

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства

Министерство здравоохранения Хабаровского края

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедра акушерства и гинекологии

«Утверждаю»
Министр здравоохранения
Хабаровского края
_____ А.В. Витько
« ____ » _____ 2017 г.

**АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ГЕРПЕС-
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ
ДЕТЕЙ**

Методические рекомендации для врачей

Хабаровск, 2017

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства

Министерство здравоохранения Хабаровского края

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедра акушерства и гинекологии

«Согласовано»

Директор
Хабаровского филиала
ДНЦ ФПД –
НИИОМид
д.м.н. ___ О.А. Лебедько
« ___ » _____ 2017 г.

«Согласовано»

Ректор
КГБОУ ДПО
ИПКСЗ МЗ ХК
д.м.н., профессор
_____ Г.В. Чижова
« ___ » _____ 2017 г.

**АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ГЕРПЕС-
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ
ДЕТЕЙ**

Методические рекомендации для врачей

Хабаровск, 2017

УДК578.825:618.3

ББК5.57.1

СА45

Алгоритм лабораторной диагностики и терапии герпес - вирусных инфекций у беременных женщин и новорожденных детей: методические рекомендации для врачей /Хабаровский филиал ДНЦ ФПД-НИИОМид, КГБОУ ДПО «Ин-т повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края; сост. О.В. Островская, Н.Ю. Владимирова, Е.Б. Наговицына, М.А.Власова, Н.М.Ивахнишина, - Хабаровск, 2017.-...31 с.

Составители: д.м.н. Островская О.В., д.м.н. Владимирова Н.Ю., к.м.н. Наговицына Е.Б., к.м.н. Власова М.А, к.б.н. Ивахнишина Н.М.

Рецензенты:

Е.П. Когут – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ

В.И. Резник - к.м.н., врач-вирусолог высшей категории ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», залуженный врач России

И.А. Блощинская - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Вирусы семейства Herpesviridae широко распространены в человеческой популяции. После первичной инфекции они остаются в организме в латентном состоянии пожизненно. На фоне изменений иммунного статуса, в частности при иммуносупрессии беременных, может происходить реактивация вируса с клинически выраженной симптоматикой или бессимптомно. Первичная и возвратная инфекции при беременности могут оказывать повреждающее воздействие на плаценту, плод и новорожденного. Особое значение среди герпес - вирусов в период беременности имеют вирусы простого герпеса I и II типов и цитомегаловирус. Они могут вызывать тяжелые врожденные инфекции с неврологическими нарушениями в постнатальном и младенческом периоде. В методических рекомендациях описаны особенности лабораторной диагностики герпес - инфекций у беременных женщин и новорожденных детей, даны рекомендации по ведению беременных с герпес - инфекциями.

Методические рекомендации предназначены для специалистов по клинической лабораторной диагностике, вирусологов, аллергологов - иммунологов, акушеров – гинекологов, неонатологов.

СОКРАЩЕНИЯ

- АФП - альфа - фетопропротеин
ВУИ - внутриутробные инфекции
ДВС - синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИА - индекс avidности
ИФА - иммуноферментный анализ
ПН - плацентарная недостаточность
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СЗРП - синдром задержки роста плода
ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция
ТБГ - трофобластический бета - глобулин
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
GE - геном-эквивалент
HSV - вирус простого герпеса
CMV - цитомегаловирус

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	6
2. Показания к обследованию женщин на герпетическую и цитомегаловирусную инфекции вне беременности.....	6
3. Показания к обследованию беременных женщин на герпетическую и цитомегаловирусную инфекции	6
4. Семейство герпес-вирусов и методы диагностики герпес – вирусных инфекций... ..	7
5. Размножение герпес вирусов. Активная и скрытая (латентная) стадии инфекционного процесса	8
6. Лабораторные маркеры активных стадий герпес - инфекций.....	9
7. Инфицированность герпес - вирусными инфекциями беременных женщин и риск передачи герпес - вирусов от матери плоду в г.Хабаровске.....	11
8. Ошибки в оценке результатов исследования	11
9. Генитальный герпес, алгоритм лабораторной диагностики генитальной герпетической инфекции во время беременности	12
10. Алгоритм лечебных мероприятий при генитальной герпетической инфекции во время беременности.....	15
11. Профилактика первичного инфицирования вирусом простого герпеса во время беременности	17
12. Дети, рожденные от матерей с генитальным герпесом.....	18
13. Лечение генитального герпеса при планировании беременности.....	19
14. Цитомегаловирусная инфекция.	21
15.Алгоритм лабораторной диагностики ЦМВИ во время беременности.....	23
16.Терапия ЦМВИ у беременных женщин.....	25
17. Диагностика и профилактика врожденной ЦМВИ у новорожденного.....	26
18. Профилактика внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с «синдромом потери плода» в анамнезе и выявленными маркерами бессимптомной активизации герпес – вирусных инфекций	27
19.Литература.....	30

Введение

Внутриутробные инфекции значительно влияют на показатели неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности, вызывают невынашивание беременности, мертворождения, рождение маловесных детей и детей с признаками врожденной инфекции. У выживших детей в дальнейшем развиваются серьезные нарушения здоровья.

При изучении влияния инфекций матери на течение и исходы беременности особый интерес представляют вирусы простого герпеса и цитомегаловирус (*HSV* и *CMV*) семейства *Herpesviridae*. Это связано с их убиквитарностью (широким распространением), способностью к пожизненной персистенции (*persistense*- упорство, постоянство, англ.) с периодической активизацией при иммунодефицитных состояниях и возможностью перехода латентных форм в манифестные и генерализованные. Широкое распространение этих инфекций, несовершенство законодательной базы, недостаточность алгоритмов, стандартов обследования беременных женщин, недооценка врачами клинического профиля значимости современных лабораторных тестов в ряде случаев приводят к неправильной интерпретации анализов, необоснованному назначению терапии («по диагностическим титрам»), необоснованному прерыванию беременности, отсутствию контроля за группой риска (серонегативные), ошибкам в постановке диагноза у новорожденных.

Настоящие рекомендации разработаны для улучшения диагностики и лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин и новорожденных на основе последних зарубежных и российских научных разработок, а также результатов собственных исследований.

2. Показания к обследованию женщин на герпетическую и цитомегаловирусную инфекцию вне беременности

1. Герпес беременных, герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта, герпес лабиалис.
2. Подозрение на наличие атипичных форм генитального герпеса.
3. Нарушения репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание и привычное невынашивание беременности, репродуктивные потери в анамнезе)
4. Планирование беременности, в том числе у первородящих

3. Показания к обследованию беременных женщин на герпетическую и цитомегаловирусную инфекцию

1. Герпес беременных, герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта, герпес лабиалис.
2. Подозрение на наличие атипичных форм генитального герпеса
3. Гриппоподобное заболевание, сходное с инфекционным мононуклеозом, лихорадка неясной этиологии, аденопатия, миалгия, гепатит, миокардит.
4. Признаки внутриутробного инфицирования плода по УЗИ (гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах, неравномерное расширение межворсинчатых пространств, синдром амниотических тяжей, утолщение плаценты, маловодие, многоводие, синдром задержки развития плода и др.).
5. Цервицит неясной этиологии (при исключении других возбудителей).

4. Семейство герпес - вирусов и методы диагностики герпес - вирусных инфекций

Семейство *Herpesviridae* включает 3 подсемейства:

α-herpesvirinae: вирусы герпеса простого 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus* тип1-**HSV-1**, *Herpes simplex virus* тип 2 –**HSV-2**, вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster* –**VZV**). Для этой группы характерен короткий репродуктивный цикл (8-10 часов), быстрое развитие цитопатогенного эффекта, латентная инфекция в нервных ганглиях. В инфицированных клетках вирусы образуют симпласты, многоядерные клетки. Типичны везикулярные высыпания на коже и слизистых. Вызывают тяжелые генерализованные формы у лиц с иммуносупрессией и у новорожденных.

β-herpesvirinae: цитомегаловирус (*Cytomegalovirus* -**CMV**), вирусы герпеса человека 6 и 7 типов (*Human herpes virus-6* - **HHV -6**, *Human herpes virus-7*- **HHV -7**) вызывают увеличение размеров клеток (цитомегалия) с образованием включений в ядре и цитоплазме, персистируют в клетках протоков слюнных желез, лимфорегикулярных клетках почек, характерна лимфоидная пролиферация, поражение Т-клеточного звена иммунитета, регистрируется развитие диссеминированных процессов у новорожденных и у взрослых при иммунодефицитах .

γ-herpesvirinae: вирус Эпштейна – Барр (*Epstein-Barr virus*-**EBV**) и вирус герпеса человека-8 (*Human herpes virus-8*- **HHV -8**) – лимфотропные вирусы, персистируют и реплицируются в В-лимфоцитах, вызывают лимфопролиферативные заболевания: инфекционный мононуклеоз, злокачественные лимфомы.

В последние годы расширено представление о патогенетической значимости **EBV**, показано, что он также может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности. Определенный вклад в перинатальную патологию может вносить и **HHV -6** [3].

Методы лабораторной диагностики герпес - вирусных инфекций подразделяют на две группы:

а. Прямые методы - это выявление возбудителя (на культуре тканей, лабораторных животных, электронная микроскопия, цитоскопия), выявление антигенов и вирусного генома – ДНК.

На рис. 1 показана схема строения герпес – вирусов, в центре расположен нуклеокапсид с ДНК, определяемой с помощью ПЦР. Оболочки вируса содержат антигены – белки – выявляемые методом иммунофлюоресценции или иммуноферментным методом.

По чувствительности, специфичности, доступности, относительно невысокой стоимости и скорости получения результатов ПЦР предпочтительнее других прямых методов для использования в диагностических целях

б. Непрямые серологические методы направлены на выявление антител в сыворотке крови, плазме, спинномозговой жидкости. С помощью этих методов можно установить форму и стадию инфекционного процесса, определить риск реализации ВУИ, провести выбор акушерской тактики. Наиболее распространен иммуноферментный анализ (ИФА).

В диагностически сложных случаях в референс - лабораториях используется иммуноблот и биочиповые технологии, которые позволяют отдельно детектировать IgM и IgG к отдельным белкам герпес - вирусов, следить в динамике за сменой белков, что имеет высокое диагностическое и прогностическое значение.

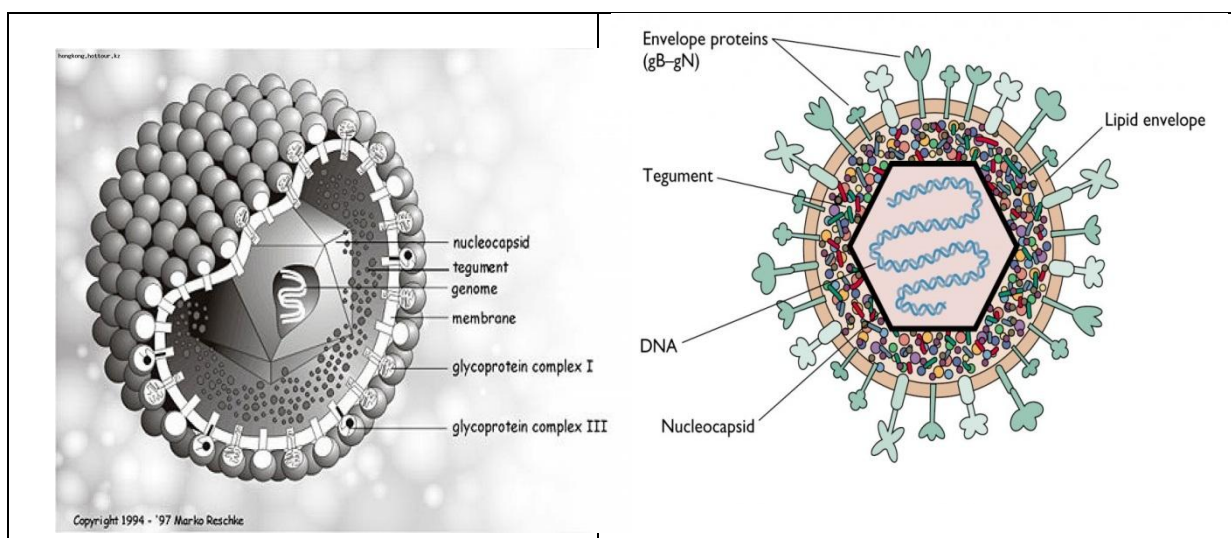
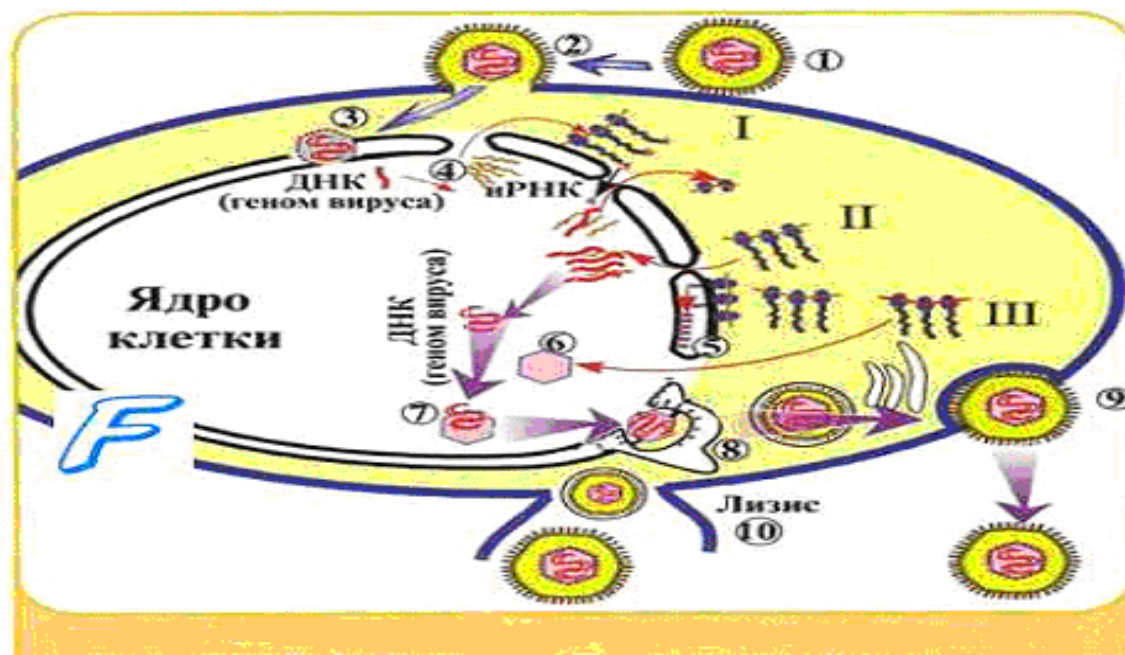


Рис.1. Строение герпес-вирусов

5. Размножение герпес - вирусов. Активная и скрытая (латентная) стадии инфекционного процесса

Первичное инфицирование герпес-вирусами в большинстве случаев протекает бессимптомно. Попав в организм человека, герпес - вирусы адсорбируются на клетке, освобождаются от внешней оболочки, нуклеокапсид вируса проникает в цитоплазму, затем в ядро клетки, в ядре происходит считывание генетической информации с геномной ДНК. В цитоплазме клеток осуществляется синтез вирус - специфических белков на матрице иРНК. Первыми синтезируются сверхранние белки (IE), которые координируют дальнейшую экспрессию вирусного генома, ряда клеточных генов и в последующем не входят в структуру вируса. Поэтому **выявление сверхранних белков или антител к сверхранним белкам (Ig IEA) – важный диагностический маркер, свидетельствующий об активном размножении вируса, об активном инфекционном процессе.** Затем появляются ранние белки (E), которые тоже не входят в структуру вируса, но способствуют формированию вирусной ДНК и образованию структурных вирусных белков (L). Далее происходит синтез вирусных компонентов, сборка вирионов и выход их из клетки. Образуется новое поколение зрелых полноценных вирусных частиц, а сама клетка гибнет (рис.2).

Такой тип взаимодействия вируса и клетки называется **продуктивным (синонимы: активная инфекция, размножение, активизация, репликация или репродукция)**. Активная стадия инфекции может привести к развитию клинически выраженных симптомов, но чаще протекает **бессимптомно** и определяется только лабораторными методами. Инфекционный процесс может остановиться на любой стадии. Так, герпес-вирусы могут существовать в форме **латентной (скрытой) инфекции**, когда неинфекционный вирус (нуклеокапсид без внешней оболочки) присутствует в какой-либо ткани и не размножается. **Вирус в латентной стадии практически нельзя обнаружить** (его возможно выявить только при сокультивировании образцов нервных ганглиев с чувствительной культурой).



1-Вирус; 2- Адсорбция вирионов на поверхности клетки; 3-Депротеинизация и проникновение нуклеокапсида в цитоплазму, затем в ядро клетки; 4- Синтез предранних неструктурных белков (подавляющих клеточный биосинтез, обеспечивающих репликацию вирусных НК); 5-биосинтез вирусных компонентов – НК и структурных белков; 6,7- «сборка» вирионов; 8,9,10- выход вирионов из клетки

Рис.2 Репродукция герпес - вирусов

При иммунодефицитных состояниях вирус снова начинает размножаться, переходит из латентной стадии в активную (активизация). Активная и латентная стадии *персистирующей* (постоянной) инфекции не являются стабильными, в течение жизни человека они сменяют одна другую. На протяжении «здоровой жизни» хозяина появляются новые вирусные генерации, незначительные для того, чтобы быть замеченным хозяином, но достаточные для продукции инфекционного потомства, способного инфицировать других лиц или плод у беременной женщины. Иллюстрацией бессимптомной активизации является обнаружение анти - *CMV* IgM у 7-8% доноров крови, определение ДНК *CMV* вируса у 10% здоровых детей раннего возраста в моче, выявление ДНК *CMV* в генитальном тракте и сперме у практически здоровых женщин и мужчин [3,5,13].

Если вирус попал в организм человека, то он остается там *пожизненно*, *элиминации вируса под воздействием лекарственных препаратов не происходит.*

7. Лабораторные маркеры активных стадий (размножения, активизации) герпес - инфекций

В случае **первичного** заражения герпес - вирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные реакции, индуцирующие формирование специфического иммунитета в течение 14 - 28 дней. Происходит стимуляция В- лимфоцитов. Они вырабатывают сначала IgM с небольшой специфичностью и большой контактирующей поверхностью. Затем появляется клон В – клеток, способных вырабатывать высокоспецифичные IgG. Но в начале первичной инфекции обнаруживаются высокоспецифичные низкоavidные (непрочно

связывающиеся с антигеном) IgG, а в дальнейшем продуцируются более совершенные высокоавидные высокоспецифичные IgG. Далее формируются В-клетки памяти, которые при повторном контакте с антигеном способны за короткое время активировать другие клоны вырабатывать IgG.

IgM и низкоавидные IgG при первичной инфекции обнаруживаются от 4-6 дней с начала клинических проявлений до 2-х месяцев с пиком на 2-ой неделе. Высокоавидные IgG появляются с 10-14 дня, концентрация их нарастает, достигает максимума на 4 – 6-ой неделе первичной инфекции, затем в более низких титрах высокоавидные IgG обнаруживаются многие годы. Низкоавидные IgG - можно обнаружить только при первичной инфекции. Рецидив не всегда сопровождается появлением антивирусных IgM и приростом титров G-антител (рис.3)

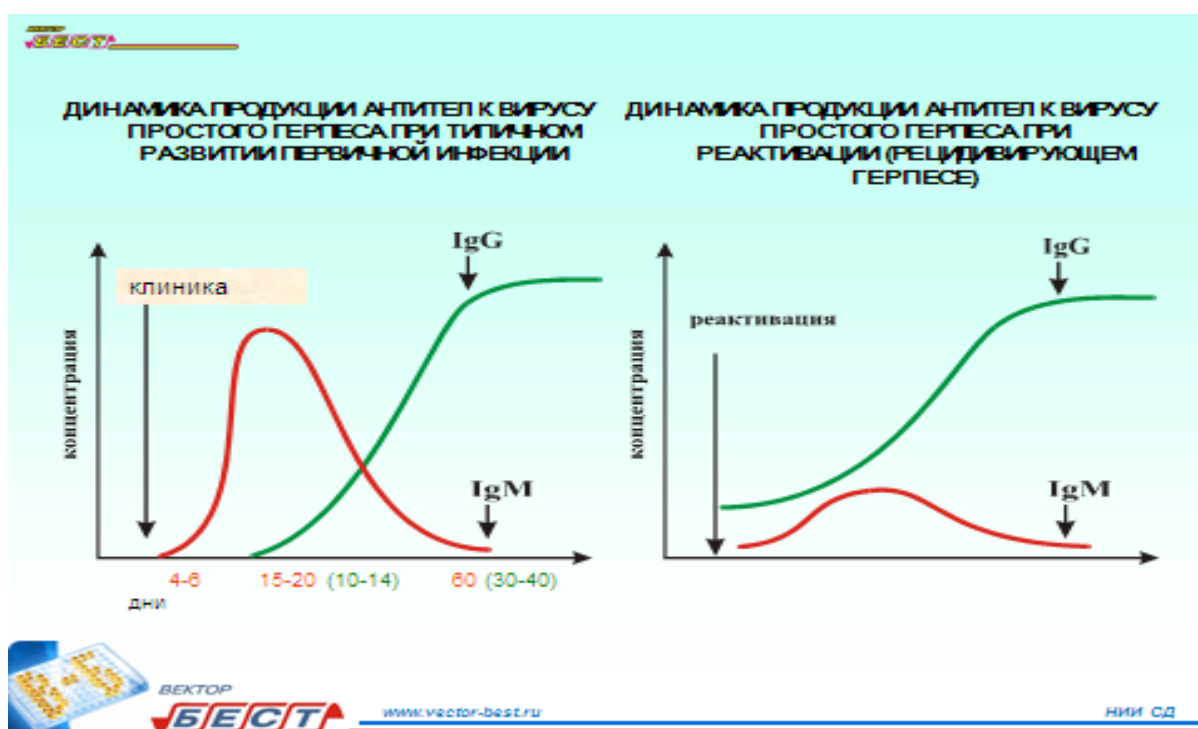


Рис.3 Динамика продукции антител

После заражения вирус находится в организме человека одновременно со специфическими IgG. Поэтому *специфические IgG к герпес – вирусам (анти- HSV IgG или анти- CMV IgG) являются косвенным показателем инфицированности.*

В результатах лабораторных анализов соотношение низко – и высокоавидных IgG выражается в виде *индекса авидности (ИА).*

- Если ИА менее 35%, существует значительная вероятность острого первичного инфекционного процесса с серьезной угрозой для плода.
- При ИА от 36 до 60% говорить уверенно об остроте процесса нельзя (серая зона). Необходимо повторное исследование индекса через 1-2 недели.
- ИА более 60-70% говорит о том, что у пациента выявлены высокоавидные IgG, пациент ранее был инфицирован, вирус пожизненно находится в его организме. Риск заражения плода относительно низкий.

Определение индекса авидности позволяет уточнить сроки инфицирования и дифференцировать первичную инфекцию от обострения хронической или латентно текущей инфекции

Таким образом, **активная стадия** как при бессимптомной, так и при клинически выраженной форме инфекции может быть обнаружена следующими **лабораторными маркерами:**

- IgM и IgG к сверхранним белкам (анти CMV – IEA- антитела),
- IgM к структурным белкам (анти- CMV IgM и анти - HSV IgM),
- низкоавидные IgG (анти- CMV IgG и анти - HSV IgG),
- нарастание титров IgG антител не менее чем в 4 раза,
- сероконверсия (т.е. появление положительной реакции на антитела у пациента с ранее отрицательными результатами),
- увеличение частоты выявления ДНК вируса в разном клиническом материале.

7. Инфицированность герпес - вирусными инфекциями беременных женщин и риск передачи герпес - вирусов от матери плоду в г.Хабаровске.

Частота выявления IgG к *HSV* и *CMV* или показатель инфицированности этими вирусами женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска составляет 97,2 – 97,6% [11]. Значит, только 2-3% беременных женщин в г.Хабаровске не инфицированы герпес - вирусами, и только у части из этих женщин во время беременности может произойти **первичное заражение с высоким риском трансплацентарной передачи: для CMV риск передачи составляет - 40-50%, для HSV- до 70%.**

Из сказанного следует, что у беременных г. Хабаровска передача инфекции плоду может происходить, главным образом, не при первичной инфекции, а при возвратной. **Риск передачи вируса плоду при возвратной или рецидивирующей инфекции снижается, для CMV составляет 0,2-2,0%, для HSV – 2,0 -3,0%** [12,15].

Серологические маркеры активизации герпетической и цитомегаловирусной инфекции выявлены нами у беременных женщин г. Хабаровска в 2-3% случаев [11].

8. Ошибки в оценке результатов исследования

В целом у иммунокомпетентных пациентов высота титров специфических IgG коррелирует с наличием острой инфекции, но в каждом случае титр IgG зависит не столько от количества вируса, сколько от состояния иммунной системы конкретного пациента и даже от используемой для диагностики тест- системы. Более того, часто при острой и тяжелой инфекции на фоне иммунодефицита наблюдается низкая концентрация IgG. Высокие титры анти - *HSV* IgG (1:6400, 1:12800) выявляли у 71,7% женщин репродуктивного возраста, высокие титры анти - *CMV* IgG (от 1:1600) – у 60,0% (рис.4), [11]. Антитела способствуют противовирусной защите.

Проводить диагностику «по титрам» или ставить целью снижение титров антител при беременности - ошибочно.

Таким образом, выявление высоты титров антител имеет относительное диагностическое значение. Положительный серологический тест на наличие специфических анти-*HSV* или анти- *CMV* IgG свидетельствует о том, что пациент был инфицирован. Ни простой положительный тест, ни выявление титра специфических IgG не могут быть использованы для постановки диагноза.

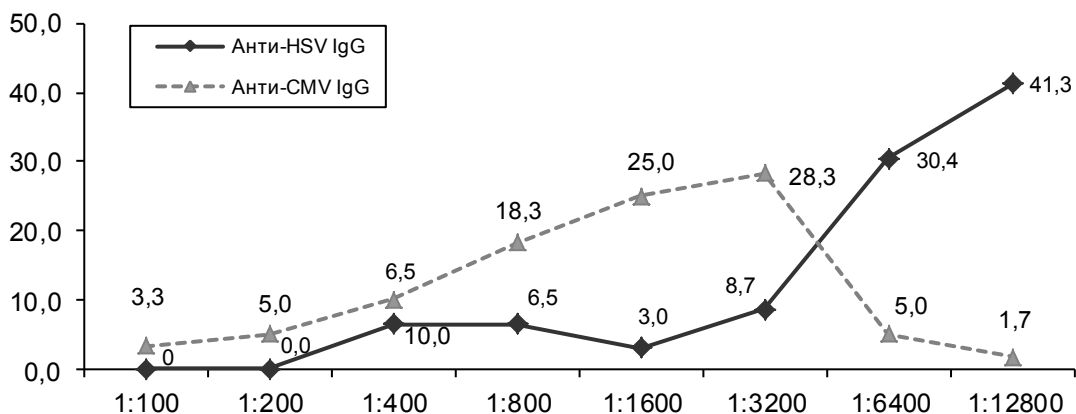


Рис.4. Распределение титров анти – HSV IgG и анти – CMV IgG

Титр анти – CMV или анти – HSV IgG в сыворотке крови матери не имеет диагностического значения для новорожденного. Титр анти – CMV или анти – HSV IgG в сыворотке крови ребенка в неонатальном периоде не имеет диагностического значения [2,5,9,10,12,15].

9. Генитальный герпес, алгоритм лабораторной диагностики генитальной герпетической инфекции во время беременности

Вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus - HSV*) относится к семейству герпес-вирусов- *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*. Инфекционным агентом при генитальном герпесе в 70-80% случаев является *HSV-2*, а в 20-30% случаев- *HSV-1*. В среднем 17- 42% женщин детородного возраста в мире инфицированы *HSV- 2* и от 46 до 97% - *HSV -1*. В настоящее время отмечена тенденция к увеличению частоты случаев обнаружения *HSV -1* в мочеполовом тракте. Это связывают не только с распространением орогенитальных контактов, но и с появлением более достоверных методов выявления герпетической инфекции [4].

Входными воротами инфекции являются слизистые губ, ротовой полости, носоглотки, гениталий. На первом этапе происходит размножение вируса в тканях у входных ворот. Затем *HSV* проникает лимфогенным путём в регионарные лимфоузлы, неврогенным – в сенсорные нервные ганглии, где **персистирует пожизненно** в форме субвирусных структур – ДНК – белкового комплекса, который практически невозможно выявить (латентная, скрытая инфекция). Для *HSV-1* – это ганглии тройничного нерва, для *HSV-2* – ганглии крестцового и поясничного нерва.

Генитальный герпес не регистрируется в России в обязательном порядке, поэтому отсутствуют репрезентативные сведения об его частоте и распространенности.

Диагноз при генитальном герпесе ставят по клинической картине. Для **первичного острого** типичного генитального герпеса характерны боли, выделения, эритематозные папулы и везикулярные пузырьки с серозным содержимым, склонные к слиянию. Через 3-4 дня пузырьки лопаются, образуя мокнущие язвочки, которые затем покрываются корочками. Через 5-7 дней корочка отпадает, на её месте остается пятно. При сомнении в диагнозе из этих везикул можно выявить ДНК *HSV* методом ПЦР. Появлению высыпаний за 12-48 часов до рецидива заболевания предшествуют местные и общие продромальные явления: зуд, жжение, болезненность в мышцах, региональный

лимфаденит, учащение мочеиспускания, симптомы интоксикации. Клинические проявления первичной инфекции длятся 18 – 22 дня с нарастанием симптоматики в течение 1-ой недели. **Рецидив** генитальной инфекции протекает менее выражено, длительность клинических проявлений около 3-5 дней. При **атипичных формах** генитального герпеса очаг поражения на слизистой оболочке вульвы может быть представлен гиперемией, диффузным отеком, рецидивирующими болезненными трещинами слизистой оболочки и подлежащих тканей малых и больших половых губ, преобладанием субъективных ощущений (зуд, чувство дискомфорта). Продолжительность выделения вируса при первичной инфекции - до 1 месяца, при рецидиве – 7-10 дней. Даже при отсутствии лечения симптомы заболевания обычно проходят самостоятельно через 2-3 недели [7].

Эффективность противовирусных препаратов может реализоваться только в фазе репликации вируса, при активных формах. Программа ведения и лечения беременных женщин составляется с учетом стадий и форм герпес - инфекций.

Стадии герпетической инфекции:

I. Активная стадия инфекции – продуктивная вирусная инфекция. Реализация генетической информации завершается образованием вирусного потомства, дочерних вирусных частиц вируса. Активная стадия может протекать как с клиническими проявлениями, так и бессимптомно (табл.1).

II. Неактивная стадия инфекции – латентная инфекция. Инфекционный вирус не обнаруживается в биологических материалах (сплюне, моче, секретах гениталий). Вирус сохраняется в виде ДНК - белкового комплекса в нервных ганглиях. В сыворотках крови обнаруживаются **только высокоавидные анти - HSV IgG** (ИА>60-70%). Титр IgG поддерживается периодической бессимптомной реактивацией вируса [5].

Формы активной стадии и их диагностика

1. Если женщина **не инфицирована**, у неё не выявляются маркеры инфекции. В таком случае показания для дополнительного обследования на герпес-вирусы отсутствуют и могут возникнуть только при осложненном течении беременности.

2. **Первичная инфекция.** Первичная инфекция развивается после заражения вирусом ранее неинфицированного лица. Первичная инфекция в 10-30% случаев протекает с клинически выраженными симптомами, в большинстве случаев – бессимптомно, но при лабораторном исследовании выявляется бессимптомная экскреция вируса.

Риск передачи инфекции плоду при первичной генитальной герпетической инфекции высокий (40-70%), связан с отсутствием защитных антител у матери, поэтому для врача акушера - гинеколога важна целенаправленная работа по выявлению случаев первичной инфекции [15]. Риск впервые заболеть генитальным герпесом во время беременности существует у 2-3% беременных женщин г. Хабаровска [11].

Маркеры, выявляемые при первичной клинически выраженной или бессимптомной генитальной герпетической инфекции (табл.1):

- **анти - HSV IgM +/-**

- **сероконверсия** (появление **анти - HSV IgG** в сыворотках крови пациента с ранее отрицательным результатом исследования),

- *низкоавидные анти-HSV IgG* (ИА<35-40%) определяются до 2-х месяцев от начала инфекции)
- *нарастание титров анти-HSV IgG не менее чем в 4 раза* (максимальный уровень определяется на 4-6-ой неделе первичной инфекции)
- *ДНК вируса в пробах из везикул +/-* (продолжительность секретиции вируса до 1 месяца)

Таблица 1

Определение формы генитальной герпетической инфекции по лабораторным показателям

Маркеры	Пациент не инфицирован вирусом HSV	Первичная инфекция	Рецидив герпетической инфекции	Первый клинический эпизод ранее инфицированного пациента	Латентная инфекция	Бессимптомная инфекция первичная или возвратная
IgM	-	+/-	-/+	-/+	-	-/+
IgG	-	-/+ Сероконверсия	+	+	+	-/+
Авидность IgG	-	Низкоавидные	Высокоавидные	Высокоавидные	Высокоавидные	- / Низко или высоко авидные
Титр IgG	-	Нарастание в 4раза и более	Нарастание титра может не быть	Нарастание титра может не быть	Титр стабилен или незначит. колеблется	-/Титр стабилен или незначит. колеблется
ДНК в везикулах	Везикул нет	+/-	+/-	+/-	Везикул нет	Везикул нет
ДНК в соскобе из цервикального канала	-	+/-	+/-	+/-	-	+/-

3. Рецидив герпеса (повторно регистрируемые клинические проявления герпеса) или **первый клинический эпизод герпеса у ранее инфицированного пациента**. У 10% людей герпетическая инфекция становится **рецидивирующей (хронической)**. Под влиянием различных, провоцирующих снижение иммунитета факторов (охлаждение, длительное пребывание на солнце, переохлаждение, переутомление, стресс, менструальный цикл, лихорадочное состояние, воздействие химиопрепаратов и лучевой терапии, медицинские манипуляции (аборт, введение внутриматочной спирали оперативные вмешательства и т.д.), беременность равновесие между латентно существующим вирусом и организмом человека нарушается, происходит реактивация латентной инфекции, которая может протекать как с клиническими проявлениями, так и бессимптомно.

Маркеры, выявляемые при рецидиве или при первом эпизоде генитального герпеса у ранее инфицированного пациента:

- *анти-HSV IgM* - /+

высокоавидные анти-HSV IgG+, достоверного нарастания титров антител часто не обнаруживается;

- *ДНК вируса* в пробах из везикул обнаруживается при рецидиве в течение 7-10 дней.

4. Латентная инфекция. В сыворотках крови обнаруживаются *только высокоавидные анти - HSV IgG*.

5. Бессимптомная инфекция. У беременных с генитальным герпесом в анамнезе, при первичном бессимптомном герпесе или у больного герпесом партнера выявляются один или несколько маркеров активизации. Ввиду отсутствия клинических симптомов вирусносители представляют основной источник заражения генитальным герпесом

У 70% детей с установленным диагнозом «неонатальный герпес» генитальную герпетическую инфекцию у матери на момент родов не диагностировали из-за отсутствия симптомов.

10. Алгоритм лечебных мероприятий при генитальной герпетической инфекции во время беременности

Стратегия профилактики неонатального герпеса включает уменьшение числа случаев генитального герпеса у матери при подготовке к беременности, во время беременности и родов, точную и быструю диагностику неонатального герпеса у новорожденных, в неясных случаях - профилактическое лечение новорожденных ацикловиром [18].

Как вести беременных, чтобы выявить среди них пациенток с высоким риском вертикальной передачи и как их родоразрешить? С этой целью предлагались различные программы. В результате длительных исследований были сформированы единые общеевропейские рекомендации по ведению беременности у пациенток с генитальным герпесом: тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов генитального герпеса у всех беременных женщин и их партнеров, вирусологическое подтверждение герпесо - подобных поражений у женщин, планирующих беременность и их партнеров, тщательное клиническое обследование родовых путей, промежности перед началом родов для выявления возможных очагов поражения, о которых не знает пациентка.

Приводим Европейские рекомендации по лечению беременных женщин с генитальным герпесом, созданные с участием специалистов из Лондона, Бергена, Осло, Цюриха, Роттердама, Москвы и др.[25]

При первичном обращении беременной или женщины, предполагающей иметь ребенка, акушер-гинеколог должен собрать анамнез и провести клиническое и лабораторное обследование. Тактика ведения беременных женщин проводится в соответствии с результатами проведенной диагностики

Первичная инфекция в первом и втором триместрах

- Информирование пациентки о риске для плода.
- Выжидательная тактика с предполагаемым вагинальным разрешением.
- Лечение пациенток должно соответствовать клиническим данным с приемом ацикловира per os или в/венно при тяжелых формах в стандартных дозировках.
- Проведение таким пациенткам супрессивной терапии ацикловиром в дозе 400мг 3раза в сутки, начиная с 36 - ой недели гестации, может предотвратить появление высыпаний во время родов и предотвратить кесарево сечение.

Первичная инфекция в третьем триместре

- Если симптомы заболевания выявлены за 4-6 недель до предполагаемой даты родов, это может быть как истинно первичная генитальная герпетическая инфекция, так и первый клинический эпизод непервичного генитального герпеса. В обоих случаях при первых клинических проявлениях генитального герпеса в связи с крайне высоким риском инфицирования в родах необходимо проводить родоразрешение путем **кесарева сечения**, по возможности до разрыва плодных оболочек или с безводным периодом не более 4 часов. Если это не удаётся, то новорожденным показано внутривенное введение ацикловира.

- Суточная супрессивная доза ацикловира 400 мг 3 раза в сутки, назначенная с 36-й недели гестации, может предотвратить появление герпетических высыпаний во время родоразрешения.

- Если влагалищное родоразрешение неизбежно, необходимо исключить искусственное вскрытие плодного пузыря и другие инвазивные манипуляции, необходимо рассмотреть возможность в/венного введения ацикловира матери во время родов и новорожденному, при принятии положительного решения о нём должен быть информирован педиатр.

- Опасность для ребенка представляет как трансплацентарный путь передачи, так и возможность инфицирования новорожденного при прохождении через родовые пути. При длительном безводном периоде (свыше 6 часов) увеличивается риск восходящей инфекции и опасность для новорожденного

- Если разрыв плодных оболочек произошел ранее, чем за 4-6 часов до родов, то женщина рожает через естественные пути, которые обрабатываются антисептиками.

Рецидив генитальной герпетической инфекции

- Женщины с рецидивом генитального герпеса должны быть информированы о том, что риск развития неонатальной герпетической инфекции снижен (2-3%).

- Клинически выраженные симптомы при рецидиве генитального герпеса обычно коротки по продолжительности.

- Вагинальное родоразрешение возможно, если на момент начала родовой деятельности герпетические высыпания не выявлены.

- Женщины с рецидивирующим герпесом в анамнезе, получившие супрессивную терапию ацикловиrom в дозе 400 мг 3 раза в сутки с гестационного срока 36 недель, могут не иметь симптомов заболевания в родах. Это сокращает число операций кесарева сечения.

- Кесарево сечение не должно проводиться в качестве меры профилактики неонатального герпеса женщинам с рецидивирующим герпесом в анамнезе и без клинической симптоматики ко времени родов.

- ПЦР в конце беременности для оценки риска вирусного обсеменения в родах не показана.

Рецидив генитальной герпетической инфекции на ранних сроках беременности

- Непрерывная или эпизодическая терапия рецидивов генитального герпеса на ранних сроках беременности не рекомендована и не должна применяться.

- Безопасность применения ацикловира на ранних сроках беременности не установлена, но клиницисты вынуждены прибегать к лечению в некоторых случаях (первичная инфекция, значительная выраженность симптомов, осложненные случаи заболевания).

Рецидив генитального герпеса на момент начала родовой деятельности

- Кесарево сечение должно проводиться всем женщинам с рецидивом генитального герпеса на момент начала родовой деятельности, но, учитывая тот факт, что риск развития неонатального герпеса при вагинальном разрешении низок, решение должно приниматься на основании оценки рисков кесарева сечения со стороны матери.
- Доказательные данные, основанные на результатах Нидерландского исследования, демонстрируют возможность вагинального разрешения даже при наличии аногенитальных очагов без увеличения риска развития неонатальной HSV-инфекции [27], данный подход может быть рекомендован только при обоюдной его поддержке акушерами и неонатологами.
- Если роды произошли вагинальным путем, необходимо наблюдение за новорожденным.
- Наличие дополнительных факторов риска (преждевременные роды, длительный безводный период, множественные цервикально-вагинальные очаги поражения и т.д.) являются основанием для применения ацикловира у новорожденных.

Ни один из противовирусных препаратов не разрешён к применению во время беременности, но использование ацикловира во время беременности не ассоциировано ни с одним клинически значимым побочным эффектом в отношении плода/новорожденного за исключением транзиторной нейтропении [27,28]. Безопасность ацикловира может быть экстраполирована на валацикловир на поздних сроках беременности, учитывая, что его действующее вещество является валиновым эфиром [29]. Фамцикловир на данный момент противопоказан к применению.

При первичном эпизоде лабиального герпеса в сроки более 35 недель беременности - роды проводят через естественные родовые пути с последующим тщательным клиническим и вирусологическим обследованием ребенка.

Госпитализация беременных женщин с проявлениями первичной или рецидивирующей герпетической инфекции должна осуществляться в наблюдательное отделение за 3 недели до родов.

Таким образом, передачу инфекции от матери плоду можно предотвратить посредством кесарева сечения и профилактическим применением ацикловира в течение 3-4 недель перед родами. Несмотря на эти мероприятия, следует констатировать, что ни в одном случае нет абсолютной гарантии безопасности для плода и эта информация должна быть доведена до родителей

11. Профилактика первичного инфицирования вирусом простого герпеса во время беременности

- Профилактика первичного инфицирования во время беременности должна включать обоих родителей.
- Все женщины при первом визите в консультацию должны быть опрошены на предмет наличия генитального герпеса у неё или её партнер, как на момент обращения, так и когда-либо в прошлом.
- Женщинам без эпизодов генитального герпеса в анамнезе, имеющим партнёра с известным генитальным герпесом, должны быть рекомендованы мероприятия, направленные на уменьшение риска заболевания во время беременности и передачи инфекции ребенку: постоянное использование презервативов во время беременности,

особенно в третьем триместре, воздержание от половых контактов на время рецидива высыпаний, а также в последние 6 недель беременности.

- Ежедневная супрессивная терапия партнера значимо снижает риск передачи HSV – инфекции серонегативной женщине.
- Беременная женщина должна быть информирована о риске заражения HSV-1 при орорегенитальных контактах, особенно в третьем триместре беременности.
- Все женщины (не только те, что имеют указания на HSV-инфекцию в анамнезе) на момент начала родовой деятельности должны быть тщательно обследованы на предмет наличия клинических признаков генитальной герпетической инфекции.
- Если у беременной и её партнера в анамнезе были указания на рецидивы генитального герпеса, рекомендуется провести исследование методом ПЦР. При отсутствии очагов повреждения и продромальных симптомов риск неонатального герпеса составляет 0,1%, рекомендуется дезинфекция родовых путей. У новорожденных нужно взять мазки с конъюнктивы и из носоглотки через 24-36 часов после родов.
- Женщинам, медицинскому персоналу и всем иным лицам с активными герпетическими высыпаниями оральной локализации или с поражением пальцев рук (герпетический панариций) нельзя допускать прямого контакта между очагами инфекции и новорожденным.

12. Дети, рожденные от матерей с генитальным герпесом

- Если у матери в последние недели беременности, во время родов или после родов установлена генитальная герпетическая инфекция или выявлена ДНК *HSV*, нужно проинформировать педиатра, у новорожденного исследовать мазки носа, рта, конъюнктиву глаза, кровь, мочу и кал на присутствие ДНК *HSV* в течение 24-48 часов после рождения. Анти- *HSV* IgG – не имеют значения.
- Должны быть оценены потенциальная польза и риски внутривенного введения ацикловира при первичной инфекции у матери до получения результатов ПЦР.
- Если введение ацикловира не было начато незамедлительно после рождения, рекомендовано тщательное наблюдение за новорожденным с целью раннего выявления таких симптомов, как летаргия, лихорадка, трудности с кормлением и засыпанием.
- Если у ребенка возникают признаки инфекции или поражения кожи и слизистых, особенно в первые 2 недели жизни, необходимо включить *HSV*- инфекцию в список дифференциальных диагнозов, проводить терапию ацикловиром в дозе 10мг на 1 кг массы тела каждые 8 часов в течение 10 дней.
- Дети должны быть изолированы как от других новорожденных, так и от матерей с клинической манифестацией.- Необходима тщательная дезинфекция палат, белья, стерилизация медицинского инструментария и средств индивидуального ухода, в случае развития проявлений герпеса на лице, кистях рук обсуживающий персонал отстраняется от работы в родильном зале и отделении новорожденных до исчезновения клинических симптомов [25, 20, 18].

Типичные формы неонатального герпеса:

1. Локальное заболевание кожи, глаз, и рта
2. Локальная форма с поражением ЦНС (менингоэнцефалит с поражением кожи или без таких поражений).
3. Диссеминированная форма.

Неонатальный герпес встречается в США в соотношении 1: 3000 живорожденных [18].

13. Лечение генитального герпеса при планировании беременности

Лечение направлено на достижение ремиссии, прекращение продуктивной вирусной репродукции, переход инфекции в стадию латенции и установление контроля иммунной системы организма. Лечение зависит от тяжести заболевания и включает этиотропную, патогенетическую и иммунокорректирующую терапию.

Противовирусная терапия наиболее эффективна в фазе репликации вируса, т.е. при острой первичной инфекции и реактивации хронической. Для лечения рецидивирующей генитальной инфекции применяют эпизодическое лечение каждого обострения и длительную супрессивную терапию с целью предотвращения рецидивов.

Используют **ацикловир** и другие противовирусные препараты. Ацикловир - синтетический аналог пуринового нуклеозида. Внутри инфицированных вирусом клеток под действием вирусной тимидинкиназы проходит ряд последовательных реакций трансформации в моно-, ди- и трифосфат ацикловира, который встраивается в цепочку вирусной ДНК и блокирует её синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Ацикловир обладает высокоизбирательным действием на вирусы герпеса. Применяют ацикловир 200 мг 5 раз в день 5 - 10 дней, **валтрекс (валцикловир)** 500 мг 2 раза в сутки 3-5 дней, **фамцикловир** 500 мг 2 раза в сутки. При тяжелых формах ацикловир вводится в/в капельно 15 – 30 мг/кг в сутки 3 - 4 приема, курс 7-10 дней. Местно используют мази, содержащие ацикловир, алпизарин, панавир, или флакозид.

В комплексной терапии используют **интерфероны** (виферон, кипферон, неовир, генферон и аналоги) и их **индукторы** (циклоферон, ридостин, амиксин).

Виферон представляет собой препарат рекомбинантного альфа 2b-интерферона в сочетании с антиоксидантным комплексом - токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Это усиливает противовирусную активность, иммуномодулирующее действие рекомбинантного интерферона в 10-14раз. В комплексной терапии герпетической инфекции применяют ВИФЕРОН® по 500 000 МЕ в свечах ректально 2 раза в день в течение 10 дней, затем каждый 4 день 10 дней (через 3 дня на 4-й), затем каждые 4 недели виферон 150 000 МЕ 2 раза в день 5 дней [13].

Кипферон содержит комплексный иммуноглобулиновый препарат (кип) и интерферон альфа -2b человека. Выпускается в суппозиториях по 500 000 МЕ. При генитальном герпесе назначают по 2-4 свечи или по 1-2млн МЕ в день в течение 10-14 дней.

Неовир - содержит интерферон, выпускается в таблетках и в ампулах для в/м введения. Применяют в таблетках по 750-1500 мг с интервалом двое суток, в растворе (250мг в ампуле) по 250 -500 мг в/м 10 раз с интервалом через 48 часов.

Генферон – лайт - действующие вещества - интерферон альфа 2b, бензокаин и таурин, выпускается в свечах. Оказывает противовирусное (ингибирует репликацию вируса), иммуномодулирующее, антиоксидантное действие. При генитальном герпесе вводится интравагинально по 250 000МЕ-500 000МЕ в зависимости от тяжести состояния 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 дней, при затяжных формах – по 1 свече 3 раза в неделю через день в течение 1-3 месяцев.

Циклоферон - действующее вещество - меглумина акридонат, индуктор синтеза интерферона, активизирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т- супрессоров, подавляет

репродукцию вируса на ранних сроках инфекционного процесса (1-5суток). Выпускается в таблетках и растворах для в/м и в/в введения. При герпетической инфекции применяют 4 табл. per os по схеме 1,2,4,6,8,11,14,17,21,23 дни, а также в/в или в/м 1 раз в сутки 10 инъекций по 250мг. Курс лечения может варьировать в зависимости от выраженности клинических симптомов и тяжести состояния.

Ридостин - действующее вещество рибонуклеинат натрия, индуктор интерферона, оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, противовирусное действие. На внутриклеточном уровне подавляет репродукцию вирусов и внутриклеточных микроорганизмов, стимулирует фагоцитоз. При генитальном герпесе вводят в/м или п/к по 8 мг. На курс 3 инъекции.

Амиксин – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирует образование в организме всех типов интерферона (альфа, бета, гамма, дельта). Для лечения герпетической и цитомегаловирусной инфекции в первые 2-е суток применяют per os по 125 мг, затем через 48 часов по 125 мг. Курсовая доза – 1,25-2,5 г. (10-20 табл.).

При тяжелых и затяжных формах течения герпетической инфекции назначают **иммуноглобулин человека нормальный для в/венного введения** по 25-50 мл через 24-72 часа внутривенно капельно № 3-5. Используют аналоги: иммуновенин, габриглобин, зарегистрированные в России, и препараты зарубежных производителей: октагам, интратект, интраглобин, содержащие преимущественно иммуноглобулин G с широким спектром антител против возбудителей различных инфекций. При затяжных формах в периоде ремиссии применяют иммуноглобулин человека нормальный для в/м введения по 4,5-6,0 мл через двое - трое суток до 4 инъекций. Кроме заместительной терапии иммуноглобулины оказывают иммуномодулирующее действие.

На 2-ом этапе лечения **в стадии ранней реконвалесценции** (8 – 15 день) в терапию включают адаптогены растительного происхождения, биостимуляторы (настойки аралии, золотого корня, лимонника, женьшеня, эхинацея, экстракт алоэ), поливитамины с микроэлементами, мази для заживления эрозивных поверхностей (винизол, масло шиповника, облепихи, сок колонхое, сок алоэ). Панавир – оригинальный противовирусный, иммуномодулирующий препарат растительного происхождения, полученный из растения *Solanum tuberosum* (Паслен клубненосный), применяется для в/в введения и в виде свечей(ежедневно 5 дней по 1 свече на ночь

Для лечения **рецидивирующей герпетической инфекции** применяют длительную **супрессивную** терапию, её назначают больным с шестью и более обострениями в год. Ацикловир применяют в течение 12 месяцев по 200 мг 4 раза в день или по 400 мг 2 раза в день. Валтрекс (валоцикловир) назначают по 500 мг 1 раз в сутки. Во время рецидива целесообразно проводить комбинированный курс лечения с использованием противовирусной терапии, интерферонов или индукторов интерферона. При выраженном экссудативном компоненте показаны ингибиторы простагландинов, нестероидные противовоспалительные средства (индометацин в виде таблеток, свечей, мази).

Кроме того, для предупреждения рецидивов через 2 месяца после острой фазы используется **вакциноterapia**, которую проводят 2 раза в год по 0,2 мл с интервалом 2-3 дня курсом 5 инъекций. Вакциноterapia хронической рецидивирующей герпетической инфекции продлевает ремиссию вплоть до полного прекращения рецидивов.

14. Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВИ – широко распространенная оппортунистическая инфекция. В большинстве случаев ЦМВИ протекает бессимптомно. Клинические её проявления возможны только у пациентов в условиях иммунодефицита.

ЦМВИ - наиболее распространенная врожденная инфекция и ведущая инфекционная причина умственной отсталости и нейросенсорной тугоухости. Частота врожденной ЦМВИ составляет от 0,3 до 2,4% от всех родившихся живыми, в среднем 1% в популяции [24,26,30] Интранатальное и постнатальное инфицирование в течение первых 6 мес. жизни встречается ещё у 1-15% от всех новорожденных.

CMV – относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. Вирус вызывает увеличение размеров клеток (цитомегалию), образование внутриядерных и цитоплазматических включений, отсюда другое название цитомегалии - «инклюзионная болезнь» (inclusion - включение, англ.).

Источник инфекции: человек с первичной инфекцией (манифестной, субклинической) либо на стадии реактивации (клинической или бессимптомной) латентной ЦМВИ. Большинство людей заражаются вирусом цитомегалии на каком – то этапе своей жизни.

CMV не отличается высокой контагиозностью, для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами. Считается, что в 43-53% случаев источником *CMV* для взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной. Поэтому к группе повышенного риска инфицирования относятся женщины, работающие с детьми в детских садах.

При **первичной** инфекции после проникновения вируса через слизистую оболочку респираторных или половых путей и его размножения в месте проникновения наступает фаза вирусемии. При этом свободный вирус или вируссодержащие лейкоциты поражают основные органы – мишени: почки, слюнные железы, сердце, респираторные и половые пути, печень с последующим размножением в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Особый тропизм *CMV* проявляет к слюнным железам, поэтому передается при поцелуях («болезнь поцелуев»). Попав в организм человека, *CMV* сохраняется на протяжении всей его жизни. При инфицировании взрослого человека вирус выделяется из него на протяжении недель, месяцев. При заражении ребенка - вирус может выделяться несколько лет.

Время от времени у инфицированного человека происходит **реактивация** цитомегаловируса, сопровождающаяся его выделением из организма хозяина через мочеполовые и дыхательные пути, с молоком, слюной. При этом в большинстве случаев реактивация у взрослых людей с нормальным состоянием иммунной системы происходит бессимптомно. При активных фазах инфекции вирус обнаруживается практически во всех биологических жидкостях: в слюне, слезах, моче, мокроте, крови, отделяемом из влагалища и шейки матки, в уретре, сперме, секрете простаты, фекалиях, ликворе (при поражении ЦНС), грудном молоке, бронхо-альвеолярных смывах. По данным американских и отечественных исследователей *CMV* выделяется у 3,5 -20,0% практически здоровых женщин из цервикального канала, примерно у 30% здоровых мужчин в сперме обнаруживается *CMV* [13]. На популяционном уровне в любом возрастном периоде жизни не менее 10% от числа обследуемых лиц выделяют *CMV* [3].

В генитальных мазках женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска ДНК *CMV* определяли в 0,8 - 6,2% случаев [11]. По данным [23] инфицированность шейки матки беременных и небеременных женщин *CMV* составляет 8,6% и 10,8%, мочи – 3,9 -2,6% , зева - 1,8% у беременных.

Уровень серопозитивности (инфицированности) к *CMV* зависит от возраста, социального статуса, условий проживания, сексуальной активности и составляет от 20,0 до 95,0%. В развивающихся странах заражение происходит в раннем детском возрасте, большинство молодых людей в 80,0-100,0% случаев серопозитивны. В экономически развитых странах мира многим взрослым людям удаётся избежать инфекции, так в Великобритании инфицированность женщин 20-34 лет составляет 40,0-50,0% [2]. У доноров крови в Москве инфицированность цитомегаловирусом устанавливают в 90-95,0% случаев, у женщин детородного возраста - в 70,0-90,0% [5]. В Хабаровске серопозитивны к *CMV* 97,2% беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста [11].

Вертикальная передача *CMV* возможна антенатально, интранатально и постнатально (через грудное молоко). При антенатальном инфицировании в большинстве случаев имеет место трансплацентарный путь передачи *CMV*. При интранатальном инфицировании вирус поступает в организм за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод или инфицированных секретов родовых путей матери. Постнатальное заражение связано с тем, что у серопозитивных женщин в 30% наблюдений *CMV* выявляется в грудном молоке. Если антенатальная передача *CMV* связана с риском развития поражения плода, то интранатальное и постнатальное инфицирование не несет с собой угрозы жизни и здоровья новорожденных вследствие достаточного количества противовирусных антител, переданных матерью, за исключением недоношенных детей и детей с различными иммунодефицитными состояниями.

Основной риск заболевания ребенка при рождении и более поздних последствий связан с первичной инфекцией у матери, при рецидивирующей инфекции у матери – риск неонатальной цитомегалии невысок [9,26].

У абсолютного большинства внутриутробно инфицированных новорожденных ЦМВИ протекает бессимптомно. Клинические проявления при рождении имеются только у 5-10% внутриутробно инфицированных детей, чаще всего это петехии, задержка роста, желтуха, микроцефалия, гепатоспленомегалия, перивентрикулярная кальцификация головного мозга, хориоретинит, тромбоцитопения, анемия. 20-30 % из них умирает от ДВС - синдрома, нарушения функции печени или бактериальной суперинфекции [21,22]. Остальные 90-95% детей развиваются нормально. Но у 5-10% из них впоследствии отмечаются неврологические расстройства, чаще всего нейросенсорная тугоухость, задержка психомоторного развития, хориоретинит [26,15,9].

15. Алгоритм лабораторной диагностики ЦМВИ во время беременности

Показания к обследованию беременных женщин на ЦМВИ. Диагностику ЦМВИ проводят в случаях, когда беременная женщина перенесла гриппоподобное заболевание или заболевание, сходное с инфекционным мононуклеозом (длительная субфебрильная температура, ознобы, слабость, быстрая утомляемость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, шейная лимфаденопатия, редко - гепатит, пневмония,

сыпь), а так же - при появлении подозрительных эхо-графических данных (СЗРП, венрикуломегалия, асцит, внутрочерепные кальцификаты, маловодие или многоводие, микроцефалия, гидроцефалия, гиперэхогенный кишечник, плеврит, водянка плода, увеличение печени). Лабораторные тесты выявляют атипичный лимфоцитоз или лимфопению, тромбоцитопению, повышение уровня трансаминаз. Решающим в диагностике ЦМВИ являются вирусологические и серологические лабораторные исследования, позволяющие выявить стадию инфекционного процесса.

Рутинный скрининг, т.е. выявление антител к *CMV* у всех беременных женщин, в настоящее время не проводится. Но скрининг можно рекомендовать первобеременным на этапе прегравидарной подготовки, работникам здравоохранения и беременным женщинам, ухаживающим за детьми.

Цель лабораторной диагностики ЦМВИ у беременных женщин – дифференцировать:

- отсутствие инфекции,
- латентную (паст – инфекцию),
- первичную инфекцию,
- реактивацию латентной инфекции

1. **Неинфицированная женщина, у которой нет ни клинических, ни лабораторных маркеров инфекции** представляет **группу риска**, так как она может быть инфицирована во время беременности. Рекомендуются повторные исследования раз в 3 месяца для выявления опасной для плода первичной инфекции. Необходимо информировать женщину о главных источниках инфекции (половое сношение, физический контакт при ежедневном уходе за детьми дома или профессиональный контакт с детьми, выделяющими вирус), информировать о риске заражения, о гигиенических мероприятиях после смены пеленок или прикосновения к игрушкам, отказе от поцелуев в губы детей грудного возраста, которые могут выделять вирус.

2. **Латентная инфекция.** На этой стадии вирус не размножается, персистирует в эпителиальных клетках протоков и паренхиме слюнных желез, лимфорегикулярных клетках почек, лейкоцитах периферической крови. Маркеры активизации вируса не выявляются. **Определяются только анти - *CMV IgG***, которые после заражения вирусом циркулируют в организме человека до конца жизни. Наличие только **анти - *CMV IgG*** не является основанием для прерывания беременности. **Анти - *CMV IgG*** обнаруживаются у 97,2 % женщин г.Хабаровска [11].

3. **Первичная инфекция** у беременной женщины развивается в случаях заражения вирусом, если женщина не была инфицирована ранее. В большинстве случаев клинические проявления отсутствуют. Вероятность инфицирования плода при первичной инфекции – 24-75%, в среднем 40% [26]. При этом у 5-18% инфицированных новорожденных отмечается клинически выраженная врожденная инфекция с тяжелым течением. Среди выживших детей в большинстве случаев в дальнейшем сохраняются осложнения, приводящие к инвалидизации. В г.Хабаровске вероятность первичной ЦМВИ у беременной женщины с высоким риском передачи плоду невысока, поскольку 97 - 98% женщин инфицированы цитомегаловирусом до беременности.

Инкубационный период составляет 2-12 недель. Процесс размножения вируса медленно нарастает, продолжительность активной стадии первичной инфекции от 2 до 8 мес. При первичной инфекции выявляются следующие маркеры репликации:

- **низкоавидные анти – CMV IgG (ИА < 35-40%)** определяются только при первичной инфекции, выявление **низкоавидных анти – CMV IgG** на 16-18 неделе беременности указывает на заражение плода в 100% случаев, выявление на 16-18 неделе **высокоавидных анти – CMV IgG (ИА>60-70%)**- хороший показатель прошлой инфекции. Тест на авидность антител в настоящее время является наиболее надежной процедурой для выявления первичной ЦМВИ у беременных женщин. Тест на авидность высокоспецифичен (100%) и высокочувствителен (94,3%).

- **сероконверсия** - появление de-novo анти - CMV IgG в ранее негативных сыворотках;

- **4 - х - кратный и выше прирост анти – CMV IgG** в парных сыворотках крови;

- **анти – CMV IgM и IgG к IEA – к предранним белкам;**

- **анти – CMV IgM к L- структурным белкам;**

- тест на **ДНК CMV** в крови, в моче или цервикальном секрете - по мнению [20] может быть или не быть обнаружен при первичной инфекции и не коррелирует ни с клиническим течением, ни с риском внутриутробной передачи, ни с тяжестью состояния новорожденного.

По мере развития иммунного ответа размножение вируса прекращается. Инфекция переходит из активной стадии в неактивную. Титры анти - CMV IgG могут колебаться, их повышение или падение не всегда позволяет оценить активность вируса. Низкоавидные анти – CMV IgG могут отсутствовать у больных с выраженной цитомегалией и, наоборот, определяться при отсутствии других признаков активизации вируса. Анти- CMV IgM могут выявляться при наличии ревматоидного фактора, активной репликации других герпес-вирусов.

В случае доказанного первичного инфицирования беременной должен ставиться вопрос о прерывании беременности по показаниям, полученным при наблюдении женщины: необычные данные УЗИ, контроль маркеров беременности (ХГЧ, АФП, ТБГ), угроза выкидыша. УЗИ – осмотры и ультразвукографические исследования должны проводиться каждые 2-4 недели для выявления аномалий, что может помочь в определении прогноза для плода. Наиболее частые эхографические находки: задержка роста плода, церебральная вентрикуломегалия, асцит, внутричерепные кальцификаты, маловодие, многоводие, микроцефалия, гиперэхогенный кишечник, водянка плода, плеврит, увеличение печени. Родители должны быть проинформированы о риске. Отсутствие эхографических находок не гарантирует нормальный результат [26,30].

Женщинам с доказанной первичной ЦМВИ по данным [26] проводят амниоцентез с тестированием амниотической жидкости способом выделения CMV на культуре тканей и методом ПЦР. Если оба теста отрицательны, инфекция может быть исключена с высокой степенью достоверности. Если результаты будут положительными, проводят оценку ДНК с помощью количественной ПЦР. Выявление ≥ 105 GE/мл свидетельствует о врожденной инфекции с клиническими симптомами с вероятностью 100%. Значение < 105 GE/мл исключает симптоматическую инфекцию. Количественное определение ДНК CMV в амниотической жидкости помогает в прогнозировании состояния плода, значительно снижает число ненужных аборт [17,19].

4. **Вторичная инфекция** или **Реактивация латентной инфекции**. При реактивации инфекции на фоне физиологической иммуносупрессии у беременной женщины персистирующий вирус переходит из неактивной (латентной) в активную фазу (активизация, реактивация, размножение). Реактивация хронической инфекции возникает у 10,0-20,0% серопозитивных женщин. Вероятность инфицирования плода при реактивации ниже, чем при первичной инфекции и составляет 0,2 -2,2%. Риск развития

тяжелых форм также существенно ниже. Это обусловлено тем, что у женщин, перенесших первичную инфекцию до беременности, сформировался эффективный анти-цитомегаловирусный иммунитет, который обеспечивает действенную защиту плода. Но при активизации ЦМВИ в последние месяцы беременности риск инфицирования плода возрастает до 40%. Активизация может происходить как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями.

Диагноз вторичной инфекции должен быть основан на **значительном повышении титров высокоавидных анти – CMV IgG** в парных сыворотках крови как с присутствием, так и в отсутствии **анти - CMV IgM**, а также на выявлении ДНК вируса в зеве, моче и/ или цервикальном канале методом ПЦР.

При доказанной возвратной ЦМВИ рекомендуется динамическое наблюдение за развитием плода методом УЗИ каждые 2-4 недели для выявления эхографических аномалий, контроль других маркеров беременности (ХГЧ, АФП, ТБГ).

16. Терапия ЦМВИ у беременных женщин

Методы противовирусной терапии у беременных имеют ограниченное применение ввиду токсического, тератогенного влияния на плод. Ганцикловир и фоскарнет используют для лечения диссеминированной ЦМВИ у лиц с ВИЧ - инфекцией. Необходимые дозы ацикловира для подавления CMV велики и могут быть токсичны для плода.

При наличии серологически подтвержденной активной ЦМВИ беременным женщинам проводится терапия препаратами специфического гипериммунного анти - CMV иммуноглобулина для в/в введения («**Цитотект**», «**Неоцитотект**»), которые содержат антитела против CMV в значительно более высоких концентрациях, чем стандартные иммуноглобулины для в/в введения. Из-за высокого содержания противовирусных антител эти препараты рассматриваются средством как заместительной, так и специфической терапии [6]. Препараты применяют из расчета 1-2 мл на кг массы тела каждые 48 часов в/в 3-5 введений или до исчезновения клинических симптомов.

Кроме того, для лечения ЦМВИ у беременных женщин может использоваться **нормальный человеческий иммуноглобулин** (трехкратно через день в/в по 25 мл) или **габриглобин** – человеческий иммуноглобулин, содержащий широкий спектр антител против бактерий, вирусов и др. возбудителей, эффективный для лечения ЦМВИ. Габриглобин применяют при беременности с осторожностью при тяжелых формах бактериальных и вирусных инфекций. Разовая доза для взрослых 25-50 мл в/в капельно, курс лечения №3-10 введений через 24-72 часа.

Генферон - лайт содержит интерферон альфа - 2b и таурин. Допускается в течение всего периода беременности. Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное, мембраностимулирующее и антибактериальное действие. У женщин, находящихся на 13- 40 неделе беременности, препарат применяется в дозе 250 000 МЕ по 1 свече вагинально 2 раза в сутки с 12- часовым интервалом 10 дней. До 13 недель гестации генферон- лайт не рекомендуется.

На фоне ЦМВИ беременным женщинам целесообразно проведение метаболической терапии для профилактики ФПН. Специального ведения родов не предусматривается. Даже женщинам, выделяющим вирус во время беременности, родоразрешение через естественные родовые пути не противопоказано, так как нет явных преимуществ родов путем кесарева сечения (процент инфицирования примерно одинаков). Кроме того, интранатальное заражение не несет с собой угрозы для жизни и здоровья ребенка по сравнению с внутриутробным заражением CMV. Однако все же

целесообразно в родах проводить обработку родовых путей противовирусными препаратами (раствор полудана)

17. Диагностика и профилактика врожденной ЦМВИ у новорожденного

Клиническая картина врожденной ЦМВИ: недоношенность, маленький размер для гестационного возраста, петехии, желтуха, затянувшаяся гипербилирубинемия, гепатоспленомегалия, пурпура, микроцефалия, вентрикуломегалия, внутричерепные кальцификаты, судорожный синдром, хориоретинит, энцефалит. Выявление с первых дней жизни желтухи, гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома, пневмонии свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Желтуха может быть обусловлена поражением печени, атрезией желчных путей, повышенным гемолизом эритроцитов. Врожденная ЦМВИ может служить причиной миокардитов, кардиомегалии, водянки плода, может протекать в виде генерализованной формы с присоединением вторичных инфекций [6]. Одним из характерных проявлений внутриутробной ЦМВИ является ДВС-синдром. 20-30% детей с врожденной ЦМВИ умирают от ДВС - синдрома, нарушений функции печени, бактериальной суперинфекции [26].

Лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ у новорожденных:

1. Золотой стандарт – исследование мочи методом ПЦР в течение 3-х недель жизни
2. Выявление ДНК *CMV* в пуповинной крови, моче, зеве, слюне, мазке конъюнктивы, ликворе на 2-3-ей неделе жизни позволяет с высокой достоверностью диагностировать врожденную ЦМВИ [9, 15, 17,26]
3. Анти-*CMV* IgM могут отсутствовать, анти-*CMV* IgG – не имеют диагностического значения из-за пассивного переноса от матери [30].
4. Диагностика после 3-х недель после рождения не позволяет отличить внутриутробную и постнатальную инфекцию и диагноз врожденной ЦМВИ может быть заподозрен только на основании клинической картины.
5. Возможные результаты клинических лабораторных исследований – высокие уровни аланин аминотрансферазы, тромбоцитопения, конъюгированная гипербилирубинемия.

Профилактика врожденной ЦМВИ включает комплекс лечебно-диагностических и профилактических мер среди беременных, рожениц и новорожденных, наблюдение за ребенком после рождения.

- Скрининг на анти - *CMV* антитела на этапе прегравидарной подготовки – серонегативных женщин информировать о главных источниках инфекции (серопозитивный партнер, контакт с детьми, выделяющими вирус). Дать рекомендации по снижению инфекционного риска.
- Пассивная профилактика беременных женщин при контакте с *CMV* цитотектом.
- Терапия ЦМВИ у беременной – цитотект, габриглобин, иммуноглобин нормальный человеческий для в/в введения, генферон-лайт, виферон.
- Дородовая госпитализация для проведения лечения и подготовки к родам определяется в соответствии с выявленными осложнениями беременности и активностью ЦМВИ.
- Женщинам, которые активно выделяют вирус во время беременности, родоразрешение проводится через естественные родовые пути, так как нет видимых преимуществ рождения ребенка путем кесарева сечения.

- Для профилактики инфицирования ребенка в постнатальном периоде необходимо особенно тщательно соблюдать нормы личной гигиены матерью, членами семьи и медицинским персоналом. Им необходимо знать о возможных путях и механизмах передачи инфекции.
- Новорожденные обследуются врачом с целью выявления признаков ЦМВИ, у ребенка на 2-, 5-, 12-е сутки берут соскобы со слизистых глаз, полости рта и носоглотки для обследования методом ПЦР.
- С целью раннего выявления нейросенсорных нарушений инфицированные дети проходят мониторинг на 1, 3, 6 и 12 месяц жизни, затем ежегодно до школьного возраста. Нейросенсорные нарушения могут иметь отсроченное начало (в возрасте 4-5 лет и позднее) вследствие продолжающейся репликации вируса. Мониторинг включает оценку физических, неврологических, антропометрических данных, психомоторного развития, слуха, состояния глазного дна, лабораторные исследования (анализ крови, количество тромбоцитов, уровень трансаминаз, уровень билирубина), исследование мочи для выявления вируса
- В случаях неблагоприятного исхода беременности или гибели новорожденного, при подтвержденной лабораторными методами ЦМВИ следующая беременность допустима только на фоне достижения устойчивой ремиссии после проведения специфической терапии - противовирусной, иммунокорректирующей, метаболической (рибофлавин, токоферол ацетат, пантотенат кальция, рибоксин, фитин и др.) У женщин должны проводиться профилактика и лечение осложнений беременности, в первую очередь плацентарной недостаточности, которая может возникать на фоне ЦМВИ. Лечение плацентарной недостаточности должно предусматривать назначение средств, улучшающих транспортную, трофическую и дезинтоксикационную функцию плаценты [7].

18. Профилактика внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с «синдромом потери плода» в анамнезе и выявленными маркерами активизации герпес - вирусных инфекций

Наши исследования прежних лет [1] свидетельствуют о влиянии на течение и исход беременности не только клинически выраженных, но и бессимптомных форм герпес - вирусных инфекций. Активизация латентной вирусной инфекции чревата проникновением вируса в хорион и плаценту, возникновением деструктивных элементов и развитием ПН, степень выраженности которой зависит от уровня компенсаторно - приспособительных реакций в системе «мать - плацента - плод.»[14].

Значительный риск по развитию гестационных осложнений, заболеваемости новорожденных и репродуктивным потерям регистрируется у женщин с «синдромом потери плода» и маркерами активизации герпес - вирусных инфекций. Под нашим наблюдением находилось 134 пациентки с выявленными маркерами активизации бессимптомной инфекции и осложненным акушерским анамнезом за счет «синдрома потери плода». У 85% женщин этой группы было выявлено осложненное течение беременности, в том числе, высокая частота угрозы прерывания беременности (82,7%), ПН и ФПН (78,2%), выявления ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования плода (12,6%), врожденных аномалий плода (10,3%). У 21,8% пациенток зарегистрировано самопроизвольное прерывание беременности, включая несостоявшийся выкидыш, в 23,5% случаев - преждевременные роды, у 7,3% беременных имели место

случаи мертворождения или смерти детей в раннем неонатальном периодах[1]. Выявленные факты побудили разработать и апробировать программу профилактики вертикальной передачи герпес - вирусов для беременных женщин с выявленными маркерами активизации герпес - вирусных инфекций, включающую иммунокорректирующую терапию иммуноглобулином, интерфероном, плазмаферез.

Иммуномодуляция, связанная с внутривенным введением нормального иммуноглобулина человека, – результат пассивного переноса блокирующих или антиидиопатических антител, угнетающих синтез аутоантител, блокады транспорта через плаценту материнских эндогенных цитотоксических иммуноглобулинов G, увеличения супрессорной функции Т-клеток, угнетения В-клеточной функции и/или снижения активизации компонентов комплемента, НК клеточной активности и продукции цитокинов, пассивной нейтрализации сывороточных аутоантител антиидиопатическими антителами, содержащимися в препарате [14]. Использование иммуноглобулинов снижает активность вирусной инфекции и риск неблагоприятных исходов беременности [16].

Интерферонотерапия оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное, антибактериальное, мембраностабилизирующее действие, Виферон сокращает число осложнений беременности: угрозы прерывания в 2 раза, многоводия и маловодия в 1,9-3 раза, снижаются случаи потери беременности в 3,5 раза [13]. Генферон - лайт - допускается в течение всего периода беременности позволяет повысить эффективность стандартной терапии перинатальных инфекций.

Достижением в лечении инфекций у беременных женщин является использование плазмафереза и эндоваскулярного лазерного облучения крови (ЭЛОК). Лечебная эффективность плазмафереза и ЭЛОК обусловлена детоксикационным эффектом, стимулирующим влиянием на клеточный и гуморальный иммунитет, нормализацией коагуляционных и агрегационных свойств крови. Использование плазмафереза и ЭЛОК позволяет достичь стойкой ремиссии вирусной инфекции и пролонгировать беременность, снизить частоту заболеваемости новорожденных [8].

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», являющийся основным стандартом ведения беременных и гинекологических больных, регламентирует назначение иммунокорректирующей терапии беременным женщинам врачом иммунологом под контролем иммунограммы. Но специализированная медицинская помощь врача такого профиля далеко не повсеместно доступна, а ответственность за исход беременности, по-прежнему несет врач акушер-гинеколог. Именно в связи с этим стандартизирование иммунокорректирующей терапии во время беременности имеет особую актуальность.

Алгоритм иммунокоррекции беременных женщин с герпес - вирусными инфекциями

1. Наличие маркеров бессимптомной активизации герпес - вирусных инфекций у беременных женщин - иммуноглобулин для внутривенного введения (Габриглобин или другой препарат) по 25 мл через день 3 раза в 8-12 недель (из расчета 100 мг на 1 кг веса), 20-24 недели. Желательно повторить в 30-34 недели

2. Наличие маркеров бессимптомной активизации герпес - инфекций у беременных с «синдромом потери плода» в анамнезе: плазмаферез 3-5 раз + через 2 недели габриглобин по 25 мл через день 6 раз в 8-12 недель, 20-24 недели беременности (из расчета 200 мг на 1 кг веса).

3. Хронический рецидивирующий генитальный герпес:

- иммуноглобулинотерапия на 8-10-й, 20-24-й неделе беременности, при острых проявлениях

- после 36 недель – ацикловир по 2 таблетки (по 200мг) 2 раза в день до родов и 7 дней после родов

4.Первичный клинически выраженный генитальный герпес при беременности:

- Экстренная иммуноглобулиноterapia.
- Генферон - Лайт (до 28 недель) в дозе 250 000 МЕ интерферона альфа-2b 2 раза в день интравагинально 2раза в сутки с 12- часовым перерывом в течение 10 дней
- ВИФЕРОН® с 28 недель 500 000 МЕ по 1 свече через 12 часов (2 раза в сутки) в течение 10 дней, затем по 1 свече через 12 часов(2 раза в сутки) дважды в неделю – 10 свечей. Далее через 4 недели проводятся профилактические курсы - по 1 свече препарата ВИФЕРОН® 150 000МЕ каждые 12 часов в течение 5 дней, профилактический курс повторяют каждые 4 недели

При оценке эффективности разработанных нами схем терапии было показано, что проведение профилактических мероприятий, направленных на улучшение перинатальных исходов у беременных женщин с бессимптомной вирусной инфекцией, позволили снизить

- частоту возникновения угрозы прерывания беременности в 2,1 раза;
- частоту преждевременных родов в 1,8 раза;
- заболеваемость новорожденных в 2,4 раза;
- частоту ВУИ у новорожденных в 1,8 раза;
- частоту церебральной ишемии в структуре заболеваемости новорожденных в 1,5 раза.

Вместе с тем, иммунокоррекция во время беременности, осложненной герпес-вирусными инфекциями, не способствует снижению общего количества гестационных осложнений, частоты самопроизвольного прерывания беременности и значимо не влияет на показатели перинатальной смертности.

Причиной неблагоприятных исходов беременности могут быть не только ВУИ, но и хромосомные дефекты, эндокринные нарушения, аутоиммунные заболевания, тромбофилии различного генеза, неполноценность эндометрия, структурные аномалии плаценты и шейки матки, слабая инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в плацентарное ложе матки, урогенитальные воспалительные процессы, предшествующие искусственные аборт, экстрагенитальные заболевания, социальные и др. факторы

Поэтому единственно достоверным эффективным методом предотвращения неблагоприятных исходов беременности является планирование беременности и прегравидарная подготовка.

Литература

1. Владимирова Н.Ю., Чижова Г.В. Хроническая вирусная инфекция и беременность: вопросы диагностики и тактики. - Хабаровск: Ред.- изд. центр ИПКСЗ, 2009.-204с.
2. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции: - М.: Медицина, 2000. - 288 с.
3. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпес - вирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ .-2011.- №4. - С.21 -34
4. Кандрушина М.П., Гришаев М.П., Загоруйко Т.Ю. Дифференциальная диагностика генитального герпеса //http://www. terra – medica. spb.ru/ld2 -2005/kandrusch. Htm

5. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных: информационно - методическое пособие. - Кольцово, 2004. - 70 с.
6. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение// [https:// www. facebook. com/ groups/ lvrash/](https://www.facebook.com/groups/lvrash/)
7. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность: монография - М.: Дипак, 2005 - 176 с.
8. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Идрисова Л.С.// Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции // Рос. вестн. акушера – гинеколога.- 2006. - Т.6, № 1.- С.11-15
9. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция// Педиатрия.- 2009.- №1. - С.7-10
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность//Неизвестная эпидемия: герпес.- Смоленск: Фармаграфикс, 1997.- С. 84–92.
11. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клиничко - морфологическая оценка современной специфической диагностики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Хабаровск, 2009. - 44 с.
12. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей: протоколы.- М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2001.- 94 с.
13. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации/Правительство Москвы, Департамент здравоохранения; [сост.: Каражас Н.В. и др.].- М.: Спецкнига, 2012.-128с.
14. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности.- М.: Издательство РАМН.- 2003.- 400с.
15. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: монография, пер. с нем. – М.: Медицина.- 2003.- 424 с.
16. Шнепф Ф. Использование препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения в неонатологии и акушерстве. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2002.-Т.1, №1.-С.12-22
17. Barkai G., Barzilai A., Mendelson E. et al. New born screening for congenital cytomegalovirus using real – time polymerase chain reaction in umbilical cord blood // *Isr. Med. Assoc J.*-2013. - №15 (6). - P.279-83.
18. Cherpes T.L., Matthews D.B., Maryak S.A. Neonatal herpes simplex virus infection// *Clin obstet Gynecol.*-2012.-55(4).-P.938-944.
19. Gouarin S, Gault E., Vabret A., Cointe D., et al. Real time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary//*J Clin. Microbiol.* 2002;40: 1767-1772[Pub Med]/
20. Kimberlin D.W., Jill Batey M.D. Guidance in Management of Asymptomatic Neonates Born to Women with Active Genital Herpes lesions // *J. Am. Academy of Pediatrics.*-2014.-P.635-645
21. Pass R.F., Fowler K.B., Boppana S.B., Britt W.J., Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection^ symptoms at birth and outcome. *J. Clin. Virol.* 2006.- 35.- P.216-220
22. Viron V., Farine D., Yudin M., Cytomegalovirus infection in Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline// *J. Prenat. Med.* 2011. - №5 (1). - P.1-8.
23. Newell M. I. Congenital and perinatal infection: prevention, diagnosis and treatment. Cambridge University Press.-2000.- 439.

24. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection primary versus non-primary maternal infection // *Clinical Infectious Diseases*. - 2011. - Vol. 52 (2). - P. 1- 13.
25. European guideline for the management of genital herpes Rajul Patel, Steven Alderson, Anna Geretti, Arvid Nilsen, Elizabeth Foley, Stephan Lauterishiager, John Green, Willem van der Meijden, Mikhail Gomberg, Harald Moi.- editor Professor Harald Moi .-2013.-18p.
- 26.Silvia Bonalumi, Angelica Trapanese, Angelo Santamaria, Laura D Emidio, Luisa Mobili
Cetomegalovirus infection in pregnancy: review of literature// *J/ Prenat Med* 2011 ,5 (1): 1-8
- 27.Acyclovir and Valacyclovir in Pregnancy Registry final report. 1999/Available at:
<http://pregnancyregistry.gsk.com/acyclovir.html>
- 28.Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsay PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women // *Am.J. Obstet Gynecol*. - 2006.- 194.- P.774-778
- 29.Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez pJ, Wendel GD Jr
Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery : a randomized clinical trial.//*Obstet Gynecol*.- 2006.-108.- P.141-147
- 30.Yinon Y., Farine D., Yudin M. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy// *J.Obstet. Gynecol. Can*.-2010.-Vol.32(4).-P.348-355