

Vybrané virové a bakteriální perinatálně přenosné infekce – 2. část: Herpetické viry

doc. RNDr. Vanda Bošτίková, Ph.D.¹, MUDr. Petr Prášil, Ph.D.², doc. MUDr. Miloslav Salavec, Ph.D.³,
prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹

¹Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Hradec Králové

²Klinika infekčních nemocí Karlova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³Klinika nemocí kožních, Karlova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Infekce plodu a novorozence ovlivňují jak perinatální mortalitu, tak morbiditu. Mohou vyvolávat předčasné porody, jsou příčinou celé řady vrozených vývojových vad, stejně jako orgánových postižení různého stupně. Následující text diskutuje problematiku perinatálních infekcí způsobenou lidskými herpetickými viry.

Klíčová slova: herpetické viry, cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicela zoster virus.

Selected viral and bacterial infections transmitted perinatally – part three, herpetic viruses

Infection of the fetus and newborn significantly affects perinatal mortality and morbidity. They can cause premature births, causing a wide range of congenital defects and organ involvement of varying degrees. The following text discusses the issue of perinatal infections caused by human herpes viruses.

Key words: herpes viruses, cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella zoster virus.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 227–230

Vybrané lidské herpetické viry: herpes simplex 1 a herpes simplex 2 (HSV-1, HSV-2), varicela zoster virus (VZV) a cytomegalovirus (CMV) – základní charakteristika

Varicela zoster virus spolu s herpes simplex 1 a herpes simplex 2 patří do skupiny α -herpes virů, zatímco cytomegalovirus je řazen do skupiny β -herpes virů (1).

Všechny tyto viry jsou vysoce nakažlivé a nemají jiného než lidského hostitele. Člověk je pak zároveň i jejich jediným rezervoárem. Jedná se o velmi úspěšná infekční agens, která se přenáší buď přímým kontaktem, nebo respirační cestou v rámci populace od jednoho jedince k druhému. Celosvětově patří tyto viry mezi nejrozšířenější virové agens v rámci lidské populace (1).

Virion herpetických virů se skládá ze 4 strukturálních částí – obálky, tegumentu, kapsidy a jádra. Velikost virových částic se pohybuje mezi 200 až 240 nm. Obálka nese na svém povrchu glykoproteiny. Tegument je tvořen amorfním materiálem, který chrání a obklopuje virovou kapsidu. Kapsida se vyznačuje ikosaedrální symetrií, o velikosti 100 až 110 nm. Tvoří ji celkem 162 kapsomer. Jádro je tvořeno dvouvláknovou DNA. Velikost genomu se pohybuje v rozmezí od 125 do 245 kb (2).

Po primoinfekci hostitele (často inaparentní) přecházejí tyto viry do období tzv. latence, které může být v důsledku vlivu různých faktorů (imunosuprese, trauma, systémové onemocnění,

chirurgický výkon, expozice UV záření, stres, menstruace) přerušena reaktivací. U imunokompromitovaných pacientů jsou velmi často popisovány rekurentní infekce, ke kterým dochází právě důsledkem reaktivace viru a které jsou v těchto případech velmi často život ohrožující (3). Herpetické infekce plodů a novorozenců významně ovlivňují perinatální mortalitu a morbiditu. Mohou vyvolávat předčasné porody, jsou příčinou celé řady vrozených vývojových vad a orgánových či multiorgánových postižení různého stupně (4).

Diagnózu je třeba kromě klinického vyšetření a epidemiologické anamnézy také podpořit laboratorními testy, převážně sérologickými a molekulárně genetickými (PCR, sekvenace, genotypizace). Tkáňové kultivace jsou možné, ale výsledky jsou známy až za několik dnů. Provádí se spíše výjimečně (experimentálně).

Terapie a prevence jsou pak diskutovány individuálně u jednotlivých virů.

Herpes simplex virus 1 a 2

Infekce viry herpes simplex jsou velmi časté a mívají chronicky-perzistující průběh a individuálně rozdílnou incidenci recidiv. Tyto viry působí převážně mukokutánní onemocnění kůže či sliznic a méně často infekce CNS, které ale mohou mít život ohrožující průběh. Protilátky proti HSV-1 se objevují u více než 80 % světové populace, ve vyspělých průmyslových státech jsou prokazatelné protilátky proti HSV-2 u 20 % (v rizikových skupinách až u 60 %) populace (5).

HSV-1 působí onemocnění převážně v orofaciální oblasti, zatímco HSV-2 je dominantně odpovědný za genitální infekce. Nicméně některé studie prokazují výskyt HSV-1 až v 50 % klinických genitálních izolátů. Opačně ovšem tato situace z dosud neobjasněných příčin neplatí, takže HSV-2 je jen málokdy izolován z orálních odběrů (6).

Infekce HSV se šíří kapénkami a kontaktem se symptomatickým pacientem, ale jsou popsány i přenosy infekce při asymptomatickém vylučování viru. Inkubační doba se pohybuje okolo 6 až 8 dnů. Pacienti jsou infekční po dobu zhruba týdne až deseti dnů, kdy je virus vylučován (7).

Infekce HSV-2 jsou častěji zjišťovány u žen. Pravděpodobnost, že se zdravá žena infikuje od svého infekčního partnera, se pohybuje na 80 % hladině. Panuje domněnka, že muži vylučují více viru než ženy a přenášejí ho na své partnerky. Navíc, prostředí ženského genitálního traktu pravděpodobně napomáhá náchylnosti k infekci (8).

Zdrojem HSV infekce pro plod nebo novorozence je vždy gravidní žena v symptomatickém nebo asymptomatickém období infekce herpes genitalis, s primoinfekcí výsevu genitálního herpesu a nebo s recidivou genitálního herpesu (9).

K infekci plodu nebo novorozenců dětí dochází asi v 5 % případů *in utero*, u 80 % během porodu a ve zbývajících 15 % po porodu. Dojde-li k nákaze během těhotenství, může dojít ke spontánnímu potratu, narození mrtvého

plodu nebo předčasněmu porodu, výskytům kongenitálních defektů. Tyto kongenitální infekce jsou velmi nebezpečné, u 35 % onemocnění může dojít k rozvoji encefalitidy a u 25 % jsou zjišťovány diseminované infekce. Oba typy těchto komplikací jsou závažné a končí až v 65 % případů bez terapie fatálně (10, 11).

Rizikovým faktorem perinatální infekce novorozenců je přímý kontakt plodu s infikovaným sekretem z genitálního traktu matky v průběhu klasického porodu, sekundárně aspirací do horních cest dýchacích plodu nebo přes další brány vstupu infekce, tj. oči, kůži nebo pupečník, při kterém dochází k infekci v 86 až 90 % případů. Perinatální infekce mohou probíhat u novorozenců lokalizovanou mukokutánní formou s postižením kůže, očí a sliznice dutiny ústní. V takových případech může mortalita dosáhnout až deseti procent. Dále může být postižen centrální nervový systém (CNS) a infekce pak proběhne jako encefalitida. Mortalita se v těchto případech pohybuje v rozmezí 30–40 %. Poslední možnost je diseminovaná multiorgánová infekce s rozvojem tzv. „sepsis-like syndrome“, kdy dochází k postižení jater, plic, nadledvinek, s/nebo bez postižení centrálního nervového systému. Mortalita v tomto případě je 70–80 %. Proto, pokud je známa akutní infekce matky, je porod veden císařským řezem (12).

Jak bylo již řečeno výše, ve zhruba 15 % případů dochází k postnatálním infekcím, tj. infekcím získaným po porodu, kontaktem s lidmi v akutním stadiu HSV infekce.

Základem správné diagnózy je v klinickém vyšetření urogenitální krajiny včetně uretry, vagíny, cervixu, perianální krajiny a anální sliznice.

Pro klinickou praxi je nejvýhodnější použití techniky PCR, která vykazuje nejvyšší citlivost a schopnost rozlišit negativní a pozitivní klinické vzorky, včetně typu HSV, stejně jako počet kopií virové DNA ve vzorku. Je ale nutné poznamenat, že případy, kdy se na herpes simplex infekci podílejí oba dva typy virů, jsou stále častější (13).

Sérologická diagnostika je problematická. Při sérokonverzi IgM protilátek lze diferenciatně diagnosticky odlišit primární a recidivující infekce HSV. Při nízkém počtu recidiv ale zpravidla nenacházíme ani IgM, ani vzestup IgG protilátek. Latentní, případně asymptomatické infekce HSV-1 a HSV-2 lze diagnostikovat pomocí typově specifických protilátek. To může hrát významnou roli v diagnostice partnerů s herpes genitalis (14).

Nespecifická terapie manifestních infekcí HSV zahrnuje užití analgetik, antiflogistik (včetně derivátů kyseliny salicylové) a nesteroidních antirevmatik (NSAID). V lokální terapii užíváme

antiseptika s jodovými deriváty, organickými barvivy. Indikací pro antivirovou terapii jsou klinicky manifestní HSV infekce (15).

Manifestní infekce HSV u novorozenců jsou indikací k terapii aciklovirem. Základem této indikace je virologicky stanovená diagnóza. Orální terapie je krajně nespolehlivá. U novorozenců ve věku 34 týdnů a více se doporučuje při HSV infekci nasadit aciklovir v dávce 20 mg/kg po 8 hodinách *i. v.* Léčba obvykle probíhá u novorozence bez postižení centrálního nervového systému dva týdny, tři týdny pak u dítěte s CNS postižením (16).

Prevence perinatálních infekcí HSV zahrnuje zamezení kontaktu mezi novorozencem a jedinci v akutní fázi herpetické infekce, detekci a léčbu herpetických projevů v oblasti rodidel gravidních žen, terapii HSV infekcí gravidních žen, správný způsob porodu, sledování novorozenců matek s akutní HSV infekcí v době porodu a izolaci takovýchto novorozenců od ostatních novorozeneckých dětí (17).

Varicela zoster virus

VZV způsobuje dvě různé klinické jednotky – varicelu (plané neštovice) jako manifestaci primoinfekce a herpes zoster (pásový opar, HZ), který je manifestací reaktivace (1).

Plané neštovice patří mezi exantémová onemocnění (makulopapulózní vyrážka). V podmínkách mírného pásu se vyskytují typicky sezónně, převážně u malých dětí do deseti let věku. U dětí toto onemocnění probíhá většinou bez komplikací, nicméně u starší a zejména dospělé populace je průběh těžší a může být spojen s komplikacemi typu encefalitida, cerebelitida nebo pneumonie. Exantém se vysévá v několika vlnách, začíná na hlavě a na trupu, šíří se na končetiny, kde ale vynechává dlaně a chodidla. Dále postihuje i sliznici dutiny ústní, spojivky a genitál (18).

Přenos se děje hlavně vzdušnou cestou nebo přímým kontaktem s kožními eflorescencemi, kde jsou vstupní branou zejména orofarynx a spojivky, ale možný je i transplacentární přenos. Nakažlivost u imunokompetentních pacientů začíná asi 2 dny před výsevem neštovic a trvá většinou 7 dnů do zasnění všech lézí (krusty virus neobsahují) (18).

Varicela může zapříčinit zvýšenou fetální a neonatální morbiditu gravidních žen, které neprodělaly varicelovou infekci. Během těhotenství se tato infekce může projevit postižením plodu, které je závislé na době onemocnění gravidní ženy – jde buď o kongenitální varicelózní syndrom (CVS) nebo o neonatální varicelu či varicelu generalizovanou (19).

Pokud gravidní žena onemocní varicelou v období prvních tří až šesti měsíců, je zde nebezpečí vrozených vad plodu, s tím, že nejvyšší riziko představuje onemocnění v období mezi 13. až 20. týdnem těhotenství. CVS zahrnuje postižení končetin, lebky a skeletu, postižení CNS, kožní léze ve formě jizev a oční komplikace. Téměř 30 % těchto novorozenců zemře během prvních měsíců života (20).

Novorozenecká neonatální varicela je typická pro onemocnění matek varicelou v posledních 2 až 3 týdnech před porodem. Děti se rodí s varicelovým exantémem nebo se exantém objeví v prvních deseti dnech života. Průběh bývá mírný, onemocnění je obvykle zmírněno přenesenými mateřskými protilátkami (20).

Pokud matka onemocní varicelou pět dní před porodem až dva dny po porodu, nedojde k přenosu specifických protilátek na novorozence. Tyto protilátky se ještě nestihnou vytvořit. Novorozenec tudíž není chráněn a onemocní varicelou s postižením parenchymatozních orgánů. Zde hovoříme o tzv. viscerální varicelle u novorozence.

Jako postnatální infekci označujeme onemocnění novorozenců či mladších kojenců s abortivním průběhem s vlnou málo četných rychle zasychajících morf. Jde o situaci, kdy u dítěte stále přetrvávají specifické protilátky získané od matky, která onemocněla varicelou ještě před těhotenstvím, případně ve druhém a asi do poloviny třetího trimestru (21).

Prevence a terapie onemocnění novorozence začíná u těhotné ženy. Je možné provést pasivní imunizaci hyperimunním globulinem podaným do 96 hodin po expozici. Při závažném průběhu varicely u těhotné se podává aciklovir, *i. v.*, a to v dávce 10 mg/kg 3x denně, maximálně však 750 mg 3x denně. U méně závažných průběhů volíme podání *per os* – v dávce 800 mg po čtyřech hodinách s vynecháním jedné dávky.

U novorozence se závažným průběhem lze podat hyperimunní VZV imunoglobulin – při varicelle matky 7 dnů před a 7 dnů po porodu se aciklovir podává obvykle v dávce 10 mg/kg hmotnosti každých 8 hodin *i. v.* Při terapii aciklovirem je vždy nutné kontrolovat hodnoty kreatininu pro jeho potencionálně nefrotoxický efekt, případně upravit toto dávkování na podkladě clearance kreatininu.

Izolace na JIP infekčních a novorozeneckých oddělení je nutná (22, 23).

Jedinou vhodnou prevencí VZV infekcí je očkování. V Evropě stejně jako například v České republice se používá vakcína Varilrix (GSK, Biologicals, Rixensart, Belgie), tj. živá ate-

nuovaná vakcína, která je cílena na skupinu dětí od 9 měsíců až do 12 let, ale za určitých podmínek je možno očkovat i děti starší. Dále je k dispozici vakcína ProQuad® (MSD, Haarlem, Nizozemí) – kombinovaná, opět živá očkovací látka proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím (MMRV), schválená pouze pro skupinu dětí ve věku 1 až 12 let. Na trhu lze pak najít ještě obdobnou vakcínu od jiného výrobce – Priorix Tetra® (GSK, Biologicals, Rixensart, Belgie) (24).

Očkování proti varicele je bezpečné. Jako u řady dalších vakcín jsou nejčastějšími nežádoucími účinky mírné lokální reakce, bolest, erytém, otok, k horečce dochází asi v 10 %. Mezi kontraindikace patří gravidita. I po očkování by žena ještě alespoň 4 týdny neměla otěhotnět, dle příbalového letáku očkovací látky Varilrix dokonce 3 měsíce. Pokud byla omylem vakcína aplikována během gravidity nebo žena otěhotněla do 4 týdnů po očkování, není to indikací k přerušení gravidity. Očkování osob, jež jsou v kontaktu s těhotnou ženou, není kontraindikováno, a v případě její vnímavosti vůči varicele je dokonce vhodné (32).

Po primární infekci varicelou dojde k navození latence a virus zůstává v dorzálních spinálních gangliích nebo v gangliu trigeminálním. Při reaktivaci ať už v důsledku podnětu endogenního nebo exogenního charakteru může dojít obvykle v pozdějším věku k rozvoji pásového oparu.

Pozornost si zaslouží vzácně se vyskytující zosterové infekce u dětí. Byla pozorována vyšší incidence HZ u malých dětí, které se setkaly s varicelou *in utero*, anebo onemocněly varicelou před dovršením druhého roku života. Je známo, že onemocnění planými neštovicemi během prvních dvanácti měsíců života dítěte zvyšuje významně možnost onemocnění HZ, pravděpodobně v důsledku nevyzrálé imunitní odpovědi k VZV. Až 20 % dětí onemocní HZ v případě, že byly postiženy kongenitálním varicelovým syndromem (1).

Herpes zoster v graviditě a v perinatální periodě nepředstavuje riziko pro dítě. Ve srovnání s varicelou, u herpes zoster nedochází k virémii a novorozenci jsou chráněni mateřskými protilátkami. Při absenci protilátek je ale možný vznik varicely, přenosem z kožních lézí infekce herpes zoster. Pro fetální syndrom varicely hovoří přítomnost kožního jizvení a defektů skeletu, očí a nervového systému, ale i čerstvé infekční eflorescence. Vesikulopustuly na erytémovém podkladu se vyskytují generalizovaně, méně často v herpetiformních skupinkách nebo v zosteriformním uspořádání. Infekce je doprovázena zvýšenou

teplotou, komplikacemi mohou být hepatitida, respirační insuficience a encefalitida (21, 25).

Cytomegalovirus

Cytomegalové CMV infekce představují nejvyšší riziko pro pacienty z následujících skupin: dosud nenarozené děti matek, které byly v kontaktu se CMV poprvé nebo u nich došlo k reaktivaci CMV během těhotenství, pacienti po transplantaci orgánů nebo pacienti na imunosupresivních léčích a pacienti s poruchami imunitního systému.

CMV je v populaci běžný, promořenost je vysoká, ale symptomaticky se projevuje jen vzácně. U imunokompetentních jedinců může vyvolat infekční mononukleózu. V lidském organismu po primární infekci opět perzistuje ve stadiu celoživotní latence. Světová promořenost v populaci kolísá v závislosti na socioekonomických podmínkách. V rozvojových zemích je veškeré obyvatelstvo starší pěti let již infikováno, ale ve vyspělých zemích je 10 až 50 % dospělých osob CMV negativních (26).

Cytomegalovirus je možno izolovat ze slin, krve, moči, spermatu, cervikálního sekretu, stolice, krve, mateřského mléka a postižených orgánů. V dětských kolektivech – jesle, mateřské školy – je promořenost CMV mezi dětmi vysoká. U adolescentů je rizikovým faktorem sexuální aktivita.

Infekce vyvolané CMV vznikají kongenitálně, postnatálně i během života. Liší se závažností – od asymptomatického průběhu bez následků přes manifestaci onemocnění s horečkou, hepatitidou, pneumonitidou a u novorozenců s těžkým postižením mozku, úmrtím plodu nebo i perinatálním úmrtím. CMV je nejčastější kongenitální virová infekce, kterou je postiženo asi jedno procento všech živě narozených dětí. Infekce může být získána kdykoli transplacentárně, během porodu nebo kontaktem s infikovanými sekrety či exkrety. Inkubační doba symptomatického onemocnění je zpravidla 20 až 60 dní (27).

Kongenitální infekce se manifestují velmi často jako bezpříznakové, nicméně zhruba v 90 % případů je prokázána přítomnost viru v moči nebo slinách – v období druhého až třetího týdne věku. Virus je často vylučován až několik let. Nejčastějším následkem je postižení sluchu na různých úrovních – od subklinického postižení sluchu až po úplnou hluchotu. Postižení sluchu může být jak jednostranné, tak bilaterální. Dalším příznakem je chorioretinitida s následným postižením vidění, obvykle manifestovaná ve školním věku (28).

Zjevné klinické známky kongenitální CMV infekce v době porodu má asi 15 % narozených dětí, infekce může postihnout kterýkoliv orgán, příznaky mohou být od mírných po velmi závažné, končící fulminantní diseminací resultující ve 20 % v perinatální mortalitu. Výčet příznaků jako jsou např. dystrofie, hypotrofie, prematurita, žloutenka, hepatosplenomegalie, letargie, hypotonie nebo hypertonie, pneumonitida, petechie, purpura, postižení CNS, postižení očí a sluchu, hemolýza, anémie, trombocytopenie, hepatitida, enteritida, nefritida svědčí o možnostech multiorgánového postižení (29).

Terapie novorozenců s klinickými příznaky CMV infekce po narození se zaměřuje na podání gancicloviru v dávce 8 až 12 mg/kg hmotnosti, dávka se rozděluje do dvou po 12 hodinách *i. v.* po dobu nejméně 6 týdnů, lze také aplikovat CMV specifický hyperimunní globulin.

V případech závažných diseminovaných forem je opět nutný pobyt na JIP nebo ARO novorozeneckých a infekčních klinik (30).

Prevence onemocnění je zásadním opatřením v rizikových případech a spočívá v dodržování standardních zásad hygieny. Pro transplantace je nutné vybírat přednostně séronegativní dárce. Profylaktické podávání gancicloviru, interferonu a imunoglobulinu je ve svých výsledcích nejednoznačné. Individuální přístup si vyžadují těhotné ženy s CMV infekcí. U primoinfekce se doporučuje přerušení těhotenství (31).

Závěr

Perinatální infekce jsou nákazy velmi závažné. Jejich typickým projevem je akutnost, závažný klinický stav s rizikem celoživotního postižení a jejich vysoká letalita. Možnost vzniku těchto onemocnění často unikne i zkušenému gynekologovi, porodníkovi či pediatrovi. Hlavním problémem je vysoká nezralost imunitního systému v tomto období a s tím související těžké průběhy onemocnění a postižení životně důležitých orgánů.

Terapie těchto stavů je velmi svízelná a i při dobře vedené diagnostice a léčbě nemusí být vždy úspěšná. Proto je důležitá především prevence těchto nákaz, a to nejen v období těhotenství. Jako efektivní prevenci je možné v těch případech, kde je k dispozici očkovací látka, navrhnout očkování. Další, stejně důležitá opatření jsou pravidelné sledování matek, jejich zdravotního stavu, jejich mikrobiologický a virologický screening a jejich imunologický stav. Důležité je též vedení a indikace typu porodu, bezchybná poporodní péče a péče o novorozence.

Literatura

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus: overview and clinical manifestations. *Semin. Dermatol.*, 1996; 15: 4–7.
2. Norberg P, Liljeqvist, Bergstrom S, Sammons S, Schmid DS, Loparev VN. Complete-genome phylogenetic approach to varicella zoster virus evolution: genetic divergence and evidence for recombination. *J. Virol.*, 2006; 80: 9569–9576.
3. Boštíková V, Boštík P, Chlábek R, Schmid DS, Salavec M, Smetana J, Šplího M. Molecular epidemiology of varicella zoster virus. *EMI*, 2010; 59: 21–24.
4. Bartošová D, Klapáčová L, Hálová J. Klinická manifestace herpesvirových onemocnění. *Čs. Pediatrie*, 1997; 9: 700–703.
5. Schleiss MR. 2003. Vertically transmitted herpesvirus infections. *Herpes*, 2003; 10: 4–11.
6. Schiffer JT, Corey L. New concepts in understanding genital herpes. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2009; 11: 457–464.
7. Widener RW, Whitley RH. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol.*, 2014; 123: 251–263.
8. Handsfield HH, Waldo AB, Brown ZA, Corey L, Drucker JL, Ebel CW, Leone PA, Stanberry LR, Whitley RJ. Neonatal herpes should be a reportable disease. *Sex Transm Dis.*, 2005; 32: 521–525.
9. Cherpes TL, Matthews DB, Marzak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol.*, 2012; 55: 938–944.
10. Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG*, 2011; 118: 187–192.
11. Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol*, 2012; 55: 938–944.
12. Sharma D, Spearman P. The impact of cesarean delivery on transmission of infectious agents to the neonate. *Clin Perinatol.*, 2008; 35: 407–420.
13. Bollen LJ, Whitehead SJ, Mock PA, Leelawiwat W, Asavapiriyant S, Chalermchockchareonkit A, Vanprapar N, Chotpitayasunondh T, McNicholl JM, Tappero JW, Shaffer N, Chuachoowong R. Maternal herpes simplex virus type 2 co-infection increases the risk of perinatal HIV transmission: possibility to further decrease transmission? *AIDS*, 2008; 22: 1169–1176.
14. Sauerbrei A, Wutzler P. Serological detection of type specific IgG to herpes simplex virus by novel ELISA based on recombinant and highly purified glycoprotein G. *Clin Lab.*, 2004; 50: 425–429.
15. James SH, Prichard MN. Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanisms of action and drug resistance. *Curr Opin Virol.*, 2014; 8: 54–61.
16. Kimberlin D. Herpes simplex viruses, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*, 2004; 5: 65A–76A.
17. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel Approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2009; 7: 559–568.
18. Barrett-Muir W, Scott FT, Aaby PJ, John P, Matondo QL, Chaudhry M, Siqueira A, Poulsen K, Yaminishi Y, Breuer J. Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. *J. Med. Virol.*, 2003; 70(Suppl 1): S42–47.
19. Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome. *Prenat. Diagn.* 2012; 32(6): 511–518.
20. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant Duchemin E, Frange P, Postaire M, Lortholary P, Lecuit M, Leruez Ville M. Varicella zoster virus and pregnancy. *Presse Med.*, 2014; 43: 665–675.
21. Gould D. Varicella zoster virus; chickenpox and shingles. *Nurs Stand.*, 2014; 28: 52–58.
22. Adler H, Lambert JS. Clinical focus: infections in pregnancy. *Hosp Pract.*, 2014; 42: 108–124.
23. Chin TL, MacGowan AP, Jacobson SK, Donati M. Viral infection in pregnancy, advice for healthcare workers. *J Hosp Infect.*, 2014; 87: 11–24.
24. Gnann JW Jr. VZV prevention through vaccination. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55(2): 560–570.
25. Pupco A, Bozzo P, Koren G. Herpes zoster during pregnancy. *Can Fam Physician*; 2011; 57: 1133.
26. Zamora MR. DNA viruses (CMV, EBV, and the herpesviruses). *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32: 454–470.
27. Griffiths P, Lumley S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 554–559.
28. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss, a review for hearing health professionals. *Trends Hear.* 2014; Jul 29; 18. Pii: 2331216514541361, doi: 10.1177/2331216514541361.
29. Wang Y, Smith KP. Safety of alternative antiviral agents for neonatal herpes simplex virus encephalitis and disseminated infection. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19: 72–82.
30. Nigro G. Maternal- fetal CMV infections from diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2009; 22: 169–174.
31. Einsele H, Mielke S, Grigoleit GU. Diagnosis and treatment of CMV. *Curr Opin Hematol.* 2014; 21: 470–475.
32. Dražan D. Očkování proti varicelle. *Pediatr praxi* 2006; 3: 130–3.

Článek doručen redakci: 10. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 13. 4. 2015

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.
 Univerzita obrany, Katedra epidemiologie
 Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
 vbostik@pmfhk.cz
