcza, charakteryzuje się wystąpieniem rumienia wędrującego, a rzadziej chłoniaka limfatycznego. Objawom zewnętrznym mogą towarzyszyć bóle głowy, mięśni, stawów oraz osłabienie, drażliwość i zmiany temperatury ciała. W drugim okresie następującym po 3 do 6 miesiącach bakterie atakują narządy wewnętrzne, czemu towarzyszą stany zapalne stawów, mięśnia sercowego, osierdzia, wątroby i przewodu pokarmowego oraz najniebezpieczniejsze zmiany w układzie nerwowym, nawet możliwe jest wystąpienie zapalenia mózgu. Trzeci okres może rozpocząć się od 1 roku do 3 lat po kontakcie z zakażonym kleszczem i mieć charakter przewlekły. Najczęstszymi objawami jest przewlekłe zapalenie skóry, stawów i rozmaite objawy neurologiczne. Przebieg i nasilenie objawów oraz rokowania są zmienne indywidualnie i zależą od organizmu, jego podatności, zdolności do obrony immunologicznej i ogólnego stanu zdrowia i kondycji (8).

Pomimo rozległej wiedzy na temat boreliozy nie jest jednoznacznie stwierdzona możliwość oddziaływania bakterii na rozwijające się płody oraz przebieg ciąży i rokowania noworodków urodzonych przez matki, które zetknęły się w ciąży z zakażonymi kleszczami lub wcześniej zostały zainfekowane. Szacuje się, że liczba tego typu przypadków rośnie, podobnie jak prawdopodobieństwo choroby w całym społeczeństwie. Stwierdzono, że podobnie jak inne krętki *B. burgdorferi* ma zdolność do aktywnego przenikania przez barierę łożyskową z krwi matki do organizmu rozwijającego się płodu. Pierwszy udokumentowany opis takiego zakażenia płodu opublikowano w 1985 roku u kobiety mającej na początku ciąży objawy boreliozy z Lyme. Kobieta ta urodziła w 35 tygodniu ciąży dziecko, które zmarło w drugiej dobie. Dziecko to miało rozległą wieloaspektową wadę serca, a w jego organizmie w narządach wewnętrznych stwierdzono występowanie bakterii *B. burgdorferi* (10). Podobnie w następnych, opisanych przypadkach zmarłych po porodzie dzieci stwierdzono obecność krętków w tkankach, a ich źródłem mogło być jedynie zakażenie przez łożysko od zainfekowanych matek (11). Śmiertelne objawy zakażenia mogły również doprowadzić do śmierci dziecka w dłuższym okresie od momentu porodu (12).

Możliwość przenikania *B. burgdorferi* przez łożysko u człowieka znajduje również potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz obserwacjach weterynaryjnych przeprowadzonych na kilku gatunkach zwierząt hodowlanych i dzikich, mających częstszy niż człowiek kontakt z zakażonymi kleszczami. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono możliwość przenikania bakterii przez łożysko i infekcji rozwijających się płodów w przypadku szczura, chomika i myszy, gdzie w tkankach płodów pozostających w macicy, jak również noworodków stwierdzano obecność *B. burgdorferi* lub wysokie miano odpowiednich przeciwciał. W tym ostatnim przy-

padku jest to, jak się wydaje, niezwiązane z działaniem układu immunologicznego płodu, ale możliwością przenikania przeciwciał od matki w ramach ochrony immunologicznej niedojrzałego po tym względem młodego organizmu (13-15).

Nie badano jednak zmian rozwojowych płodów i noworodków, ograniczając się do stwierdzenia obniżenia płodności związanej obumarciem płodów i ich resorpcją śródmaciczną co prowadziło do zmniejszania liczby młodych w miocie (16). Podobne efekty śródmacicznego zakażenia wywołującego trudności w rozpoczęciu i utrzymaniu ciąży, prowadzące do obniżenia płodności oraz obecności komórek bakteryjnych w tkankach płodów i noworodków stwierdzono również, między innymi, u pokąsanych przez kleszcze psów, koni i bydła (17). Jednak nie udało się u tych zwierząt stwierdzić bezpośredniego, teratogennego oddziaływania w rozwoju zarodkowym ani też powtarzalnych wad rozwojowych noworodków, których wystąpienie można powiązać z infekcją matki – boreliozą z Lyme.

Trudności z określeniem potencjalnego transferu przez łożysko oraz wpływu na rozwijające się płody *Borrelia burgdorferi* u zwierząt i możliwe różnice w stosunku do człowieka mogą być w tym przypadku związane z inną budową łożyska i jego działaniem fizjologicznym. Bariera łożyskowa zwierząt jest znacznie grubsza i aktywniejsza niż w przypadku należącego do naczelnych człowieka. U kobiety jest ona najcieńsza i najłatwiejsza do pokonania przez wiele potencjalnie patogennych czynników, w tym również przez drobnoustroje. W przypadku badań medycznych infekcyjność i potencjalne zagrożenie zdrowia płodów obserwowane u zwierząt nie mogą być w sposób prosty uogólniane na zdrowie ludzkiego noworodka. Rozwiązanie problemu wymaga badań przeprowadzonych laboratoryjnie, klinicznie i epidemiologicznie na kobietach ciężarnych zakażonych *Borrelia burgdorferi*, co może stanowić potencjalne zagrożenie chorobą ich noworodków (5, 18). Chociaż pierwsze dobrze udokumentowane doniesienia mówiące o niekorzystnych efektach przebiegu boreliozy z Lyme w ciąży pojawiły się w latach 80. ubiegłego wieku to problem ten jest jeszcze daleki od rozwiązania (10). Wiele doniesień prezentuje sprzeczne dane, jak również ich interpretacja nie jest jednoznaczna, co nie wyklucza generalnego stwierdzenia o niekorzystnym oddziaływaniu krętków *Borrelia burgdorferi* zarówno na organizm ciężarnej, jak i rozwijający się płód.

Wystąpienie ostrych lub przewlekłych objawów choroby u kobiety w okresie ciąży stanowi realne niebezpieczeństwo komplikacji jej przebiegu, co zwiększa ryzyko jej patologii prowadzącej do przedwczesnego porodu nierzadko martwego płodu. W ciałach martwo urodzonych noworodków stwierdza się występowanie bakterii w wielu ważnych życiowych narządach. Te obserwacje wskazują na infekcję śródmaciczną jako podstawową przyczynę utraty ciąży. Jednocześnie w tych przypadkach nie można wykluczyć zmian patologicznych lub fizjologicznych organizmu kobiety. Szczególnie mogą one dotyczyć budowy i funkcji łożyska oraz stanu układu hormonalnego, którego prawidłowa aktywność wydzielnicza warunkuje utrzymanie ciąży i prawidłowy poród.

Przyczyną niepowodzenia reprodukcyjnego są również malformacje rozwojowe występujące u noworodków zarażonych matek. *Borrelia burgdorferi* nie atakuje wybiórczo konkretnych narządów, lecz może wywoływać uszkodzenia tkanek w różnych częściach ciała. Do chwili obecnej nie udało się opisać u noworodków charakterystycznych objawów zakażenia ze strony matki. Objawy mogą być różnorodne, jak również zróżnicowane w przypadku chorych noworodków powinno być postępowanie medyczne i rokowania (19, 20).

Powtarzającą się i najczęściej opisywaną zarówno u żywo, jak i martwo urodzonych dzieci teratologią są zaburzenia rozwojowe dłoni i stóp polegające na różnym stopniu zrośnięcia palców określane mianem syndaktylii. Są to, w chwili obecnej, jedyne powtarzalne efekty zakażenia krętkiem, które mogą być charakterystyczne dla ciężwej boreliozy z Lyme (11, 21-23). Dodatkowo u zagrożonych boreliozą noworodków zakażonych matek stwierdzono niespecyficzne zaburzenia rozwojowe dotyczące układu nerwowego, zwłaszcza nieprawidłowej histogenezy w rozwoju kory mózgowej, co w konsekwencji skutkuje lekkimi zaburzeniami umysłowymi oraz problemami psychicznymi i psychoruchowymi u dzieci (21). Patologie rozwojowe mogą dotyczyć również budowy i funkcji układu moczowego i nerek (23), a u kilku noworodków stwierdzono nieprawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego i wątroby połączone z wysoką hiperbilirubenią (11, 21). Najgroźniejsze dla zdrowia malformacje wywołane obecnością krętków dotyczą budowy układu krążenia, nieprawidłowej budowy łuków aorty, mięśnia sercowego i zastawek serca oraz osierdzia (11, 20).

Opisy przypadków chorych noworodków urodzonych przez matki zakażone *Borrelia burgdorferi* nie pozwalają jednak na jednoznaczne wskazanie, jakie powtarzalne zmiany teratologiczne wywołuje ta bakteria u ludzkich zarodków. Wydaje się, że są one przypadkowe i wielobjawowe podobnie jak u osób dorosłych dotkniętych boreliozą z Lyme. Zupełnie brakuje danych na temat powiązania teratologii, zmian patologicznych i przeżywalności zarodków w najwcześniejszych okresach rozwojowych. Praktycznie nie są znane efekty zakażenia krętkami w okresie zapłodnienia, możliwości implantacyjnych zarodka i utrzymania wczesnej ciąży oraz rozwoju w pierwszym miesiącu ciąży, w okresie kształtowania się systemu tkankowego i formowania zawiązków narządów, czyli w czasie największej wrażliwości na uszkodzające działanie czynników zewnętrznych i infekcyjnych. Nie są również, do chwili obecnej, prowadzone badania porównawcze na zwierzętach laboratoryjnych w celu rozwiązania tego problemu.

Związano jednak stan zdrowia noworodków ze stadium choroby stwierdzonym u zakażonych boreliozą matek. Brano po uwagę ogólny stan zdrowia noworodka oraz zmiany chorobowe wybranych jego narządów i układów. Badano zmiany spowodowane przez krętki w stanie skóry, rozwoju mięśni i kości, zaburzenia neurologiczne, nieprawidłowości układu limfatycznego i odpornościowego oraz rozwój serca i głównych naczyń krwionośnych. Dzieci matek mających w trakcie ciąży objawy charakterystyczne dla pierwszego stadium bo-

reliozy rodziły się w ogólnym dobrym stanie zdrowia z niewielkim obniżeniem parametrów biologicznych, a nieliczne zaburzenia obserwowano w obrębie skóry i układu limfatycznego. Najgorsze wyniki oględzin medycznych, a tym samym rokowania zdrowotne wstępowały u dzieci matek z drugim stadium boreliozy. Obok ogólnego złego stanu biologicznego liczne zaburzenia, niekiedy bardzo poważne, obserwowano w obrębie wszystkich branych pod uwagę narządów. Niektóre z nich, zwłaszcza dotyczące rozwoju, a co za tym idzie funkcjonowania układu krwionośnego i kostno-mięśniowego, były bardzo poważne, a nawet zagrażające życiu noworodków, niejednokrotnie wymagały intensywnej interwencji medycznej. Szczególne obawy i niepokój zarówno lekarzy, jak i rodziców budziły zaburzenia neurologiczne mogące skutkować niedorozwojem lub opóźnieniem rozwoju umysłowego. Dzieci kobiet mających objawy trzeciego stopnia rozwoju choroby przeważnie rodziły się w złym stanie ogólnym mogącym utrzymywać się nawet przez kilka miesięcy po porodzie i wymagającym intensywnego leczenia. Zaburzenia rozwojowe koncentrowały się w obrębie skóry, układu mięśniowego, kostnego oraz ośrodkowego układu nerwowego. W tym ostatnim przypadku objawiały się emcefalią, paraliżem spastycznym, ataksją i innymi niepokojącymi stanami. Dzieci dotknięte zaburzeniami neurologicznym równocześnie były w stanie określanym jako złe rokowanie rozwojowe i często pomimo wysiłków lekarzy nie dochodziły do prawidłowego stanu zdrowia (19).

Pomimo wielu danych nie jest znany jednoznaczny wpływ krętków *Borrelia burgdorferi* na przebieg ciąży, a zwłaszcza stan noworodków matek dotkniętych boreliozą z Lyme. Określenie boreliozy jako choroby o dużej zmienności objawów zastosować można nie tylko do osób dorosłych, lecz również w stosunku do jej wrodzonej formy u noworodków zarażonych w sposób transłożyskowy. Wypełnienie tej luki w stanie wiedzy medycznej wymaga dalszych badań, a zwłaszcza wykonania nieprzewodzonych do tej pory badań na modelach zwierzęcych i przeniesienia uzyskanych danych na człowieka poprzez porównanie wyników z opisem historii chorób niemowląt matek, u których stwierdzono objawy boreliozy z Lyme. □

Piśmiennictwo

1. Jajor R: Borelioza – sprawdź, czy nie chorujesz. Brać Łowiecka, 1/2008: 28-29.
2. Dutkiewicz J, Górny RL: Biologiczne czynniki szkodliwe dla zdrowia – klasyfikacja i kryteria oceny narażenia. *Medycyna Pracy* 2002; 53: 29-39.
3. Flisiak R, Pancewicz F: Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych 2007; 1-78.
4. Wegner Z: Znaczenie kleszczy (*Acari, Ixodidae*) w epidemiologii chorób transmisyjnych w Polsce. ZPT IMMiT, Gdynia 1995; 1-125.
5. Hercogova J, Vanousova D: Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther* 2008, 21: 205-209.
6. Hercogova J: Lyme borreliosis. *Int J Dermatol* 2001, 40: 229-232.
7. Pancewicz SA: Układ antyoksydacyjny u chorych z różnymi postaciami Boreliozy z Lyme. Rozprawa Habilitacyjna, Wydawnictwo AM, Białystok 2003; 1-224.
8. Gałęziowska E: Borelioza – choroba groźna, lecz mało znana. www.borelioza.org.pl 2005; 1-3.
9. Witecka-Knysz E, Klimczak M, Lakwa K et al.: Borelioza: dlaczego diagnostyka jest taka trudna? Diagnostyka Laboratoryjna, Kwiecień 2007, 1-4.
10. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA et al.: Maternal-fetal transmission of the Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Int Med* 1985, 103: 67-68.
11. Elliott DE, Eppes SC, Klein M: Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001, 64: 276-281.
12. Trevisan G, Stinca G, Cinco M: Neonatal skin lesions due to spirochetal infection: a case of congenital Lyme borreliosis? *Int J Dermatol* 1997, 36: 677-680.
13. Moody KD, Berthold SW: Relative infectivity of *B. burgdorferi* in Lewis rat by various routes of inoculation. *Am J Trop Med Hyg* 1991, 44: 135-139.
14. Woodrum JE, Oliver JH: Investigations of venereal, transplacental, and contact transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Syrian hamster. *J Parasitol* 1999, 85: 426-430.
15. Anderson JF, Johnson RC, Margnarelli LA: Seasonal prevalence of *Borrelia burgdorferi* in natural populations of white footed mice, *Peromyscus leucopus*. *J Clin Med* 1987, 25: 1564-1566.
16. Silver RM, Yang L, Daynes RA: Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immunol* 1995, 63: 66-72.
17. Gustafson JM, Burgess EC, Wachal MD et al.: Intrauterine transmission of *Borrelia burgdorferi* in dogs. *Am J Vet Res* 1993, 54: 882-890.
18. Bartel H: Embriologia. Podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010; 200-248.
19. Alexander JM, Cox SM: Lyme disease and pregnancy. *Int Dis Obstet Gynecol* 1995, 3: 256-262.
20. Lakos A, Solymosi N: Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis* 2010, 14: e494-e498.
21. Markowitz L, Steere A, Benach J et al.: Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986, 255: 3394-3395.
22. Ciesielski CA, Russell H, Johnson S et al.: Prospective study of pregnancy outcome in women with Lyme disease 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York 1987.
23. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S et al.: Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1995, 111: 933-940.

otrzymano/received: 30.11.2011
zaakceptowano/accepted: 11.12.2011

Adres do korespondencji:
*Leopold Śliwa
Zakład Biologii Rozwoju Człowieka UJ-CM
ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków
tel.: (12) 422 99 49
e-mail: leosliwa@cm-uj.krakow.pl