

Ciąża a zakażenie SARS-CoV

SARS-CoV infection and pregnancy

Książakowska Kinga¹, Laszczyk Magdalena², Wilczyński Jan³, Nowakowska Dorota³

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii (KMMPiG), III Katedry Położnictwa i Ginekologii (III KPiG), Uniwersytetu Medycznego (UM) w Łodzi

² Stacjonarne studia doktoranckie przy KMMPiG III KPiG UM w Łodzi

³ Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, III Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

SARS jest wysoce zakaźną chorobą wywołaną przez nowy koronawirus SARS-CoV. Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV nie są do końca poznane. U chorych na SARS po dwóch tygodniach od zakażenia obserwowano jednakże znaczny wzrost typowych cytokin Th1, interferonu γ i prozapalnych cytokin. SARS towarzyszą różne objawy kliniczne, w tym charakterystyczna jest temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ trwająca dłużej niż 24 godziny. Do innych mniej typowych cech obrazu klinicznego choroby zaliczyć można: ból gardła, bóle mięśniowe, nudności. Badanie radiologiczne może nie odbiegać od normy.

Nie wykazano zakażenia SARS-CoV na drodze transmisji przełożyskowej u dzieci chorych matek. Zwiększone ryzyko okołoporodowego zakażenia wykazano natomiast podczas kontaktu z matczynymi płynami ustrojowymi zawierającymi SARS-CoV.

W leczeniu SARS stosowano ribawirybę i kortykosteroidy. Prawdopodobnie leczenie ribawirybę zwiększa jednak ryzyko efektów teratogennych u noworodków matek chorych na SARS. Z tego względu nie zaleca się leczenia ribawirybę podczas ciąży i laktacji.

Słowa kluczowe: **zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej / SARS / koronawirus / ciąża / płodowe zakażenie /**

Summary

SARS is a highly contagious infection, caused by new coronavirus SARS-CoV. Immunopathological mechanisms responsible for the reaction to SARS-CoV infection have not yet been fully elucidated. Cytokine profile of SARS patients showed marked elevation of Th1 cytokine, interferon γ , inflammatory cytokines for at least 2 weeks after the onset of the disease.

The clinical manifestation of SARS in patients has been of varied nature. Fever of more than 38°C , lasting more than 24 hours, is the most frequently encountered symptom.

Other symptoms are non specific and they may include: sore throat, myalgia and nausea. The results of the radiological investigation may appear normal.

Adres do korespondencji:

Dorota Nowakowska
Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
e-mail: dnowakowska@yahoo.com

Otrzymano: 05.10.2007
Zaakceptowano do druku: 15.12.2007

Księżakowska K, et al.

Infants born to pregnant women with SARS did not appear to have acquired the infection through vertical transmission. However, direct contact with the maternal body fluid which contained SARS-CoV, has put the infants in great danger of perinatal infection. Ribavirin and corticosteroids are usually suggested for the treatment of SARS. However, the ribavirin therapy increases the risk of teratogenic effects in newborns of pregnant women with SARS. Therefore, the usage of this drug is not recommended during pregnancy and lactation.

Key words: **SARS / coronavirus / pregnancy / fetal infection /**

„Wiedza nie wystarczy, musimy się poświęcać.
Chęci nie wystarczą, musimy działać”

Goethe

Wstęp

Zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrome – SARS*) po raz pierwszy pojawił się w listopadzie 2002 roku w prowincji Guangdang położonej na południu Chin, skąd rozprzestrzenił się do Beijing, następnie do Hong-Kongu, a później do Singapuru, Wietnamu i Kanady [3].

SARS jest spowodowany przez nowy koronawirus (SARS-CoV) o wysokim stopniu zakaźności [2]. Przypuszcza się, że do pierwotnego zakażenia tym wirusem doszło na skutek kontaktu ze zwierzętami tj. gryzoniami, trzymanymi w klatkach na targu. Do tej pory na świecie ponad 8 tysięcy osób zostało zakażonych tym wirusem, śmiertelność wynosiła 9,6%. Często wirusem zakażali się współmieszkańcy hotelu, podróżni, służby medyczne. Informacje o SARS trafiły do Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) dopiero w lutym 2003 roku. W dniu 12 marca 2003 roku WHO wydała ostrzeżenie w związku z zagrożeniem epidemią SARS adresowane do służb medycznych na całym świecie. Wkrótce potem Centrum Zwalczenia Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) wydało podobne ostrzeżenie jak WHO [1, 2, 3]. Pierwszym lekarzem, który rozpoznał SARS, był Carlo Urbani z WHO. Przypadek SARS dotyczył 48-letniego mężczyzny. Lekarz prawdopodobnie zaraził się od pacjenta i 29 marca 2003 roku zmarł w Tajlandii [3].

Chorobą tą zostały objęte inne kraje, podczas gdy władze chińskie milczały przyczyniając się w ten sposób do rozwoju epidemii. Od marca do czerwca 2003 roku w Hong-Kongu zarażonych SARS było już 1755 osób, z czego 300 zmarło. Śmiertelność wywołana przez koronawirus wynosiła 17% [1, 2, 3].

Budowa cząstki wirusowej i objawy jakie wywołuje

SARS-CoV jest wirusem zawierającym kwas rybonukleinowy (*ribonucleid acid – RNA*) o średnicy 70-100nm, którego genom zawiera 29751 lub 29727 nukleotydów (w zależności od szczepu). Wirus ten to największy znany RNA-wirus. SARS-CoV różni się od innych koronawirusów, które u człowieka powodują zakażenie dróg oddechowych i przebiegu pokarmowego o łagodnym przebiegu.

Istnieją przypuszczenia, że do powstania tego wirusa doszło na skutek transdukcji obcych genów lub rekombinacji z innymi koronawirusami [4].

Ten wysoce zakaźny wirus rozprzestrzenia się drogą kropelkową jak również przez kontakt błon śluzowych z zakażonym materiałem. Istnieje także możliwość zakażenia przez kontakt z kałem osoby chorej [5]. Pacjenci z wczesnym SARS nie stanowią zagrożenia dla pozostałych osób aż do momentu pojawienia się objawów klinicznych tj. kaszel. Charakterystycznym dla SARS objawem klinicznym jest temperatura (>38°C) trwająca dłużej niż 24 godziny.

Pojawia się ona po 1-11 dniach od momentu zakażenia. Jest to okres inkubacji wirusa [2, 3]. Do innych, mniej typowych objawów choroby zaliczyć można: zawroty głowy, krwotok z nosa, bóle głowy i gardła, bóle mięśniowe, dreszcze, nudności, suchy kaszel, przyspieszenie częstości oddechów. Objawy te występują u pacjentów z różnym natężeniem ze względu na różnorodność cech osobniczych organizmu [5].

W badaniu radiologicznym widoczne są ogniska zacienienia, linijna niedodma, zapalenie okołoskrzelowe. Obraz dotyczy części dolnych płatów płuc, nie występuje jednak tylko w przebiegu SARS, często bowiem obecny jest także u chorych z zapaleniem płuc wywołanym przez inny patogen [5].

W opisie badania sekcyjnego chorego na SARS, które zostało przeprowadzone w jednym ze szpitali w Hong-Kongu czytamy, iż płuca były obrzęknięte, widoczne były ogniska krwawienia i szkliwienia. Obecne były również złuszczone się pneumocyty i kilka komórek zapalnych, komórek jednojądrowych w przegrodach pęcherzykowych. Wewnątrzpęcherzykowe przegrody były łagodnie pogrubiałe z naciekiem komórek jednojądrowych. Nie wykazano jednak obecności tkanek martwiczych w obrębie płuc, bakterii, grzybów i wtętołów wirusowych. Obraz ten wskazuje na ciężkie rozlane uszkodzenie pęcherzyków [6].

Ciąża a zakażenie SARS-CoV

W okresie od lutego do lipca 2003 roku wszystkie przypadki SARS u kobiet ciężarnych w Hong-Kongu zostały odnotowane przez WHO [8]. Pacjentki te były objęte opieką położniczą oraz lekarzy innych specjalności tj. specjalistów chorób zakaźnych, intensywnej terapii i chorób układu oddechowego. Wszystkie kobiety powyżej 24 tygodnia ciąży z podejrzeniem SARS były transportowane do *Princess Margaret Hospital* w celu weryfikacji wstępnego rozpoznania choroby [7]. U pacjentek powyżej 28 tygodnia ciąży codziennie wykonywano kardiografię (KTG). Rozwój płodu był oceniany co 2 tygodnie w badaniu ultrasonograficznym.

Cięża a zakażenie SARS-CoV.

Przepływy dopplerowskie u płodu badano raz w tygodniu. W celu identyfikacji wirusa SARS-CoV we krwi pępowinowej wykonywano reakcję odwrotnej transkrypcji polimerazy łańcuchowej (*reverse transcription polymerase chain reaction – RT-PCR*). Oceniane były również próbki tkanek łożyska i płynu owodniowego w kierunku obecności cząstek tego wirusa [7]. W żadnym przypadku nie stwierdzono obecności wirusa SARS-CoV. Również u żadnego z urodzonych noworodków nie stwierdzono nieprawidłowości i wad wrodzonych, a wyniki przeprowadzonych badań klinicznych dziecka przy porodzie nie odbiegały od normy [7, 5, 10].

Z danych zebranych w oddziałach pediatrycznych szpitala im. Księcia Walii, szpitala im. Księżniczki Małgorzaty w Hong-Kongu i innych, wynika, że dzieci matek zakażonych SARS-CoV nie miały klinicznych objawów choroby [5, 9, 10].

Jednym z ważniejszych pytań, jakie się nasuwa to, czy może dojść do zakażenia płodu na drodze transmisji przezłożyskowej? Dostępne dane nie potwierdzają takiej możliwości [5,10]. U żadnego z przebadanych noworodków nie doszło do rozwoju objawów zakażenia SARS-CoV. Nie wykryto także obecności cząstek wirusa w badanych płynach owodniowych, krwi pępowinowej czy tkankach łożyska [5, 10].

Sugerowane objawy zakażenia noworodka mogą świadczyć o bezpośrednim kontakcie z matczynymi płynami ustrojowymi, które zawierają SARS-CoV. Fakt ten zwiększa jednakże ryzyko zakażenia okołoporodowego. Działania prewencyjne, podejmowane przy porodzie, tj. odsysanie noworodka przed pierwszym oddechem i oczyszczenie noworodka zaraz po porodzie, mogą wpłynąć korzystnie na zredukowanie poziomu wirusów. Wskazane jest przedłużanie daty porodu do czasu fazy zdrowienia pacjentki [7]. Pozwala to bowiem obniżyć prawdopodobieństwo zakażenia noworodka SARS-CoV przy porodzie [7]. Drogą przezłożyskową przechodzą do płodu matczyne przeciwciała IgG skierowane przeciw SARS-CoV [7, 13]. Odgrywają one ochronną rolę dla płodu, a następnie noworodka [7, 13]. Przeciwciała te wykrywane są we krwi pępowinowej i płynie owodniowym metodą immunoenzymatyczną (*enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*). Serokonwersja (pojawienie się swoistych immunoglobulin po pierwszym kontakcie z antygenem) następuje około 20-28 dnia od zakażenia [13]. Obecne są m.in. swoiste przeciwciała IgG skierowane przeciw białkowemu kapsydowi wirusa. W grupie przebadanych pacjentów z klinicznie rozpoznany SARS, u 93% z nich odnaleziono te same przeciwciała, które występują u płodów matek zakażonych SARS-CoV [11, 12, 13].

Przez analogię z wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus – HIV*), kobietom zakażonym SARS-CoV, odradza się karmienie piersią [14]. Dane dotyczące sekrecji wirusa do mleka matki nie są potwierdzone. U kobiet ciężarnych zakażonych SARS-CoV, zaobserwowano zwiększone ryzyko samoistnych poronień [15, 16]. Etiologia tego zjawiska nie jest związana z transmisją SARS-CoV przez łożysko, jest natomiast wynikiem ciężkiej matczynej niewydolności oddechowej i niedostatecznej ilości tlenu w organizmie, które to czynniki mogą zakłócić łożyskowy przepływ maciczny.

Pacjentki ze wzrostem desaturacji, będącej następstwem zespołu zaburzeń oddechowych, wymagają mechanicznej wentylacji zastępczej [15].

Podczas prowadzonej wentylacji kobiety ciężarne powinny być położone na lewym boku dla zapewnienia maksymalnego macicznego przepływu krwi [7, 10, 14-17].

Odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV

Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV nie są do końca poznane. Uważa się, że biorą w niej głównie udział komórki T V γ V δ 2 [18]. W doświadczeniach *in vitro* stymulowane komórki T uwalniają interferon g zależny od przeciwciał anti-SARS-CoV, który działa bezpośrednio niszcząco na zakażone przez SARS-CoV komórki docelowe [18, 19]. Sugeruje to potencjalną rolę antywirusową jaką komórki te odgrywają w walce z zakażeniem SARS. W badaniach *in vitro* i *in vivo*, komórki T V γ V δ 2 były stymulowane przez liczne niebiałkowe molekuły zawierające nitrogen i bifosforany, które są używane do leczenia demineralizacji kości lub leki pyrofosfomonoesterowe, będące w pierwszej fazie badań nad leczeniem nowotworów [18, 20]. Niska toksyczność tych leków może sprzyjać nowemu podejściu do terapii zakażenia SARS-CoV w połączeniu z II IFN uwalnianym przez komórki T i kombinacje z typem I IFN [18, 20].

Po dwóch tygodniach od zakażenia, u wszystkich pacjentów obserwowano znaczny wzrost typowych antywirusowych cytokin Th1, IFN γ i prozapalnych cytokin (IL-1 β , IL-6, IL-12) [21, 25, 26].

U niektórych pacjentów stwierdzono również wzrost IL-10, która działa przeciwzapalnie tłumiąc sekrecję prozapalnych cytokin. W początkowym okresie choroby u niektórych pacjentów poziom IL-10 był podniesiony [21, 25-27].

IL-12 znana również jako naturalny zabójca, produkowana jest przez komórki prezentujące antygen – monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki B [21, 29]. Może ona indukować produkcję IFN γ i innych Th1 cytokin z supresją Th2 [21, 28, 30].

U pacjentów z SARS obserwowany jest wczesny wzrost poziomu cytokin IL-1 β , IL-6, IL-12, INF γ , które mogą być przyczyną aktywacji przez SARS-CoV komórek Th1 i NK (*natural killers – NK*) uwalniających chemokiny takie jak IL-8, czego wynikiem może być zapalenie płuc [21, 31].

Leczenie kortykosteroidami może znacznie stłumić wzrost cytokin IL-8, IP-10, MCP-1, a następnie złagodzić objawy zapalenia płuc w przebiegu SARS [21, 24]. Redukcja IL-8, IP-10, MCP-1 koreluje z poprawą stanu klinicznego, funkcji oddechowych i radiologicznego obrazu płuc u pacjentów z SARS [21, 24]. Dodatkowo obserwowane zaostrenie choroby bezwzględnie ma związek ze wzrostem w osoczu IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IP-10 i MCP-1 [21, 24]. Duża rola cytokin i chemokin w patogenezie SARS może stanowić podstawę do wprowadzenia nowych metod leczenia hiperaktywnego zapalenia w SARS [21-23].

Leczenie i profilaktyka

Z danych przedstawionych przez G. Koren i wsp. wynika że SARS był leczony ribawiryną [32]. W terapii wykorzystywane były także leki immunosupresyjne, tj. kortykosteroidy, w celu złagodzenia objawów klinicznych choroby [3, 21].

Ribawiryna jest analogiem purynowego nukleozydu. Choć mechanizm jej działania nie jest do końca znany, wiadomo

Książakowska K, et al.

mo, że zapobiega ona replikacji dużej części wirusów RNA i DNA przez zahamowanie czynności enzymu dehydrogenazy inozyno-monofosforanowej [34]. Enzym ten uczestniczy w syntezie trójfosforanu guanozyny. Końcowym etapem w łańcuchu wydarzeń jest śmiertelna mutacja w genomie RNA [34]. Ribawiryna może być podawana doustnie, dożylnie i jako aerozol. Okazała się jednak lekiem potencjalnie teratogennym, ponieważ jako analog nukleozydu interferuje z replikowanym DNA i RNA, przez co może oddziaływać na rozwijający się zarodek [32, 33]. Prawdziwe ryzyko teratogennych efektów u ludzi jest jednak nieznanne.

Z drugiej strony przeprowadzone badania nie wykazały wyższego niż spodziewany poziomu teratogenności [32, 35]. Wykonano je na kilku tysiącach kobiet ciężarnych z zapaleniem wątroby typu C, które były leczone doustnie ribawiryną. Dożylnie podawanie leku w leczeniu SARS, u kobiet ciężarnych, może niekorzystnie oddziaływać na płód [35]. Obecnie rekomenduje się unikania ribawiryny podczas ciąży [32, 35]. Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie leku w okresie embriogenezy, czyli w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie jej w pozostałym okresie ciąży nie powoduje wzrostu ryzyka teratogenności. Obecnie nie ma jeszcze danych informujących o obecności ribawiryny w mleku matki [32, 35].

SARS jest bardzo zakaźną chorobą wirusową przenoszoną drogą kropelkową przez bliski kontakt z osobą chorą. Zapobieganie zakażeniu SARS-CoV polega więc przede wszystkim na unikaniu kontaktu z chorym, z jego wydaliniami i wydzielinami. Dodatkowym działaniem ochronnym przeciw zakażeniu przenoszonemu drogą kropelkową jest użycie podciśnienia w pomieszczeniu gdzie znajduje się osoba chora [14]. Innymi słowy działanie to wykorzystuje prawo o wyrównaniu ciśnienia między objętościami o różnych ciśnieniach. W myśl tego prawa, nadciśnienie panujące na zewnątrz pomieszczenia, uniemożliwia wydostanie się cząstek wirusowych wraz z powietrzem z pomieszczenia o ciśnieniu niższym od panującego na zewnątrz. Zapobiega to szerzeniu się zakażenia.

Personel medyczny jest grupą najbardziej narażoną na zakażenie SARS-CoV. Zaleca się używanie przez służby medyczne ochronnych masek N95 lub masek nowszej generacji N100 w sytuacji bezpośredniego zagrożenia [14].

Podsumowanie

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa stwierdzić należy, że nie ma obecnie dowodów świadczących o przełożyskowej transmisji wirusa. Wirus zawarty w płynach ustrojowych matki może jednak wywołać u noworodka zakażenie okołoporodowe [10, 7].

Nie zaleca się karmienia piersią kobietom z SARS, gdyż nie ma jeszcze ostatecznych badań dotyczących obecności wirusa SARS w mleku matki [14]. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie rozprzestrzenianiu się SARS-CoV, m.in. należy unikać kontaktu z osobami chorymi oraz przestrzegać zasad higieny.

Stosowanie leków immunosupresyjnych jest jedynie leczeniem objawowym SARS. Należy unikać leczenia ribawiryną podczas ciąży ze względu na bezpieczeństwo płodu tj. potencjalne działanie teratogenne [3, 21, 32, 35]. Trwają badania nad nowymi lekami w SARS, np. pyrofosfomonoesterowymi, które stymulują czynności komórek T supresorowych [18, 20].

Piśmiennictwo

1. Maki D. SARS revisited: the challenge of controlling emerging infectious diseases at the local, regional, federal and global levels. *Mayo Clin Proc.* 2004, 79, 1359-1366.
2. Ng W, Wong S, Lam A, [et al.]. The placentas of patients with acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology.* 2006, 38, 210-218.
3. <http://pl.wikipedia.org/wiki/SARS>
4. http://pl.wikipedia.org/wiki/Wirus_SARS
5. Ng P, Leung C, Chiu W, [et al.]. SARS in newborns and children. *Biol Neonate.* 2004, 85, 293-298.
6. Tsang K, Ho P, Ooi G, [et al.]. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong-Kong. *N Engl J Med.* 2003, 348, 1997-1998.
7. Wong S, Chow K, Leung T, [et al.]. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 292-297.
8. World Health Organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome. Available at: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>. Accessed 15, 2003.
9. Wong S, Chow K, Leung T, [et al.]. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 292-297.
10. Shek C, Ng P, Fung G, [et al.]. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics.* 2003, 112, 254.
11. Peiris J, Lai S, Poon L, [et al.]. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003, 361, 1319-1325.
12. Xu G, Lu H, Li J, [et al.]. Primary investigation on the changing mode of plasma specific IgG antibody in SARS patients and their physicians and nurses. *Beijing Da Xue Bao.* 2003, 35 suppl., 23-25.
13. Jiang X, Gao X, Zheng H, [et al.]. Specific immunoglobulin G antibody detected in umbilical blood and amniotic fluid from a pregnant woman infected by the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004, 11, 1182-1184.
14. Wong S, Chow K, de Swiet M. Severe acute respiratory syndrome and pregnancy. *BJOG.* 2003, 110, 641-642.
15. Kochhar D, Penner J, Knudsen T. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980, 52, 99-112.
16. Clark D, Banwatt D, Croy B. Murine trophoblast failure and spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 1993, 29, 199-205.
17. Stark A, Carlo W, Tyson J. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight-infants. *N Engl J Med.* 2001, 344, 95-101.
18. Poccia F, Agrati Ch, Castilletti C, [et al.]. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus immune responses: the role played by V γ 9V δ 2 T cells. *J Infect Dis.* 2006, 193, 1244-1249.
19. Dandekar A, O'Malley K, Perlman S. Important roles for gamma interferon and NKG2D in gamma delta T-cell - induced demyelination in T cells receptor beta - deficient mice infected with a coronavirus. *J Virol.* 2005, 79, 9388-9396.
20. Casetti R, Perretta G, Taglioni A, [et al.]. Drug - induced expansion and differentiation of V γ 9V δ 2 T cells in vivo: the role of exogenous IL-2. *J Immunol.* 2005, 175, 1593-1598.
21. Wong C, Lam C, Wu A, [et al.]. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004, 136, 95-103.
22. Proudfoot A, Power C, Wells T. The strategy of blocking the chemokine system to combat disease. *Immunol Rev.* 2000, 177, 246-256.
23. Luster A. Antichemokine immunotherapy for allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001, 1, 561-567.
24. Kurdowska A, Noble J, Steinberg K, [et al.]. Anti-interleukin 8 autoantibody: interleukin 8 complexes in the acute respiratory distress syndrome. Relationship between the complexes and clinical disease activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 163, 463-468.
25. Mogensen T, Paludan S. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001, 65, 131-150.
26. Evans S, Whicher J. The cytokines: physiological and pathophysiological aspects. *Adv Clin Chem.* 1993, 30, 1-88.
27. De Wall Malefyt R, Haanen J, Spits H, [et al.]. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991, 174, 915-924.
28. Kennedy M, Picha K, Shanebeck K, [et al.]. Interleukin - 12 regulates the proliferation of Th1, but not Th2 or Th0, clones. *Eur J Immunol.* 1994, 24, 2271-2278.
29. Lamont A, Adorini L. IL-12: a key cytokine in immune regulation. *Immunol Today.* 1996, 17, 214-217.
30. Manetti R, Gerosa F, Giudizi M, [et al.]. Interleukin 12 induces stable priming for interferon gamma (IFN-gamma) production during differentiation of human T helper (Th) cells and transient IFN-gamma production in established Th2 cell clones. *J Exp Med.* 1994, 179, 1273-1283.
31. Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M. In vivo studies on cytokine involvement during acute viral respiratory disease of swine: troublesome but rewarding. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002, 87, 161-168.
32. Koren G, King S, Knowles S, [et al.]. Ribavirin in the treatment of SARS: A new trick for an old drug? *CMAJ.* 2003, 168, 1289-1292.
33. CMAJ. Ribavirin: is there a risk to hospital personnel? Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ.* 1991, 285-286.
34. Cameron C, Castro C. The mechanism of action of ribavirin: lethal metagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA - dependent RNA polymerase. *Curr Opin Infect Dis.* 2001, 14, 755-764.
35. Office of Women's Health. Promoting healthy pregnancies [web. Page] Rockville (MD): US Food and Drug Administration 2003. Available www.fda.gov/womens/registries/ (accessed 2003 Apr. 16).