

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [ПРОЕКТ] ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО
ГЕРПЕСА**

Содержание

Авторы клинических рекомендаций	3
Область применения	4
Общие положения	4
Методология	4
Термины и определения	8
Сокращения	8
Введение.....	8
Общие сведения	9
Этиология	9
Эпидемиология.....	9
Патогенез и патоморфология	10
Классификации врожденной ВПГ-инфекции	11
Клиническая картина	11
Диагностика врожденной ВПГ-инфекции	15
Диагностика врожденной ВПГ-инфекции в антенатальном периоде.....	15
Диагностика врожденной ВПГ-инфекции у детей первого года жизни	16
Общие положения.....	16
Критерии диагностики врожденной ВПГ-инфекции. Формулировка диагнозов.....	18
Лечение врожденной ВПГ-инфекции	19
Антенатальная терапия	19
Постнатальная терапия	19
Организационные аспекты	19
Этиотропная терапия	20
Патогенетическая терапия	22
Симптоматическая терапия, физиотерапия	22
Профилактика врожденной ВПГ-инфекции	22
Библиография	24

Авторы клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города*
Васильев Валерий Викторович	Руководитель отдела врожденной инфекционной патологии – ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, профессор, доктор медицинских наук	191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 (кафедра – ул. Миргородская, д.3, КИБ им. С.П.Боткина, 8-е отделение)	
Володин Николай Николаевич	Президент РАСПМ, ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева		
Горланов Игорь Александрович	Заведующий кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ, профессор, доктор медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Горшков Дмитрий Александрович	Врач реаниматолог отделения реанимации новорожденных ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»,	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Иванов Дмитрий Олегович	Директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова профессор, доктор медицинских наук	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Кузьмин Владимир Николаевич	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии, д.м.н.	Ленинский проспект, 117	
Курцер Марк Аркадьевич	Председатель совета директоров группы компаний «Мать и Дитя», член-корр РАН, профессор	МО, д. Лапино	
Леина Лариса	Доцент кафедры	194100 Санкт-	

Михайловна	дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Лобзин Юрий Владимирович	Директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	197022, Санкт- Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.	
Милявская Ирина Романовна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт- Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Овсянников Дмитрий Юрьевич	Зав кафедрой педиатрии РУДН, д.м.н.	Москва, Ул. Миклухо Маклая, 1	
Панкратьева Людмила Леонидовна	ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зав. Отделением, к.м.н.	Москва, ул. Саморы Машела, 1	
Петренко Юрий Валентинович	Заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», главный неонатолог СЗФО России	197341, Санкт- Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Федосеева Татьяна Александровна	Старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»		
Шабалов Николай Павлович	Заведующий кафедрой детских болезней Военно- медицинской Академии им. С.М. Кирова	197245, Санкт- Петербург, ул. Боткинская д. 8	

*Вопросы и обращения к авторам Рекомендаций направляйте по электронной почте на адрес info@raspm.ru, указывая в теме письма «Проект клинических рекомендаций по врожденным инфекциям».

Область применения

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации вне зависимости от формы их собственности, а так же физическими лицами, осуществляющими медицинскую помощь в частном порядке.

Общие положения

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, разработаны для решения следующих задач:

- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации детей, больных врожденной инфекцией, вызванной вирусами простого герпеса, профилактике данного заболевания;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи детям, больным врожденной инфекцией, вызванной вирусами простого герпеса;
- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящих клинических рекомендаций – медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ▲ консенсус экспертов;
- ▲ оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ▲ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- ▲ внешняя экспертная оценка;
- ▲ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) www.raspm.ru, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение протокола:

Ведение клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям осуществляется ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Система ведения предусматривает взаимодействие со всеми медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь детям при инфекционных заболеваниях.

Термины и определения

В данных клинических рекомендациях использованы следующие термины, определения и сокращения

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (далее – ВПГ-инфекция) – инфекция, обусловленная вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, относящихся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesviridae*, тотально (субтотально) распространенное заболевание с преимущественным латентным течением или поражениями кожного покрова и слизистых оболочек.

Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие интранатальной контактной (реже – антенатальной трансплацентарной) передачи возбудителя. Возбудителем врожденной ВПГ-инфекции (синоним – неонатальный герпес) является чаще *herpes simplex virus* 2 типа (далее – ВПГ-2), реже *herpes simplex virus* 1 типа (далее – ВПГ-1)

Сокращения

ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа

ВПГ-инфекция – инфекция, вызванная вирусами простого герпеса

ГЭ – герпетический энцефалит (энцефалит, вызванный вирусами простого герпеса)

ИГХ – иммуногистохимический анализ

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦХ – иммуноцитохимический анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦНС – центральная нервная система

(A), или (B), (C), (D) – сила рекомендаций A (B, C, D – соответственно)

Введение

ВПГ-инфекция – широко распространенное заболевание. В популяции антитела класса Ig G к вирусам простого герпеса определяются у 90-97 % взрослого населения, в том числе 90-95% женщин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ- 1, 15-25% -ВПГ- 2

Герпес-вирусная инфекция у новорожденных в 80% случаев вызывается ВПГ-2, который распространяется, во взрослой популяции, в основном, половым путем (заражение чаще всего происходит в возрасте 20-30 лет).

Частота врожденной ВПГ-инфекции оценивается в Англии как 1 случай на 40 тысяч родов, ее тяжелых форм – 1 случай на 200 тысяч живорожденных. В США частота развития неонатального герпеса на протяжении последних 15 лет колебалась от 1 случая на 2500 до 1 на 10 тысяч живорожденных. Риск передачи инфекции при первичном заражении матери во время беременности составляет до 50 %, при рецидиве – около 4 %.

Герпетические энцефалиты (далее – ГЭ), составляющие более 20 % всех острых энцефалитов у детей, встречаются во всех возрастных группах, начиная с периода новорожденности.

Общие сведения

Этиология

Геном ВПГ представлен двуспиральной ДНК и упакован в капсид с кубическим типом симметрии в форме икосаэдра (двадцатигранника). Снаружи вирус покрыт белково-липидным суперкапсидом – тегументом, формирующимся из клеточной оболочки при выходе вириона из клетки. В составе вирионов обнаружено более 30 белков (гликопротеидов), 7 из которых находятся на поверхности и вызывают образование вирус-нейтрализующих антител.

Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50% являются гомологичными. ВПГ-1 в подавляющем большинстве случаев поражает кожу лица, туловища, конечностей, слизистую полости рта, глаз, носа и т.д., а ВПГ-2 – половые органы, вызывает генерализованное заболевание новорожденных.

Эпидемиология

Источником ВПГ являются люди с манифестной или латентно протекающими формами инфекционного процесса, локализующегося на коже или слизистой. ВПГ-1

передается в основном контактным и воздушно-капельным, а ВПГ-2 – половым путями. Также возможны парентеральный и трансплацентарный пути инфицирования.

Инфицирование ВПГ-1 чаще происходит в первые 3 года жизни ребенка, 70% детей этого возраста имеют антитела к вирусу. Заражение ВПГ-2 происходит в основном в период половой зрелости, после того, как человек начнет жить половой жизнью. У большинства заразившихся взрослых симптомы отсутствуют, при клинической манифестации появляются герпетические везикулы в области половых органов и промежности. С момента появления первых пузырьков в течении 12 дней может быть выявлен вирус. В последующем вирус переходит в латентное состояние в пояснично-крестцовых сенсорных ганглиях и периодически реактивируется. После исчезновения герпетических высыпаний выделение вируса продолжается 7-10 дней, однако если частота рецидивов у женщин достигает 9-10 раз в год- то возможно более длительное выделение вируса. Выделение вируса начинается за 3-4 дня до появления высыпаний.

При первичном заражении беременная может выделять вирус в течение 8-100 дней. Клинические проявления при этом, как правило, отсутствуют, хотя иногда на фоне присущей беременности иммуносупрессии могут возникать тяжелые эпизоды первичного генитального герпеса.

Однако в 90% случаев неонатального герпеса у матери на момент родов отсутствуют симптомы генитального герпеса.

При развитии врожденной ВПГ-инфекции передача вирусов осуществляется в антенатальном и интранатальном периоде. В 75-85 % инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути (С). Входными воротами являются кожные покровы, глаза и слизистые оболочки ротоглотки и дыхательных путей.

На долю трансплацентарного инфицирования приходится 5-8 % случаев неонатального герпеса

Передаче вируса способствуют различные соматические и инфекционные заболевания беременной и другие факторы, способствующие развитию фетоплацентарной недостаточности и снижению барьерной функции плаценты.

Патогенез и патоморфология

Герпетическая инфекция, развивающаяся на фоне вiremии при первичном генитальном герпесе во время беременности, приводит к самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода. Описан врожденный герпес, проявляющийся микроцефалией, хориоретинитом, микрофтальмией. Риск инфицирования плода при первичном остром процессе составляет 50%. при возвратном генитальном герпесе- только 1-5% .Причины этого, помимо защиты материнскими Ig-антителами, заключается в небольшом количестве вирусов и укороченном времени выделения вирусов по сравнению с первичной инфекцией.

В связи с нарастающей на фоне гестационного процесса иммуносупрессией увеличивается частота рецидивов. К моменту родов у 3-5% серопозитивных матерей диагностируют рецидивы генитального герпеса, а бессимптомное вирусоносительство может достигать 20% при исследовании методом ПЦР.

Риск вертикальной трансмиссии вируса к моменту родов составляет:

при первичной инфекции с клиническими проявлениями - 50%;

при первичной инфекции с бессимптомным течением - 40%

при первом эпизоде уже имеющейся инфекции - 33%

при рецидиве генитального герпеса с клиническими проявлениями- 3%, при

рецидивирующей бессимптомной инфекции - 0,05%

Передача инфекции интранатально происходит как при наличии активной генитальной герпетической инфекции в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса у роженицы. В 85-90% случаев неонатального герпеса новорожденный инфицируется во время родов.

Патоморфологические изменения при поражении головного мозга характеризуются выраженным отеком мозга, особенно при диссеминированном его поражении, с последующей энцефаломалацией и образованием некротических очагов. Последние могут располагаться в отдельных долях мозга одного или обоих полушарий (чаще лобных, височных, реже теменных, затылочных), либо охватывать обширные зоны, распространяясь на оба полушария.

Классификации врожденной ВПГ-инфекции

МКБ-10:

P35.2 – врожденная инфекция вирусами простого герпеса

Клиническая классификация:

- локализованная врожденная ВПГ-инфекция (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая);
- изолированный ГЭ (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);
- генерализованная врожденная ВПГ-инфекция (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);
- резидуальные явления врожденной ВПГ-инфекции (парезы, эпилепсия, неврологический дефицит, задержка развития и т.д.).

Клиническая картина

Большинство случаев первичного инфицирования вирусами простого герпеса по окончании периода новорожденности протекает бессимптомно.

Возможными клиническими проявлениями у грудных и детей раннего возраста является гингивостоматит (афтозный стоматит): лихорадка, повышенная возбудимость, отказ от еды, увеличение подчелюстных лимфоузлов, пузырьковые высыпания на слизистых полости рта и деснах (обычно вызваны вирусом простого герпеса 1-го типа). Генитальные пузырьковые высыпания возникают у подростков, начавших половую жизнь (обычно вызваны вирусом простого герпеса 2-го типа, но могут быть и 1-го). Инкубационный период при первичных появлениях от 2 дней до 2 недель.

У иммунокомпromисных лиц первичная инфекция может протекать в диссеминированной форме.

После первичного инфицирования вирусы пожизненно персистируют в организме (обычно в тройничном ганглии, но могут и в других), реактивируясь вызывают лабиальный герпес, конъюнктивит, кератит, генитальный герпес, энцефалит (обычно вирус простого герпеса 2-го типа), возможны – паралич Бела, тройничная невралгия, восходящий миелит, атипичный болевой синдром.

Различают четыре клинических формы неонатального герпеса; **врожденный герпес**,

диссеминированная форма (генерализованная врожденная ВПГ-инфекция), **церебральная** (герпетический энцефалит) и **локализованная** врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи, слизистых полости рта, глаз.

Врожденный герпес (антенатальное трансплацентарное инфицирование) – мертворожденность, недонашивание, ЗВУР, поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожные рубцы, микрофтальмия, гепатоспленомегалия, Может быть гипоплазия конечностей (кортикальная карликовость). Тромбоцитопения, ранний неонатальный бактериальный сепсис. Герпетические высыпания на коже редко. *Врожденный герпес встречается очень редко(1:200 000-400 000)*

Диссеминированный неонатальный герпес (интранатальное инфицирование) протекает с вовлечением в инфекционный процесс многих органов, таких как головной мозг, печень, легкие. Драматическое течение заболевания (клиника может очень напоминать бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома). Начало симптомов, как правило, на 4-5 день жизни, максимальное проявление на 9-11 день: повышенная возбудимость, высокочастотный крик, судороги, сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита), желтуха (следствие тяжелого гепатита), диффузная интерстициальная пневмония, миокардит с нарушением ритма и сердечная недостаточность, Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже, афтозный стоматит, керато-конъюнктивит, но у 20–30% больных они могут и отсутствовать .

При диссеминированной ВПГ-инфекции летальность снижается от более чем 90% без лечения почти до 40% на фоне специфической терапии, однако выжившие дети имеют различные тяжелые осложнения. Эта форма составляет 25-50% всех случаев неонатального герпеса

Церебральная форма интранатально приобретенного неонатального герпеса (локальная форма с поражением ЦНС-герпетический энцефалит) может клинически четко проявиться лишь на 2–4-й неделях жизни ребенка типичными признаками энцефалита – лихорадка, различной выраженности симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.), Гипертермия характерна для доношенных новорожденных, у недоношенных ГЭ чаще развивается на фоне нормальной температуры, либо сопровождается гипотермией (С). Судороги развиваются у 60-80 % новорожденных, чаще генерализованные. Формируется эпилепсия с полиморфизмом припадков в виде генерализованных или локальных миоклоний мускулатуры лица и конечностей, адверсивных приступов, атонических абсансов с резистентностью к противосудорожной терапии (С).

В тяжелых случаях уже с 10 дня болезни регистрируются признаки декортикации или децеребрации. Очаговые симптомы поражения ЦНС в остром периоде, как правило, не выявляются (D). Энцефалит не ограничивается только височными долями, а распространяется и на другие отделы.

Изменения в цереброспинальной жидкости - плеоцитоз с доминированием мононуклеаров, повышенное содержание белка, концентрация глюкозы умеренно снижена. В начале развития неонатального герпетического энцефалита от 20 до 50% больных детей могут не иметь везикулярных высыпаний на коже и слизистых. Однако они появляются позже (в том числе и на фоне специфической терапии) и рецидивируют многие годы.

В периферической крови могут наблюдаться лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (С).

При УЗИ мозга определяются очаги перивентрикулярной лейкомаляции и кисты в лобных областях, утолщения сосудистых сплетений боковых желудочков мозга, его борозд, энцефаломалиция подкорковых ганглиев, таламуса (С).

Методами нейровизуализации уже с 5 суток заболевания определяются очаги пониженной плотности (некрозы), чаще всего в корковой или подкорковых областях лобных, височных, реже теменных и затылочных долей мозга. В отдельных случаях очаги поражения обнаруживаются в стволе и мозжечке.

При электроэнцефалографии (далее – ЭЭГ) выявляются гиперсинхронные медленные волны, регистрирующиеся диффузно или локально, в основном в лобно-височных отведениях. С ухудшением состояния больного происходит угасание медленноволновой активности с заменой ее низкими пологими медленными волнами. Нарастающее угнетение биоэлектрической активности мозга и уплощение кривой является неблагоприятным прогностическим признаком.

Церебральная форма составляет 30-35% всех случаев неонатального герпес. Терапия ацикловиром снижает летальность при герпетическом энцефалите с 75 до 20 %. У выживших детей велик риск развития тяжелых дальнейших нарушений со стороны ЦНС. Наиболее часто выявляются спастические геми- и тетрапарезы (более 80 %). Более чем у половины детей формируется эпилепсия, характерным являются полиморфные резистентные приступы. В отдаленные сроки у большинства детей выявляется разной степени неврологический дефицит и задержка в психическом и интеллектуальном развитии (III-B).

Общим проявлением генерализованной врожденной ВПГ-инфекции и изолированного ГЭ является облигатное поражение ЦНС в виде энцефалита.

Локализованная врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи и слизистых встречается у 20-40% больных неонатальным герпесом при интранатальном инфицировании и характеризуется наряду с типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%), глаз (у 40% детей-конъюнктивит, кератит, хориоретинит). Осложнениями герпетической инфекции глаз является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота

При отсутствии этиотропной терапии у 50-70% новорожденных локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС (С), поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для специфического антигерпетического лечения.

Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением на 1-м году жизни (С).

Диагностика врожденной ВПГ-инфекции

Диагностика врожденной ВПГ-инфекции в антенатальном периоде

Антенатальная диагностика врожденной ВПГ-инфекции базируется на выявлении первичной, или реактивации латентной, ВПГ-инфекции у беременной (В).

Клиническим маркером ВПГ-инфекции являются типичные высыпания на слизистых оболочках и коже беременной, этиология которых подтверждается

обнаружением генома вируса методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) (В), либо антигенов вируса иммуноцитохимическим методом (далее – ИЦХ) (В), либо в реакции иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках (С).

Инструментальные (ультразвуковые) признаки врожденной ВПГ-инфекции неспецифичны (энцефалит, пороки развития).

Выявление клинических и/или инструментальных признаков ВПГ-инфекции является показанием для определения ее лабораторных маркеров (С).

Лабораторным маркером первичной ВПГ-инфекции у беременной является обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса Ig M в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности метода в двух исследованиях, выполненных с интервалом 14 дней в одной и той же лаборатории одним и тем же методом (иммуноферментный анализ, иммунохемилюминисцентный анализ, далее – ИФА, ХЛИА, соответственно) при условии выявления во втором исследовании специфических Ig G, превышающих порог чувствительности метода (В) с авидностью ниже 40% (D).

Лабораторным маркером реактивации латентной ВПГ-инфекции у беременной является хотя бы однократное обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса Ig M в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности метода (ИФА, ХЛИА), либо нарастание величины специфических Ig G с высокой авидностью (более 50%) в 4 и более раз в течение 4 недель (D).

Инвазивные методы исследований (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) не рекомендуются, так как являются фактором риска развития врожденной ВПГ-инфекции (С).

В случае отсутствия при первичном ультразвуковом исследовании плода признаков врожденной ВПГ-инфекции выполняются повторные ультразвуковые исследования плода в режиме скрининга каждые 2-3 недели (С).

Выявление в ходе ультразвукового мониторинга плода признаков прогрессирования врожденной ВПГ-инфекции может являться показанием для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям (С). Решение об искусственном прерывании беременности в этом случае должно быть принято беременной женщиной после тщательного консультирования со специалистом акушером-гинекологом (В).

Диагностика врожденной ВПГ-инфекции у детей первого года жизни

Общие положения

Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ВПГ-инфекции у детей первого года жизни:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;
- документированная первичная ВПГ-инфекция, реактивация латентной у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ВПГ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ВПГ в последе иммуногистохимическим (далее – ИГХ) или иммуноцитохимическим (далее – ИЦХ) методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки инфекции плода, выявленные антенатально.

Базовые исследования (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования

крови, нейровизуализация, люиальная пункция, исследования ликвора и др.) выполняются по общим показаниям.

Необходимый минимум первичных исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ВПГ-инфекцию у **новорожденных:**

*исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (**и матери, субстрат – сыворотка крови**) одновременно количественно на Ig M и Ig G к ВПГ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для Ig G – в МЕ/мл, для Ig M – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки) (B);

*исследование мазков-отпечатков с высыпаний на слизистых, коже, крови (лейкоконцентрата), ликвора на наличие генетического материала ВПГ методом ПЦР (B);

*исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов ВПГ методами ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток) (C), в реакции иммунофлюоресценции (D). Для этиологической верификации дополнительно могут использоваться (при возможности выполнения) определение авидности IgG в дианмике (временное снижение с последующим нарастанием в первые 6 месяцев жизни) (D).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Базовые исследования и первичное обследование для установления этиологии врожденной инфекции выполняется в максимально ранние сроки жизни (в родильном доме). При переводе новорожденного в отделение патологии новорожденных (детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненных в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты забора биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование.

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено в отделении патологии новорожденных в течение первых суток после поступления больного. При этом следует учитывать, что повторные лабораторные исследования целесообразно выполнять в той же лаборатории, где были выполнены первичные (D).

Если в родильном доме по результатам наблюдения матери во время беременности документирована первичная ВПГ-инфекция (обострение латентной) или такую возможность нельзя было исключить), но клинических проявлений врожденной ВПГ-инфекции у новорожденного в период пребывания в родильном доме не выявлено, мать и ребенок выписываются под наблюдение педиатра и инфекциониста поликлиники. В выписном эпикризе максимально подробно указываются результаты проведенных исследований (или даты забора биологических образцов с указанием – «в работе») с указанием порогов чувствительности серологических реакций и контактная информация лабораторий, выполнявших исследования.

Если в этих ситуациях окончательный диагноз не сформулирован в родильном доме (исследования не проводились или их результаты не были получены), в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения врожденной ВПГ-инфекции.

В этом случае верификация (исключение) врожденной ВПГ-инфекции осуществляется амбулаторно специалистами детской поликлиники (педиатр, инфекционист) на основании исследований уровней специфических антител и авидности

Ig G в сыворотке крови, результатов ПЦР и ИЦХ в доступных биологических субстратах, выполненных в динамике (D). При невозможности выполнить ПЦР- и ИЦХ-исследования и недостаточной информативности динамических серологических исследований для дополнительного обследования ребенок должен быть направлен в учреждение, осуществляющее полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями, определенное локальными руководящими документами).

Другие лабораторные и инструментальные исследования (биохимические, лучевые и т.д.) на амбулаторном этапе выполняются по клиническим показаниям.

Критерии диагностики врожденной ВПГ-инфекции. Формулировка диагнозов

Диагноз «Врожденная ВПГ-инфекция» устанавливается новорожденному **при наличии клинических проявлений** заболевания, **и этиологической верификации одним из следующих способов:**

- наличия положительной ПЦР в мазках-отпечатках с элементов сыпи, в крови (лейкоконцентрате), ликворе (В) или выявлении антигенов ВПГ методом ИЦХ в мазках-отпечатках, в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) (В) в первые две недели жизни;

- обнаружение специфических Ig M в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5-7 суток методами ИФА или ХЛИА) (С);

- идентификации ВПГ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах в первые две недели жизни (А);

- отсутствием снижения величины специфических Ig G в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее, чем на 40%) (С);

- сероконверсии (появлении и нарастании специфических Ig M или Ig G) при условии выполнения исследования в ОДНОЙ и ТОЙ ЖЕ лаборатории, ОДНИМ и ТЕМ ЖЕ методом (В).

Клиническая форма врожденной ВПГ-инфекции (врожденный герпес, локализованная форма с поражением кожи, слизистых, диссеминированный неонатальный герпес, церебральный герпес-изолированный ГЭ) устанавливается на основании клинических проявлений заболевания.

При формулировке окончательного диагноза указывается нозологическая форма («Врожденная инфекция вирусами простого герпеса»), клиническая форма (например, «Изолированный герпетический энцефалит») с указанием метода верификации диагноза (например, «ПЦР (ликвор) положительно от ...»), степень тяжести, осложнения, сопутствующие заболевания и их осложнения.

Лечение врожденной ВПГ-инфекции

Аntenатальная терапия

Методов антенатальной терапии врожденной ВПГ-инфекции на сегодняшний день не разработано. Лечебные мероприятия в отношении беременных с риском развития этого заболевания изложены в разделе «Профилактика врожденной ВПГ-инфекции».

Постнатальная терапия

Организационные аспекты

Лечение **новорожденных с врожденной ВПГ-инфекцией проводится в стационарных условиях** и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза (включая назначение этиотропной терапии), не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания (В).

Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра – в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки (D).

Этиотропная терапия должна быть полностью закончена в период пребывания ребенка в стационаре (D).

Лечение на амбулаторном этапе проводится специалистами поликлиники (педиатр, инфекционист – обязательно, другие специалисты – при наличии показаний) с учетом установленного окончательного диагноза, рекомендаций родильного дома, специалистов отделения патологии новорожденных, сформулированных в соответствующих выписках, а так же специалистов перинатальных центров или других учреждений, определенных локальными руководящими документами, осуществляющих полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями).

Новорожденный является источником инфекции для медицинского и обслуживающего персонала, в связи с чем целесообразна госпитализация в инфекционное отделение с проведением текущей и заключительной дезинфекции (D).

Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и степенью выраженности нарушений со стороны органов и систем.

Этиотропная терапия

Принципиально важным является незамедлительное начало терапии в случае любого подозрения на ВПГ-инфекцию, что значительно улучшает прогноз. Подозревать герпетическую инфекцию следует не только у новорожденных с пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых, но и у всех детей с сепсис-синдромом при отрицательных результатах бактериологического исследования, с судорогами неясного генеза, лихорадкой, тяжелыми печеночными дисфункциями, аномалиями ликвора (особенно при одновременном наличии судорог) и УЗИ-признаках инфекционного поражения мозга.

Этиотропная терапия должна быть начата немедленно без лабораторной верификации диагноза при условии наличия у новорожденного клинических проявлений врожденной ВПГ-инфекции (В). В остальных случаях этиотропная терапия не рекомендуется до этиологической верификации заболевания (С).

При герпетической инфекции у новорожденных показана специфическая терапия как системная (ацикловир или видарабин), так и местная при поражении глаз. Следует подчеркнуть, что специфическую терапию следует назначать, даже если у ребенка имеются лишь пузырьковые высыпания на коже или герпетический стоматит, ибо катамнестические исследования показали, что у большей части этих детей (более 30%) в дальнейшем развиваются неврологические осложнения, обусловленные перенесенным бессимптомным или малосимптомным энцефалитом.

В качестве **препарата выбора** этиотропной терапии применяют ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виралекс) (В), который ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса 1-го и 2-го типа.

Новорожденным при любой доказанной форме герпеса оптимально вводить

препарат внутривенно медленно в течение часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах). в физиологическом растворе в дозе 60 мг/кг/сутки доношенным, разделенной на три равных введения через каждые 8 часов (В). Недоношенным с массой тела менее 1500г- 40мг/кг в сутки на 2 введения с интервалом 12 часов. Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток – при остальных клинических формах (В).

При ухудшении состояния или нарастании симптоматики поражения ЦНС показано повторное введение препарата в том же режиме еще в течение 7-10 суток (В). Препарат вводят под контролем клиренса креатинина, содержания мочевины и трансаминаз крови (В).

Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания. Показаниями для завершения лечения ацикловиром являются отрицательные результаты ПЦР (кровь, ликвор) и стабилизация состояния ребенка.(С).

После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс назначения его внутрь 75 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно 15-30% принятой дозы.

Побочные эффекты ацикловира у новорожденных детей не описаны. У детей старшего возраста и взрослых - тремор, летаргия, артериальная гипотензия, депрессия кроветворения, кожные сыпи; при приеме внутрь-тошнота, диарея, гематурия, кристаллурия, повышение уровня креатинина в крови.

Несмотря на адекватную терапию, рецидивы везикулярной сыпи в течение первого года жизни встречаются очень часто. При этом известно лишь о течении внешне проявляющихся локальных ВПГ-инфекциях, летальность при которых невелика, но относительно отдаленный прогноз кажется сомнительным, так как у многих из этих детей, особенно при частых рецидивах, в возрасте от 6 месяцев возникает задержка психомоторного развития. Существуют рекомендации о необходимости профилактической терапии ацикловиром до 6 месяцев в дозе 300мг/кв.м поверхности тела (примерно 10мг/кг) на прием 2-3 раза внутрь. При рецидивах врожденной локализованной ВПГ-инфекции у ребенка первого года жизни этиотропная терапия может проводиться ацикловиром амбулаторно под наблюдением педиатра, инфекциониста поликлиники, перинатального центра или других учреждений, определенных локальными руководящими документами, осуществляющих полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями (D).

Препаратом резерва является видарабин, который может вводиться при генерализованных формах инфекции (менее эффективен по сравнению с ацикловиром (В)). Доза препарата составляет 30 мг/кг/сут за 12 час в течение 10-14 дней (С).

При герпетическом поражении глаз местно используют глазные капли 1% раствор йододиоксиуредина, 3% видарабина, 1-3% трифлюридина.

Патогенетическая терапия

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. Развитие признаков внутренней гидроцефалии и стойкой внутричерепной гипертензии может стать показанием к хирургическому восстановлению ликвородинамики (шунтирование). При наличии острого хориоретинита назначается

парабульбарное и системное введение глюкокортикоидов по назначению офтальмолога.

Интерферон альфа 2 b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами (ВИФЕРОН суппозитории) проявляет иммуномодулирующее противовирусное действие. Лечебный препарат Виферон показан для использования в комплексной терапии ВПГ инфекции новорожденным:

>34 недель по 150 000 МЕ 2 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток

< 34 недель по 150 000 МЕ 3 раза/сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2-5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток

Интенсивная терапия осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике.

Симптоматическая терапия, физиотерапия

Симптоматическая терапия, физиотерапевтические методы лечения применяются в качестве составляющей части комплексной терапии. Перечень конкретных методик и способы их применения зависят так же от доминирующих клинических проявлений (D).

Профилактика врожденной ВПГ-инфекции

Ввиду широкой распространенности латентной ВПГ-инфекции среди лиц репродуктивного возраста, тотальный лабораторный скрининг на наличие и спектр антител в сыворотке крови беременных не рекомендуется (C).

Руководящие документы Министерства здравоохранения РФ предписывают обязательное обследование беременных на наличие/отсутствие герпетического поражения родовых путей в каждом триместре беременности методом ПЦР (C).

ПЦР-диагностика на наличие ВПГ в цервикальном канале должна проводиться накануне родов в 36-37 недель для решения вопроса о назначении противовирусной терапии и выборе метода родоразрешения, а также для подтверждения диагноза ВПГ-инфекции при первичном проявлении генитального герпеса. Беременные с генитальной ВПГ-инфекцией (первичной или вторичной) с 37 недель беременности должны пройти курс лечения ацикловиром.(B) Рекомендуются дозы ацикловира обеспечивают безопасность плода - 200мг 4 раза в сутки в течении 2-3 недель перед родами. Кроме применения ацикловира, в родах всем роженицам с генитальным герпесом ограничивают число влагалищных обследований и запрещают использование любых акушерских инвазивных процедур (амниотомия, наложение электродов на головку плода и др.)

Показания к операции кесарево сечение:

- *первичное инфицирование в последний месяц беременности
 - *наличие высыпаний генитального герпеса накануне родов и в родах, а с момента излития околоплодных вод прошло не более 4-6 часов
 - *выделение ВПГ из цервикального канала накануне родов
 - *тяжелое течение рецидивирующей герпетической инфекции с наличием резистентности к препаратам ацикловира. За 10-14 дней до проведения кесарева сечения назначается ацикловир в супрессивной дозе, так как даже оперативные роды полностью не предотвращают возможность интранатального заражения плода ВПГ.
- Если при всех выше перечисленных условиях все же производится влагалищное родоразрешение, новорожденному сразу после рождения назначается профилактическое лечение ацикловиром в дозе 60мг/кг в сутки на 3 введения в течение 10 дней. За

новорожденным устанавливается тщательное наблюдение на протяжении 6 недель в отношении возникновения симптомов ВПГ-инфекции и проводится исследование методом ПЦР мазков со слизистой зева, полости рта, конъюнктивы, начиная с 24-48 часов после рождения в динамике, исследование пуповинной крови на наличие ВПГ (ПЦР), определение титра противогерпетических антител в сравнении с таковыми у матери. При выявлении у ребенка антигена ВПГ или антител Ig M следует диагностировать неонатальную герпетическую инфекцию и продолжать специфическую терапию.

Сложным является принятие решения в случае преждевременных родов

.Возможные опции:

-Выжидательная тактика на фоне терапии беременной ацикловиром, а также введение бетаметазона с целью пренатальной профилактики РДС плода.

-Быстрое родоразрешение кесаревым сечением с ведением недоношенному новорожденному сурфактанта и ацикловира 40 мг/кг /сут на 3 введения в течении 10 дней.

Даже при отсутствии клиники и лабораторных подтверждений неонатального герпеса, в возрасте 1 месяц необходимо повторить исследование на ВПГ и определение титра противогерпетических антител в крови ребенка.

Матерей, выделяющих вирус, а также инфицированных новорожденных изолируют.

Системное применение ацикловира на любом сроке гестации показано только при генерализованных формах ВПГ-инфекции у беременной (С).

Специфическая профилактика ВПГ-инфекции не разработана.

Библиография

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of herpes in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2007 Jun. (reaffirmed in 2012). Available at <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=11430&search=herpes+simplex#Section420>.
2. Berardi A. Neonatal herpes simplex virus / Berardi A., Lugli L., Rossi C., Guidotti I. et al. / J Matern Fetal Neonatal Med. –2011. –Vol. 24, Suppl 1. –P. 88-90/
3. De John E.P. How to use... neonatal TORCH testing / De John E.P., Vossen A.C., Walther F.G., Lopriore E. // Arch Dis Child Educ Pract Ed. –2013. –Vol. 98. –№ 3. –P. 93-98.
4. Ito Y. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan / Ito Y., Kimura H., Torii Y., Hayakawa M., Tanaka T. et al. Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases // Pediatr Int. –Vol. 55. –№ 5. –P. 556-572.
5. .
6. James S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / James S.H., Kimberlin D.W., Whitney R.J. // Antiviral Res. – 2009. – Vol. 83. –№ 3. –P. 207-213.
7. [Maldonado Y.A.](#) Impact of fetal and neonatal viral (and parasitic) infections on later development and disease outcome / [Maldonado Y.A.](#) // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. –2008. –№ 61. –P. 225-242.
8. Parmar H. Pediatric intracranial infections / Parmar H., Ibrahim M. // Neuroimaging Clin N Am. –2012. –Vol. 22. –№ 4. –P. 707-725.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Late intrauterine fetal death and stillbirth. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2010 Oct. 33 p. (Green-top guideline; no. 55). Available at <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25672&search=congenital+herpes>.
10. Marquez L. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection / Marquez L., Levy M.L., Munoz F.M., Palazzi D.L. // Pediatr Infect Dis J –2011. –Vol. 30. –№ 2. –P. 153-157.
11. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2011. –Vol. 29. – Suppl. 5. –P. 15-20.
12. Steiner I. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system / Steiner I., Schmutzhard E., Sellner J., Chaudhuri A., Kennedy P.G. // Eur J Neurol. –2012. –Vol. 19. – № 10. –P.1278-1291.
13. Whitney R.J. The use of antiviral drugs during the neonatal period / Whitney R.J. // Clin Perinatol. –2012. –Vol. 39. –№ 1. –P. 69-81.
14. Williams E.J. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death / Williams E.J., Embleton N.D., Clark J.E., Bythell M., Ward Platt M.P., Berrington J.E. // J Pediatr. –2013. –Vol. 163. –№ 2. –P. 424-428.
15. Yamamoto R. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction / Yamamoto R., Ishii K., Shimada M., Hayashi S., Hidaka N. et al // J Obstet Gynaecol Res. – 2013. –Vol. 39. –№ 3. –P. 653-657.
16. Заплатников А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Л.А. Коровина, М.Ю. Корнеева, А.В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. – 2013. – Т. 1, № 48. –С. 25-33.

17. Макаров О.В. Прогностическое значение компонентов врожденного иммунитета у беременных с высоким риском реализации внутриутробной инфекции /Макаров О.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В., Романовская В.В., Ганковская О.А. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. –№ 4. –С.27-33.
18. Скрипченко Н.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная-плод-ребенок первого года жизни» / Скрипченко Н.В., Васильев В.В., Романова Е.С., Ушакова Г.М., Жанарстанова Г.А. и др. // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. –2013. –Т. 58. –№ 3. – С. 92-97.