



УДК 616.98:578.825]-053.1-02-07-08
DOI 10.24144/1998-6475.2023.59.53-59

КЛІНІЧНА КОМОРБІДНІСТЬ ВРОДЖЕНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ ІЗ РАННІМ НЕОНАТАЛЬНИМ СЕПСИСОМ (ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Колоскова О. К., Колюбакіна Л. В., Власова О. В., Крецу Н. М.

Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб м. Чернівці

Резюме. *Вступ.* Уроджені TORCH-інфекції – поліетіологічна патологія, що займає важливе місце у структурі перинатальних втрат.

Мета дослідження. Висвітлення особливостей перебігу та діагностики генералізованого інфекційно-запального процесу бактеріальної етіології у новонародженого на фоні персистуючої герпес-вірусної інфекції.

Матеріали та методи. Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Результати досліджень. Зважаючи на значне поширення та відсутність специфічної профілактики найбільший інтерес представляє проблема герпесвірусних інфекцій, а саме – герпетичної інфекції, викликаной вірусом простого герпесу 1 та 2 типу. Вказані віруси є найпоширенішою причиною вроджених інфекцій у всьому світі. Тому актуальним є інформування лікарів-неонатологів про клінічні особливості перебігу вродженої герпетичної інфекції. Зважаючи на відсутність вираженої специфічності клініки та відстрочену маніфестацію, антенатальний анамнез є важливим діагностичним критерієм неонатального герпесу.

Висновки. У статті представлено клінічний випадок генералізованої вродженої герпесвірусної інфекції внаслідок первинного інфікування матері вірусом простого герпесу 2 типу під час вагітності, ускладненого раннім неонатальним бактеріальним сепсисом. Викладено особливості клініки, діагностики та принципів лікування новонародженої дитини.

Ключові слова: TORCH-інфекції, вроджена герпетична інфекція, сепсис, новонароджені.

Clinical comorbidity of congenital herpesvirus infection with early-onset neonatal sepsis (own observation)

Koloskova O.K., Kolyubakina L.V., Vlasova O.V., Kretsu N.M.

Abstract. *Introduction.* Congenital TORCH are characterized by polyetiological pathology holding an important place in the structure of perinatal losses.

Aim. To clarify the peculiarities of the course and diagnosis of the generalized infectious-inflammatory process of bacterial etiology in a newborn against the persistent herpes virus infection background.

Materials and methods. The research was carried out in compliance with the principles of bioethics in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed agreement of the child's parents was obtained for all clinical and paraclinical studies

Results. Due to the significant distribution and lack of specific prophylaxis, the problem of herpesvirus infections is of greatest interest, namely of herpes infection caused by herpes simplex virus type 1 and 2. These viruses are the most common causes of congenital infections in world. Therefore, it is very important to inform neonatologists about the clinical features of the course of congenital herpetic infection. In respect that the lack of significant clinical specificity and delayed manifestation, an antenatal anamnesis is important diagnostic criterion for neonatal herpes.

Conclusion. The article presents a clinical case of generalized congenital herpesvirus infection due primary infection of the mother with herpes simplex virus type 2 during pregnancy, complicated by early-onset neonatal bacterial sepsis. The features of the clinic, diagnostics and principles of treatment of the newborn are presented.

Key words: TORCH, congenital herpetic infection, sepsis, newborn.



Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) – група захворювань плода та новонароджених, що виникає в анте- або інтранатальному періоді і займають важливе місце у структурі перинатальних втрат. За даними групи авторів, з 4044 мазків, отриманих протягом останніх 7 років, 17,72% пацієнтів педіатричного відділення виявилися серопозитивними до групи TORCH. Загальна серопозитивність була пов'язана переважно з вірусом герпесу (52% випадків, на противагу цитомегаловірус – 41%, токсоплазма – 4%, краснуха – 3% [1]). Поряд з цим, у дітей, що вижили, надалі розвиваються різні порушення в стані здоров'я, в першу чергу, з боку центральної нервової системи, а саме: психоневрологічні, нейро-сенсорні, а також соматичні, ендокринні та інші, які часто призводять до інвалідизації цієї когорти дітей та значного зниження якості їх життя в подальшому [2].

Характер ушкоджень ембріона і плода, ступінь виразності запальних змін, а також особливості клінічної симптоматики при ВУІ залежить від цілого ряду факторів. Найбільшу небезпеку для плода мають збудники, якими мати вперше інфікувалась під час актуальної вагітності, оскільки первинне інфікування збільшує ризик ураження плода до 35–50%. Натомість у випадку реактивації інфекції у серопозитивній матері ризик ураження плода не перевищує 1–2%. На частоту клінічної маніфестації ВУІ додатково впливають такі фактори, як термін гестації, в якому відбулося інфікування, властивості збудника, масивність інфікування, зрілість плода, стану його захисних систем, особливості імунітету матері та наявність у новонародженого «фонових» станів: розвиток постасфіктичного синдрому, пологової травми, метаболічних порушень, синдрому дихальних порушень. Проте варто відзначити, що внутрішньоутробне інфікування не завжди призводить до розвитку клінічно маніфестних форм захворювання, частка яких в середньому становить не більше 10%. Решта випадків перебігають у вигляді субклінічної, безсимптомної форми, носійства або формування уроджених вад розвитку [3].

У переважній більшості випадків клінічної маніфестації ВУІ різної етіології новонародженим притаманні наступні клінічні прояви: затримка внутрішньоутробного розвитку, гепатоспленомегалія, рання або тривала жовтяниця, екзантеми, дихальні розлади, вади

розвитку або стигми дизембріогенезу, неімунна водянка плода, серцево-судинна недостатність, міокардити або кардити, катаракта чи глаукома, кератокон'юнктивіт, тяжкі неврологічні порушення (зокрема судоми). При цьому спроби верифікації етіології вродженої інфекції лише на підставі клінічних симптомів, як правило, рідко мають успіх [4]. При проведенні параклінічних досліджень в загальному аналізі крові виявляються такі зміни: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфоцитоз, моноцитоз, еритробластоз, які носять неспецифічний характер. При проведенні нейросонографії констатується наявність кіст, вентрикулодилатації, розсіяних та перивентрикулярних кальцинатів.

Зважаючи на широке поширення серед населення репродуктивного віку, відсутність специфічної профілактики, тенденцію до затяжного та рецидивного перебігу, найбільш небезпечною в неонатальній практиці залишається група герпесвірусних інфекцій, серед яких провідне місце займає герпетична інфекція, викликана вірусом простого герпесу (ВПГ) 1 та 2 типу, які відносяться до роду Simplexvirus, підродини Alphaherpesvirinae, сімейства Herpesviridae. Так, неонатальна ВПГ-інфекція трапляється у всьому світі [5] з різною частотою та може спричинити летальність у когорті передчасно народжених дітей [6], або за умови коморбідності з бактеріальними чинниками, які спричиняють неонатальний сепсис. Останні оцінки вказують на те, що частота захворювання зростає і на даний момент вважається, що воно трапляється у 4,5 пацієнта на 10 000 пологів [7].

При вивченні шляхів інфікування, науковцями доведено, що приблизно 90–95% випадків зараження відбуваються внаслідок передачі вірусу плоду в інтранатальному періоді при проходженні через пологові шляхи матері. При цьому передача інфекції можлива як за наявності вогнищ урогенітальної сфери, так і при безсимптомному перебігу захворювання у матері. Решта новонароджених інфікуються трансплацентарно, або за умов висхідного шляху потрапляння збудника. Основними факторами постнатального інфікування є орофарингеальне виділення вірусу серед батьків і медичного персоналу [8]. Показано, що внутрішньоутробна передача ВПГ може призвести до неімунної водянки плода (в умовах рецидивної інфекції) або до розвитку блискавичного генералізованого захворюван-



ня у разі первинного гінгівно-стоматиту у матері [9]. У малюків, які народилися від вперше серопозитивних під час актуальної вагітності матерів, ризик інфікування коливається від 25 до 60%. Ризик передачі новонародженому ВПГ від матері з реактивованою або вторинною інфекцією становить приблизно 2% [8].

Показано також, що внутрішньоутробний і неонатальний герпес частіше спричинюється ВПГ типу 2 (75% усіх випадків), якому притаманні збільшення частоти та тяжкості неврологічної патології у порівнянні з ВПГ-1. Установлено, що у новонароджених з енцефалітом, спричиненим ВПГ-2, констатоване збільшення частоти судомних нападів, структурних ушкоджень речовини головного мозку та аномалії розвитку нервової системи, ніж у немовлят, інфікованих ВПГ-1 типу [10]. Виявлено, що у немовлят, інфікованих ВПГ 2 типу, статистично частіше спостерігаються затримка фізичного та психомоторного розвитку через рік після інфікування, збереження неврологічної симптоматики (когнітивні, нейросенсорні розлади та порушення мовлення), формування органічного ураження ЦНС (ДЦП, епілепсія, поренцефалія, мікро/гідроцефалія), ураження печінки (гепатит, цироз), очей (хоріоретиніт, мікрофтальмія, катаракта), легень (внутрішньоутробні пневмонії), в порівнянні з інфекцією, спричиненою ВПГ-1 [11].

Клінічно маніфестні варіанти неонатального герпесу залежать від терміну гестації, та перебігають у вигляді трьох клінічних форм: 1) локалізованої форми з ураженням шкіри, слизових ротової порожнини та очей; 2) генералізованої форми з поліорганными ураженнями; 3) ізольованого герпетичного ураження ЦНС у вигляді енцефаліту та менінгоенцефаліту [12]. У випадках пренатальної трансмісії збудника клінічні прояви герпетичної інфекції можуть бути виявлені при народженні. За умови інтранатального інфікування клінічна маніфестація виникає не відразу, а через 5–14 днів. При цьому локалізовані та генералізовані форми неонатального герпесу, як правило, дебютують наприкінці першого, рідше – на початку другого тижня життя. Найбільш важко неонатальний герпес перебігає у вигляді генералізованих (дисемінованих) форм внаслідок імуносупресії, з несприятливим наслідком захворювання у 60% випадків. Показано, що коінфекція HSV із бактеріями може сприяти летальним наслідкам, навіть всупереч тому, що у багатьох немовлят відсутні шкірні проя-

ви захворювання, а діагноз залишається неверифікованим. Результати розтину у таких дітей включають виразки шлунково-кишкового тракту або слизової оболонки, дифузний некроз печінки, некроз надниркових залоз, пневмоніт і некроз селезінки. При мікроскопічному дослідженні виявляються характерні внутрішньоядерні вірусні включення [13].

Приблизно у 1/3 немовлят спостерігаються ізольовані герпетичні ураження ЦНС (менінгіт, менінгоенцефаліт), які частіше розвиваються на 2–3-й тижнях життя. Немовлята з дисемінованим захворюванням можуть мати ознаки фульмінантного сепсису і дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові або просто гіпотермію та млявість [14]. Перші ознаки інфекції часто тотожні «постгіпоксичним» та «посттравматичним» ураженням ЦНС. У подальшому ураження ЦНС проявляються судомним синдромом, порушенням свідомості, тремором, підвищеною збудливістю, зниженням толерантності до їжі, а при дослідженні ліквор – високим рівнем білка та лімфоцитарним плеоцитозом [5]. Слід зазначити, що на відміну від локалізованих форм, при яких завжди є шкірні або шкірно-слизові прояви герпес-інфекції, генералізовані форми нерідко ховаються під маскою септичного процесу, стійкого до традиційної терапії, оскільки вірус володіє здатністю викликати супресію практично всіх ланок імунітету, а саме: дисфункцію макрофагів, дисбаланс синтезу інтерлейкінів, пригнічувати активність Т-лімфоцитів, спричиняти зниження співвідношення CD4/CD8, синтезу інтерферонів й активності природних кілерів, що створює передумови для нашарування бактерійних генералізованих інфекційно-запальних процесів [15].

У клінічній практиці діагностика неонатального герпетичної інфекції базується на оцінці факторів ризику, клінічних ознак та результатів параклінічних методів дослідження, які дозволяють проводити не тільки етіологічну верифікацію збудника і специфічних антитіл, але й виявити гостроту інфекційного процесу. За здатністю виявляти збудник методи лабораторної діагностики поділяються на дві групи – прямі, що дозволяють виявити збудник в біологічних середовищах, та непрямі – виявляють специфічну імунну відповідь на інфекцію. Ключовим методом прямої діагностики виявлення вірусу є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а дослідженням матеріалом є мазки зі слизових порожнини рота, но-



соглотки, кон'юнктиви та прямої кишки (так звані «поверхневі культури»). За наявності ураження ЦНС досліджують ліквор, при дисемінованих формах захворювання – додатково кров, сечу, а при наявності елементів висипу – мазки-відбитки вмісту везикул [5]. До непрямих методів лабораторної діагностики відносяться дослідження сироватки крові новонародженого одночасно кількісно на IgM і IgG до ВПГ методом ІФА. Слід пам'ятати, що при вродженій герпетичній інфекції IgM можуть не виявлятися протягом першого-третього тижнів життя у разі інтранатального інфікування, навіть за умови клінічної маніфестації, а отже негативні результати не повинні стати приводом для скасування діагнозу. Діагностичним критерієм у таких випадках буде слугувати підвищення, або відсутність зниження, величини специфічних IgG в сироватці крові дитини в динаміці захворювання. Наявність Ig G у однакових титрах може бути ознакою перенесеного захворювання та свідчити про трансплацентарний імунітет. Водночас даний клас антитіл може виявлятися при первинному інфікуванні, загостренні хронічної інфекції, а також при персистентній та латентній формах. Для з'ясування цього питання варто проводити визначення антитіл Ig G з авідністю, що дозволяє більш чітко верифікувати ці стани [16].

Пацієнтів з підозрою або підтвердженням діагнозом неонатальної ВПГ-інфекцією слід лікувати емпірично і доволі агресивно [17]. Так, ефективна терапія інфекції ВПГ-1 та ВПГ-2, що забезпечує сприятливий прогноз, полягає в своєчасному призначенні етіотропного лікування дитині з будь-якою клінічною формою герпетичної інфекції. У разі локалізованої форми ацикловір призначають у дозі 10 мг/кг, у 3 прийоми шляхом повільної (протягом 1 години) внутрішньовенної інфузії впродовж 1–3 тижнів. У випадках генералізованої форми та розвитку менінгоенцефаліту курс лікування продовжується залежно від клінічної картини від 21 дня і до санації ліквору з дозою ацикловіру 60 мг/кг/добу кожні 8 годин за умови нормальної функції нирок [18], з наступною тривалою пероральною супресивною терапією ацикловіром (300 мг/м²/доза, три рази на день) протягом шести місяців під контролем гемограми та функції нирок. Дозування слід коригувати в міру зростання немовляти [19]. Наразі показано, що високі дози ацикловіру знижують смертність до 4% у пацієнтів із ізольованим ураженням ЦНС і до 30% з

дисемінованою формою захворюванням. Подальше зниження смертності також можна досягти шляхом початку застосування вказаної дози ацикловіру протягом першого дня госпіталізації, а не відкладати на 2-й або 3-й день в очікуванні підтверджуючих результатів тестування [20].

Ще однією актуальною проблемою залишається своєчасна діагностика захворювання в разі мікст-інфікування- генералізованого інфекційно-запального процесу на фоні персистенції герпес-вірусної інфекції.

Мета дослідження

Висвітлення особливостей перебігу та діагностики генералізованого інфекційно-запального процесу бактеріальної етіології у новонародженого на фоні персистуючої герпес-вірусної інфекції.

Матеріали та методи

Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Результати досліджень

Дівчинка М., народилася від 1-ї вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання на 5–6, 14–15 та 17–18 тижнях, перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції у 14–15 тижнів, вегето-судинної дистонії за змішаним типом і дилатаційної ангіопатії сітківки. Пологи I, природним шляхом у головному передлежанні, у терміні гестації 40 тижнів, ускладненні дистocieєю плечиків. Дівчинка народилася з вагою 3680 грамів, довжиною тіла 54 см. Оцінка за шкалою Апгар – 7–8 балів. У матері після пологів діагностовано парапроктит, у зв'язку з чим проведено операцію дренажу осередку інфекції в умовах хірургічного відділення.

Одразу після народження загальний стан дитини розцінений як задовільний. Через 12 годин на сумісному перебуванні стан дитини погіршився через появу й наростання синдрому дихальних розладів, тому дитину переведено у палату інтенсивної терапії, де розпочато кисневу дотацію. У динаміці впродовж першої доби життя з'явилися судоми, простежувалося зниження толерантності до їжі, у зв'язку з чим після стабілізації стану на другу добу життя дитина переведена з ЦРЛ до відділення інтенсивної терапії ново-



народжених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Діагноз при переводі: Важка асфіксія в пологах з розвитком поліорганної недостатності. ДН III ст. Судомний синдром. Ризик реалізації ВУІ.

Ураховуючи прогресуюче погіршення стану у вигляді наростання дихальної недостатності, неврологічних порушень, гемодинамічної нестабільності й даних параклінічних методів дослідження (запальні зміни в загальному аналізі крові, підвищений рівень СРБ, нейтрофільний плеоцитоз – до 40150 в трьох полях у спинномозковій рідині, даних рентгенографії органів грудної клітки) на 3 добу життя виставлений основний діагноз: Ранній неонатальний сепсис, період септикопемії: двобічна пневмонія, гнійний менінгіт на фоні важкої асфіксії при народженні з явищами поліорганної недостатності з ураженнями дихальної системи (ДН III ст.), ЦНС (судомний синдром), серцево-судинної системи (потреба в інотропній підтримці), шлунково-кишкового тракту (зниження толерантності до їжі), метаболічних порушень (гіпокальціємії). Ретинальний крововилив OS.

За час перебування у відділенні (10 діб) дитині проводилось лікування: ШВЛ (8 діб),

антибактеріальна терапія (ампіцилін+гентаміцин у вікових дозах), інотропна підтримка (добутамін, дофамін у високих дозах), фенобарбітал, сибазон, канавіт, парацетамол (у зв'язку з гіпертермічним синдромом), ентеральне вигодовування. В результаті проведеного лікування відмічена позитивна динаміка. Дитина знаходилась на спонтанному диханні без кисневої дотації, не потребувала застосування інотропної терапії для підтримки гемодинаміки, почала краще толерувати їжу.

Для подальшого лікування дитина була переведена до відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених. Продовжено антибактеріальну терапію за рахунок цефотаксиму та амікацину з подальшим використанням антибактеріальних препаратів групи резерву (меропенем, ванкоміцин, колістин) у вікових дозах, підтримуючої інфузійної терапії з введенням імуноглобуліну для внутрішньовенного ведення. Поступово розширено об'єм ентерального вигодовування. Результати параклінічних методів дослідження в динаміці наведено у таблиці 1 та таблиці 2.

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові в динаміці

Дата	Нь, г/л	Еритроц. Т/л	Лейкоц. Г/л	П/я, %	С/я, %	Еозин., %	Лімф., %	Мон., %	Тромб., Г/л
3.10.22.	184	5,7	6,1	25	19	3	46	7	-
5.10.22.	140	4,6	19,3	17	65	3	12	3	309
21.10.22.	136	4,4	13,1	8	17	7	62	6	323
22.10.22.	124	4,2	7,7	1	29	7	60	3	500
24.10.22.	117	3,8	20,2	7	26	1	54	9	744

Таблиця 2

Зміни ліквору в динаміці

Дата проведення	Цитоз, кількість клітин/З	Кількість лімфоцитів, %	Кількість нейтрофілів, %
5.10.22.	40151	1	99
7.10.22.	944	15	85
10.10.22.	248	56	44
13.10.22.	402	73	27
19.10.22.	448	69	31
28.10.22.	216	74	31
4.11.22.	246	74	31
10.11.22.	270	82	18
15.11.22.	80	72	28
22.11.22.	224	74	26



При проведенні бактеріологічного дослідження спинномозкової рідини двічі виділено *S. haemolyticus*.

Під час перебування у лікарні дитина оглянута вузькими спеціалістами. При проведенні електроенцефалографії на 2 добу життя виявлені виражені дифузні зміни біоритмів головного мозку, епі-хвилі у вигляді «гостра-повільна хвиля», більше зліва в тім'яно-центральної ділянці. У динаміці на фоні лікування відбулися легкі дифузні зміни біоритмів головного

мозку без ознак епіактивності на фоні збереженої церебральної реактивності.

Ураховуючи відсутність чіткої позитивної динаміки клініко-параклінічних показників на фоні лікування та додаткового анамнезу (зі слів матері епізод нелікованого генітального герпесу у 2–3 триместрі вагітності), були проведені паралельні дослідження (матері та дитині) на визначення титру IgM та IgG до вірусу простого герпесу 1 та 2 типів. Результати обстеження наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати паралельного дослідження на визначення титру IgM, IgG та авідності до ВПГ 1 та 2 типів

	Герпес 1/2, авідність антитіл, ум.од.	Індекс авідності, %	Герпес 1/2, IgM, ум.од.	Герпес 1/2, IgG, ум.од.
Матір	1,44	65,2	0,31	39,4
Новонароджена	1,60	71,2	0,11	59,3
Референтні значення	≥ 0,16- позитивний	≥ 50- висока авідність	>1,1- позитивний	>1,1- позитивний

У результаті дослідження виявлено відсутність IgM до ВПГ 1/2 типів у дитини та у матері та високі титри IgG з високою авідністю, що не виключало персистенцію перенесеної герпетичної інфекції.

При проведенні МРТ головного мозку новонародженій не виявлено ознак вогнищового та об'ємного ураження головного мозку. Лікворна дисциркуляція відсутня. Кіста прозорі перетинки бічних шлуночків.

Враховуючи виявлені додаткові дані до лікування додано ацикловір у дозі 20 мг/кг/добу у 3 введення парентерально.

Незважаючи на проведене лікування (тривалість лікування ацикловіром – 18 днів), не вдалось досягти повної санації ліквору, у зв'язку з чим для подальшого дообстеження та лікування дитина направлена до інфекційно-діагностичного боксованого відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Діагноз при переводі: Ранній неонатальний сепсис, період септикопемії: двобічна пневмонія, гній-

ний менінгіт вірусно-бактеріальної етіології (*S. haemolyticus* на фоні персистенції герпетичної інфекції), важкий перебіг з розвитком поліорганної невідповідності. Судомний синдром. Ретинальний крововилив OS. Відкритий овальний отвір.

Наведений клінічний випадок відображає мікст-інфікування новонародженого, коли складно зробити висновок про первинний діагноз у зв'язку з відсутністю чітких анамнестичних даних на етапах ведення вагітності та пологів, неспецифічністю клінічних проявів, що призвело до пізнього призначення етіотропної терапії.

Висновки

Для вчасної верифікації безсимптомних форм і запобігання пізньої маніфестації вродженої герпетичної інфекції за наявності «герпетичного анамнезу» новонароджені потребують проведення вірусологічного обстеження одразу після народження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dinkar A, Singh J. Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, CMV and HSV infection at a teaching hospital: A 7 year study from North India. J Family Med Prim Care. 2020 May 31;9(5):2253-2257. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_176_20
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. Clin Perinatol. 2015 Mar;42(1):77-103, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25677998.
3. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(2):156. doi:10.1136/adc.2006.102566



4. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, Reis MAD, Etchebehere RM, Machado JR, Corrêa RRM. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(9):1227-1233. doi: 10.1080/14767058.2017.1311318
5. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2022 Sep 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939674.
6. Kylat RI, Addams J, Sobonya RE. Fatal Disseminated Herpes Simplex in a very premature neonate. *Autops Case Rep.* 2018 Oct 22;8(4):e2018050. doi: 10.4322/acr.2018.050. PMID: 30775325; PMCID: PMC6360827
7. Mahant S, Hall M, Schondelmeyer AC, Berry JG, Kimberlin DW, Shah SS; Pediatric Research in Inpatient Settings Network and the Collaborative Antiviral Study Group. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009-2015. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4):e20183233. doi: 10.1542/peds.2018-3233. PMID: 30923058; PMCID: PMC6565359.
8. James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015;29:391-400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001.
9. Micolini F, Verdi F, Eisendle K, Messner H, Staffler A. Congenital disseminated HSV-1 infection in preterm twins after primary gingivostomatitis of the mother: case report and review of the literature. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014 Dec;218(6):261-4. doi: 10.1055/s-0034-1385854. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25518832.
10. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet.* 1988 Jan 2-9;1(8575-6):1-4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90997-x. PMID: 2891886.
11. Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J Clin Microbiol.* 2013 Jan;51(1):356-9. doi: 10.1128/JCM.02247-12. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23100343; PMCID: PMC3536242.
12. Allen UD, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Health.* 2014 Apr;19(4):201-12. doi: 10.1093/pch/19.4.201. PMID: 24855418; PMCID: PMC4028647.
13. Krehbiel K, Singh V. Disseminated Neonatal Herpes Simplex Virus Infection with Escherichia Coli Coinfection. *J Forensic Sci.* 2018 May;63(3):935-938. doi: 10.1111/1556-4029.13590. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28678413.
14. Brower LH, Wilson PM, Murtagh-Kurowski E, Courter JD, Shah SS, Schondelmeyer AC. Evaluation for Neonatal HSV in Infants Undergoing Workup for Serious Bacterial Infection: A 5-Year Retrospective Review. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun;10(6):463-470. doi: 10.1542/hpeds.2020-0033. Epub 2020 May 8. PMID: 32385054; PMCID: PMC7374942.
15. Otto W.R., Myers A.L., LaRussa B., Kimberlin D.W., Jackson M.A. Clinical Markers and Outcomes of Neonates With Herpes Simplex Virus Deoxyribonucleic Acid Persistence in Cerebrospinal Fluid in Disseminated and Central Nervous System Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 May 15; 7(2):e30-e33. doi: 10.1093/jpids/pix033
16. Ramgopal S., Wilson P.M., Florin T.A. Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Infection in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Apr; 36(4):196—202. doi: 10.1097/PEC.0000000000002077
17. Vanderpluym C, Tawfik G, Hervas-Malo M, Lacaze-Masmonteil T, Kellner J, Robinson JL. Empiric acyclovir for neonatal herpes simplex virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug;25(8):1278-82. doi: 10.3109/14767058.2011.629249. Epub 2011 Nov 10. PMID: 21992471.
18. Keuning MW, van der Kuip M, van Hattem JM, Pajkrt D. Inconsistent Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Hosp Pediatr.* 2019 Oct;9(10):808-812. doi: 10.1542/hpeds.2019-0001. PMID: 31570510.
19. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2022 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809363
20. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan;17(1):1-13. doi: 10.1128/CMR.17.1.1-13.2004. PMID: 14726453; PMCID: PMC321459.