

## Лікування пацієнтів із герпетичною інфекцією за принципами доказової медицини

Г. Б. Матейко<sup>B-F</sup>, Т. В. Веприк<sup>\*A-E</sup>, Н. Б. Горбаль<sup>B-E</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

герпетична інфекція, лікування, доказова медицина.

Запорізький медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 3(120).  
С. 420-430

\*E-mail:  
vepryk.tv@gmail.com

Узагальнили сучасні підходи щодо лікування хворих на герпетичну інфекцію, що ґрунтуються на принципах доказової медицини. Основним завданням такого лікування є використання в щоденній медичній практиці технологій і лікарських препаратів, ефективність яких доведена під час фармакоепідеміологічних досліджень із застосуванням математичного оцінювання ймовірності успіху та ризику. Проаналізували ефективність різних терапевтичних підходів і науково обґрунтованих принципів лікування хворих на герпетичну інфекцію. Терапія цієї патології має бути достатньо активною, тривалою і включати кілька етапів. Важливо враховувати чутливість герпесвірусів до етіотропних засобів, особливості імунної відповіді пацієнта. Головне завдання такого лікування – зниження активної реплікації вірусу й максимальне зменшення ймовірності переміщення активних віріонів у регіонарні ганглії внаслідок застосування протівірусної терапії, зменшення інтоксикації, виключення додаткових антигенних навантажень. Для ефективного розв'язання поставлених завдань на першому етапі використовують протівірусний препарат ацикловір і його аналоги. На другому етапі лікування призначають пролонговане приймання ацикловіру в супресивних дозах – протягом 2–12 місяців залежно від тяжкості захворювання. Доцільність застосування імунотерапевтичних засобів, зокрема препаратів імуноглобулінів, рекомбінантних інтерферонів, індукторів інтерферону потребує продовження вивчення.

**Висновки.** Однією з важливих складових сучасного лікування хворих на герпетичну інфекцію є ациклічні аналоги нуклеозидів. Рандомізовані дослідження показали, що 3 протівірусні препарати (ацикловір, валацикловір і фамцикловір) є клінічно ефективними. Системні протівірусні препарати частково контролюють симптоми генітального герпесу при первинних і рецидивних епізодах, а також є ефективними у разі призначення як супресивної терапії. Враховуючи хронічний рецидивний характер цієї інфекції, їхні ускладнення та наслідки, можливе поєднане застосування замісної імунотерапії разом з етіотропними протівірусними препаратами.

### Key words:

herpes simplex virus infection, drug therapy, evidence-based medicine.

Zaporozhye medical journal  
2020; 22 (3), 420-430

## Treatment of patients with herpetic infection on the principles of evidence-based medicine

H. B. Mateiko, T. V. Vepryk, N. B. Horbal

The article summarizes modern approaches to the treatment of patients with herpetic infection based on the principles of evidence-based medicine. The use of technologies and drugs in daily medical practice with proved effectiveness is the main objective of such treatment. The effectiveness of various therapeutic approaches, scientifically based principles of the treatment for patients with this pathology has been analyzed. Combined therapy of herpetic infection should be active, long and include several stages. It is important to take into account the sensitivity of different types of herpes viruses to etiotropic agents and the patient's immune response. Reducing the active replication of the virus, minimizing the likelihood of active virions transmission to the regional ganglia through the use of antiviral therapy, reduction of toxicity, elimination of additional antigenic loads are the main objectives of this treatment. Antiviral drugs – acyclovir and its analogues are used at the first stage. Prolonged intake of acyclovir in suppressive doses within 2–12 months, depending on the disease severity is initiated at the second stage of the treatment. It is also advisable to use immunotherapeutic agents, in particular, preparations of immunoglobulins, recombinant interferons, interferon inducers, while their effectiveness requires further study in modern conditions.

**Conclusions.** Acyclic nucleoside analogues remain one of the important components of modern treatment for patients with herpetic infection. Randomized studies have shown that three antiviral drugs (acyclovir, valacyclovir and famciclovir) are clinically effective. Systemic antiviral drugs partially control the symptoms of genital herpes in primary and recurrent episodes, and are effective as suppressive therapy. Considering the chronic recurrent nature of this infection, its complications and consequences, the combined use of replacement immunotherapy with etiotropic antiviral drugs is possible.

### Ключевые слова:

герпетическая инфекция, лечение, доказательная медицина.

Запорожский медицинский журнал.  
2020. Т. 22, № 3(120).  
С. 420-430

## Лечение пациентов с герпетической инфекцией по принципам доказательной медицины

Г. Б. Матейко, Т. В. Веприк, Н. Б. Горбаль

Рассмотрены современные подходы к терапии больных с герпетической инфекцией на основе принципов доказательной медицины. Основная задача такого лечения – использование в ежедневной медицинской практике технологий и лекарственных препаратов, эффективность которых доказана в фармакоэпидемиологических исследованиях с применением математического оценивания вероятности успеха и риска. Проанализирована эффективность различных терапевтических подходов при герпетической инфекции, научно обоснованных принципов лечения больных с этой патологией. Комплексная терапия герпетической инфекции должна быть достаточно активной, длительной и включать несколько этапов. Важно

учитывать чувствительность различных видов герпесвирусов к этиотропным средствам, особенности иммунного ответа пациента. Главная задача такого лечения – снижение активной репликации вируса и максимальное уменьшение вероятности перемещения активных вирионов в регионарные ганглии за счет применения противовирусной терапии, уменьшение интоксикации, исключение дополнительных антигенных нагрузок. Для эффективного решения поставленных задач на первом этапе используют противовирусный препарат ацикловир и его аналоги. На втором этапе лечения переходят на пролонгированный прием ацикловира в супрессивных дозах (в течение 2–12 месяцев в зависимости от тяжести заболевания). Целесообразно также применение иммунотерапевтических средств, в частности препаратов иммуноглобулинов, рекомбинантных интерферонов, индукторов интерферона, хотя их эффективность на этом этапе требует изучения.

**Выводы.** Одна из важных составляющих современного лечения больных герпетической инфекцией – ациклические аналоги нуклеозидов. Рандомизированные исследования показали, что 3 противовирусных препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) клинически эффективны. Системные противовирусные препараты частично контролируют симптомы генитального герпеса при первичных и рецидивирующих эпизодах, а также эффективны при назначении в качестве супрессивной терапии. Учитывая хронический рецидивирующий характер этой инфекции, их осложнения и последствия, возможно комплексное применение заместительной иммунотерапии вместе с этиотропными противовирусными препаратами.

Використання в лікарській практиці нових клінічних протоколів – один із найважливіших шляхів впровадження принципів доказової медицини в Україні. 28 квітня 2017 р. набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який регламентує використання українськими лікарями клінічних настанов, що розроблені національними та/або фаховими медичними асоціаціями країн-членів Європейського Союзу, Сполучених Штатів Америки, Канади й Австралійського Союзу [1].

Клінічні протоколи на засадах доказової медицини – це передусім чіткий алгоритм дій для лікарів, що сприяє узгодженості надання медичної допомоги на всіх рівнях. Застосування нових клінічних протоколів дає можливість впроваджувати в медичну практику сучасні методи діагностики та лікування захворювань, ефективність яких доведена протягом численних контрольованих досліджень.

Аналізуючи міжнародні клінічні протоколи на засадах доказової медицини, з'ясували, що одне з важливих завдань для лікарів – оцінювання їхніх переваг, пріоритетних напрямків, значення раціональних підходів до лікування у вітчизняній медичній практиці. Водночас уніфіковані клінічні протоколи, що затверджені МОЗ України, не втрачають чинності та залишаються обов'язковими для виконання у випадках, коли заклад охорони здоров'я не затверджує нові клінічні протоколи або пацієнт не надав інформовану згоду [1,2].

Лікування хворих на герпетичну інфекцію (ГІ) є непростим завданням. Це пов'язано з цитопатичною дією герпесвірусів, їхнім імунодепресивним впливом, інтеграцією вірусного генома в геном клітин господаря, здатністю долати й уникати захисних реакцій організму людини, неспроможністю імунної системи хворого елімінувати вірус з організму [3].

## Мета роботи

Проаналізувати відомості доказової медицини, що висвітлені у клінічних настановах, рекомендованих до впровадження українськими лікарями відповідно до наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., щодо лікування хворих на ГІ, яка викликана вірусом простого герпесу 1 та 2 типу.

Класифікація захворювань, що викликані вірусом герпесу 1 і 2 типів, за МКХ 10 перегляду:

A60.0 – Аногенітальні герпесвірусні інфекції (герпес простий);

B00 – Герпесвірусні інфекції (герпес простий);

B00.1 – Герпесвірусний везикулярний дерматит;

Herpes simplex: facialis, labialis [4].

У статті, висвітлюючи принципи лікування найпоширеніших форм ГІ, використовуватимемо терміни оральний і генітальний герпес (ГГ), які вживають і в іноземних клінічних настановах.

Принципи лікування орального та генітального герпесів подібні. Більшість чинних рекомендацій і настанов висвітлює лікування саме генітальної форми ГІ. Розрізняють супрессивну й епізодичну терапію. Перша передбачає щоденне приймання противовірусних препаратів для запобігання рецидивів і виділення вірусу, друга, спрямована на лікування рецидивів, має бути розпочата негайно після встановлення діагнозу, особливо під час першого клінічного епізоду [5].

Актуальними є такі рекомендації (гайдлайни) щодо ведення пацієнтів із ГІ:

– рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом (Sexually transmitted diseases treatment guidelines), розробник – Centers for Disease Control and Prevention, 2015 р. [6].

– Червона книга 2018. Розділ 3: звіт з інфекційних хвороб. Простий герпес (Red Book 2018. Section 3: summary of infectious diseases. Herpes simplex). Розробник – American Academy of Pediatrics (Американська академія педіатрії), остання публікація у 2018 р. [7].

– рекомендації ВООЗ із лікування генітального герпесу (WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus), розробник – ВООЗ, опубліковано у 2016 р. [8].

– європейські рекомендації з лікування генітального герпесу (European guidelines for the management of genital herpes), розробник – International Union against Sexually Transmitted Infections, опубліковані у 2017 р. [9].

– національні рекомендації Об'єднаного Королівства щодо лікування аногенітального герпесу (UK national guideline for the management of anogenital herpes), розроблені British Association for Sexual Health and HIV, 2014 р. [10].

– ведення пацієнтів із генітальним герпесом під час вагітності (Management of genital herpes in pregnancy), розроблено British Association for Sexual Health and HIV; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014 р. [11].

– лікування вагітних із герпетичною інфекцією (Management of herpes in pregnancy), розробник –

**Таблиця 1.** Епізодичне лікування рецидивного герпесу в імунокомпетентних пацієнтів

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5
Ацикловір	800	2	5
Ацикловір	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Валацикловір	1000	1	5
Фамцикловір	125	2	5
Фамцикловір	1000	2	1
Фамцикловір	500, потім по 250	2	2

**Таблиця 2.** Рекомендовані схеми для епізодичної терапії пацієнтів із ВІЛ-інфекцією

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5–10
Валацикловір	1000	2	5–10
Фамцикловір	500	2	5–10

**Таблиця 3.** Схеми щоденної супресивної терапії для пацієнтів із ВІЛ-інфекцією

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/ду
Ацикловір	400–800	2–3
Валацикловір	500	2
Фамцикловір	500	2

American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2007 р., перезатверджено у 2019 р. [12].

– австралійські рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, на первинному етапі (Herpes: Australian STI Management guidelines for use in primary care), розробник – Australian Sexual Health Alliance, 2018 р. [13].

Рандомізовані дослідження показали, що 3 противірусні препарати є клінічно ефективними при ГГ: ацикловір, валацикловір і фамцикловір [14–16].

За допомогою системних противірусних препаратів вдається частково контролювати симптоми ГГ при первинних і рецидивних епізодах, вони також можуть бути ефективними у разі призначення як супресивної терапії. Однак ці препарати не впливають ані на латентний вірус, ані на ризик, частоту чи тяжкість рецидивів після скасування препарату. Валацикловір є валіновим ефіром ацикловіру і має посилену абсорбцію після перорального приймання. Фамцикловір також має високу пероральну біодоступність, швидко перетворюючись на пенцикловір після перорального приймання. Місцева терапія противірусними препаратами має мінімальний клінічний ефект і не рекомендована [6].

Розглянемо «Рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом», розроблені CDC (2015 р.). Усім імунокомпетентним пацієнтам з першим епізодом ГГ слід призначати пероральну противірусну терапію протягом 7–10 днів: ацикловір (400 мг 3 р/д або 200 мг 5 р/д), валацикловір (по 1 г 2 р/д) або фамцикловір (250 мг 3 р/д). Якщо симптоми зберігаються протягом більше ніж 10 днів, лікування можна продовжити. Противірусні препарати призначають також для зменшення частоти рецидивів

(супресивна терапія) або епізодично для поліпшення чи скорочення тривалості симптомів. Супресивна терапія знижує частоту рецидивів ГГ на 70–80 % у пацієнтів, які мають часті рецидиви. Безпека й ефективність зафіксовані серед пацієнтів, які отримували щоденну терапію ацикловіром протягом 6 років і валацикловіру або фамцикловіру протягом 1 року. Рекомендовано призначати перорально ацикловір у дозі 400 мг двічі на день або валацикловір 500 мг чи 1000 мг один раз на добу, або фамцикловір у дозі 250 мг двічі на добу (доза валацикловіру 500 мг на добу може бути менш ефективною у пацієнтів з дуже частими рецидивами –  $\geq 10$  епізодів на рік) [6].

Для ефективного епізодичного лікування рецидивного герпесу необхідно починати терапію протягом доби після початку ураження або за наявності продромальних симптомів (табл. 1).

Внутрішньовенну (в/в) терапію ацикловіром призначають пацієнтам із важкими формами ГГ чи ускладненнями, які потребують госпіталізації (дисемінована інфекція, пневмонія, гепатит тощо), або за наявності ураження ЦНС (менінгоенцефаліту). Рекомендована схема: ацикловір 5–10 мг/кг в/в кожні 8 годин упродовж 2–7 днів або до настання клінічного покращення, після цього призначають пероральну противірусну терапію для завершення курсу лікування (у середньому 10 днів). У випадку герпетичного енцефаліту тривалість внутрішньовенної терапії – 21 доба.

**Пацієнти з імунодефіцитом.** Супресивна або епізодична терапія пероральними противірусними препаратами є ефективною для зменшення клінічних проявів ГГ у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією (табл. 2,3).

Під час важких форм ГГ може виникнути необхідність розпочати в/в терапію ацикловіром у дозі 5–10 мг/кг кожні 8 годин.

**Резистентна до противірусної терапії ГГ.** Якщо ураження залишаються або повторюються в пацієнта, який отримує противірусне лікування, слід припустити наявність резистентності ВПГ та отримати вірусний ізолят для тесту на чутливість [17]. Усі стійкі до ацикловіру штами також стійкі до валацикловіру, а більшість із них стійкі й до фамцикловіру. Ефективним під час лікування ГГ, що стійкий до ацикловіру, здебільшого є фоскарнет (40–80 мг/кг в/в кожні 8 годин до досягнення клінічного ефекту) [18]. Внутрішньовенний цидофовір 5 мг/кг 1 раз на тиждень також може бути ефективним. Іміквімод є місцевою альтернативою, як і місцевий цидофовір у формі 1 % гелю. Ці місцеві препарати слід застосовувати 1 раз на день протягом 5 днів поспіль [19].

**Генітальний герпес у вагітних.** Ацикловір можна безпечно застосовувати для лікування жінок на всіх етапах вагітності, а також жінок, які годують грудьми. Хоча дані щодо впливу валацикловіру та фамцикловіру на плід обмежені, результати експериментальних досліджень на тваринах свідчать, що ці препарати також становлять низький ризик для вагітних. Ацикловір можна призначати перорально вагітним із ГГ під час першого епізоду або рецидиву, препарат слід вводити в/в вагітним із важкою формою інфекції. Супресивне лікування ацикловіром на пізніх термінах вагітності знижує частоту кесаревого розтину серед жінок, які мають рецидивний ГГ, зменшують частоту рецидивів, однак не запобігає передачі новонародженим [20,21].

Таблиця 5. Рекомендації з лікування захворювань, що викликані ВПГ

Назва препарату	Показання	Шлях введення	Вік	Дозування
<b>Ацикловір</b>  <b>Примітки:</b> – дозування ацикловіру в дітей для перорального приймання не має бути більшим за 80 мг/кг на добу (3200 мг добу); – дози ацикловіру, наведені у цій таблиці, ґрунтуються на клінічних випробуваннях і клінічному досвіді, можуть не бути ідентичними дозам, що затверджені FDA; – дозу необхідно зменшувати в пацієнтів із порушенням функції нирок	Неонатальний герпес	в/в	Від народження до 4 міс.	60 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 14–21 доба
	Герпетичний енцефаліт	в/в	Від 4 міс. до 12 років	Пероральна супресивна терапія після в/в лікування 300 мг/м <sup>2</sup> , 3 р/д до 6 місяців
	ГГ: перший епізод	п/о	≥12 р.	30–45 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 14–21 доба
	ГГ: рецидив	в/в	≥12 р.	1000–1200 мг/д, поділені на 3–5 доз, 7–10 діб. Доза для дітей: 40–80 мг/кг/добу, поділено на 3–4 дози (максимум 1 г/добу)
	Щоденна супресивна терапія рецидивного генітального та шкірного (очного) герпесу	п/о	≥12 р.	15 мг/кг/д, поділено на 3 дози, 5–7 діб
	Г в імунокомпрометованих осіб (локалізована, що прогресує або дисемінована)	в/в	Будь-який вік	1000 мг, поділені на 5 доз, 5 діб / 1600 мг, поділені на 2 дози, 5 діб / 2400 мг, поділені 3 дози, 2 доби
	Профілактика Г в імунокомпрометованих HSV-серопозитивних осіб	п/о	≥2 р.	800 мг/добу, поділені на 2 дози, протягом 12 місяців
<b>Валацикловір</b>  <b>Примітка:</b> – дозу треба зменшувати в пацієнтів із порушенням функції нирок	ГГ: перший епізод	п/о	Будь-який вік	30 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 7–14 діб 1000 мг/добу, поділені на 3–5 доз, 7–14 діб
	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	600–1000 мг/добу, поділені на 3–5 доз, протягом періоду ризику
	Щоденна супресивна терапія рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	15 мг/кг, поділені на 3 дози, протягом періоду ризику
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	2 г/добу, поділені на 2 дози, 10 діб (5–14 діб у ВІЛ-інфікованих пацієнтів) Діти <45 кг: 40 мг/кг/добу, поділені на 2 дози; ≥45 кг: 1 г кожні 12 годин, 7–10 діб
<b>Фамцикловір</b>  <b>Примітка:</b> немає достатньої кількості клінічних даних для визначення відповідної дози для застосування в дітей.	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	1 г/добу, поділені на 2 дози, 3 доби; ВІЛ-інфіковані пацієнти – 2 г/добу, 5–14 діб
	Щоденна супресивна терапія	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні пацієнти: 1000 мг 1 р/д протягом 1 року або оцінити рецидиви в анамнезі (наприклад, 500 мг, 1 р/д, у пацієнтів з ≤9 рецидивів/рік) ВІЛ-інфіковані пацієнти (кількість CD4 + Т-лімфоцитів ≥100 клітин/мм <sup>3</sup> ): 500 мг, щонайменше 2 р/д, 6 місяців
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	500 мг або 1 г, 1 р/д (нижча доза менш ефективна при частих рецидивах)
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	4 г/д, поділені на 2 приймання, 1 день
	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні: 2000 мг/добу, 2 приймання, 1 день (або інша схема, рекомендована CDC); ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг, поділені на 2 приймання, протягом 7 діб (рекомендаціями CDC і NIH передбачено діапазон 5–14 днів)
	Щоденна супресивна терапія	п/о	Дорослі, підлітки та діти	Імунокомпетентні: 500 мг/д, поділені на 2 приймання, протягом 1 року, потім оцінити рецидиви; ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг/д, поділені на 2 приймання, мінімум 1 рік; те саме дозування для дітей і підлітків, вік яких дає змогу отримувати доросле дозування
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні: 1500 мг 1 раз; ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг/д, поділені на 2 приймання, 7 діб (рекомендаціями CDC і NIH передбачено діапазон 5–10 діб)

Американським конгресом акушерів і гінекологів рекомендована така схема супресивної терапії вагітних із рецидивним ГГ: перорально ацикловір 400 мг тричі на добу або валацикловір 500 мг двічі на добу. Лікування рекомендовано починати на 36 тижні вагітності [12].

Аналізуючи рекомендації США, варто розглянути таке джерело, як «Red Book 2018. Section 3: summary of infectious diseases. Herpes simplex» («Червона книга: Звіт Комітету з інфекційних хвороб»), що містить актуальну інформацію для лікарів-педіатрів про інфекційні захворювання та щеплення. Кожні 3 роки її публікує Комітет з інфекційних хвороб (COID), наводячи підсумок поточних рекомендацій, що представляють політику Американської академії педіатрії (AAP) щодо інфекційних захворювань у дітей. Ці рекомендації є консенсусом на основі доступних даних доказової медицини членами COID спільно з представниками Центру контролю та профілактики захворювань (CDC), Управління продо-

вольства і медикаментів (FDA), Національного інституту охорони здоров'я, Національного бюро з програм вакцинації, Канадського педіатричного товариства, Американського торакального товариства, Товариства з дитячих інфекційних хвороб, Американської академії сімейних лікарів, Американської колегії акушерів і гінекологів, консультантів Червоної книги [7].

У 31 виданні «Червоної книги» (2018 р.) для лікування ГГ рекомендовано ацикловір, валацикловір і фамцикловір. Валацикловір затверджений FDA для лікування герпесу (herpes labialis) у дітей віком від 12 років. Для дітей, яким призначати тверду лікарську форму валацикловіру не можна, є інструкція з приготування рідкої композиції валацикловіру з 28-денним терміном зберігання. Фамцикловір може бути застосований для підлітків. Зауважимо, що зазвичай як підлітковий вік у регламентувальних документах FDA визначають проміжок від 12 до 18 років [22]. Дозування препаратів, що

**Таблиця 6.** Лікування першого епізоду ГГ у дорослих, підлітків, людей, які живуть з ВІЛ, пацієнтів із ослабленим імунітетом, при важких формах, а також вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	10
	200	5	10
Валацикловір	500	2	10
Фамцикловір	250	2	10

рекомендовані для лікування різних форм ГГ, наведено у таблиці 5.

**Неонатальний герпес.** Для лікування новонароджених із ГГ застосовують парентеральний ацикловір протягом 14 днів при локалізованій формі з ураженням шкіри, очей і слизової оболонки ротової порожнини (SEM-хвороба, від англ. skin, eye, mouth disease) та мінімум 21 добу при ураженні ЦНС або дисемінованому захворюванні. Усім немовлятам з ураженням ЦНС має бути виконана повторна люмбальна пункція наприкінці терапії для аналізу СМР на ДНК ВПГ методом ПЛР. Якщо результат ПЛР залишається позитивним наприкінці 21-денного курсу лікування, внутрішньовенний ацикловір слід вводити ще протягом тижня з повторним аналізом СМР на ДНК ВПГ. Якщо вона залишається позитивною – ще тиждень парентеральної терапії. Парентеральну протівірусну терапію не слід припиняти, поки результат ПЛР на ДНК ВПГ не буде негативним. Після ГГ у будь-якій формі (генералізованої, з ураженням ЦНС або SEM) новонародженим призначають перорально ацикловір протягом 6 місяців після завершення парентеральної терапії; дозу слід коригувати щомісяця, враховуючи зростання дитини. Абсолютні показники нейтрофілів слід оцінювати через 2 та 4 тижні після початку терапії ацикловіром, а потім щомісяця протягом періоду лікування. Валацикловір у призначенні понад 5 днів у дітей раннього віку не вивчали, тому препарат не слід застосовувати у цій віковій групі. Немовлятам з ураженням очей, що пов'язане із зараженням ВПГ, слід призначити місцево 1 % трифлуридин або 0,15 % ганцикловір, а також парентеральну протівірусну терапію. [7].

**Генітальний герпес.** Рекомендації щодо лікування первинного та рецидивного герпесу аналогічні рекомендаціям із лікування захворювань, що передаються статевим шляхом (Sexually transmitted diseases treatment guidelines), розробленим CDC у 2015 р. [6].

**Герпес шкіри та слизових оболонок.** Опубліковані обмежені дані щодо впливу ацикловіру на перебіг первинних або рецидивних негенітальних слизово-шкірних форм ГГ в імунокомпетентних пацієнтів. Терапевтична користь визначена в обмеженій кількості дітей із первинним гінгвістоматитом, які отримували пероральний ацикловір. Незначна терапевтична користь терапії пероральним ацикловіром встановлена в дорослих із рецидивним герпесом. Використовуючи під час лікування оролабільну форму, слід призначити дозу 80 мг/кг на день, поділену на 4 приймання протягом 5–7 днів, максимум 3200 мг/добу. Можливе призначення фамцикловіру або валацикловіру. Місцевий ацикловір малоефективний. Місцеве застосування препаратів пенцикловіру й докозанолу має лише

обмежену активність при лабіальному герпесі та не рекомендоване [7].

У контрольованому дослідженні невеликої кількості дорослих із рецидивним лабіальним герпесом (6 і більше епізодів на рік) супресивна терапія ацикловіром у дозі 400 мг двічі на добу була ефективною для зменшення частоти повторних епізодів. Хоча дослідження супресивної терапії у дітей не здійснювали, особам із частими рецидивами може бути корисна щоденна пероральна терапія ацикловіром. Повторне оцінювання виконують через 6 місяців до 1 року безперервної терапії; дозування супресивної терапії в дітей: 30 мг/кг на добу, поділені на 3 приймання, максимум 1000 мг/добу [7].

#### Інші форми герпетичної інфекції

**Ураження ЦНС.** Пацієнтам із герпетичним енцефалітом слід призначити внутрішньовенно ацикловір протягом 21 доби. Хворим на параліч Белла можливе призначення поєднання ацикловіру та преднізолону.

**Ураження очей.** Лікування уражень очей герпетичної етіології слід призначити разом з офтальмологом. Кілька місцевих препаратів, як-от 1 % трифлуридин і 0,1 % ганцикловір, ефективні під час лікування поверхневого кератиту. Місцеві кортикостероїди, які призначають без супутньої протівірусної терапії, протипоказані у разі припущення про наявність кон'юнктивіту, що спричинений ВПГ. Однак офтальмологи можуть вирішити використовувати кортикостероїди в поєднанні з протівірусними препаратами для лікування місцево-інвазивних інфекцій. Для дітей із рецидивними ураженнями очей пероральна супресивна терапія ацикловіром може бути корисною, її тривалість може становити кілька місяців чи навіть років [7].

Рекомендації ВООЗ із лікування ГГ (WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus), опубліковані у 2016 р., не містять принципових відмінностей від рекомендацій CDC. Дорослим і підліткам із першим клінічним епізодом ГГ рекомендовано призначити лікування. Ця рекомендація стосується також осіб, які живуть із ВІЛ, осіб з ослабленим імунітетом, хворих на важку форму, а також для вагітних (сильна рекомендація, середня якість доказів). Перевагу віддають стандартним дозам ацикловіру, оскільки вартість лікування валацикловіром або фамцикловіром більша, хоча клінічна користь від цих препаратів, імовірно, однакова. Вибір ліків може також залежати від комплаєнсу пацієнта (табл. 6) [8].

Враховуючи, що повторний візит пацієнта під час лікування може бути неможливим, а симптоми першого клінічного епізоду можуть бути тривалими, терапію здійснюють протягом 10 днів; за рекомендаціями CDC, можлива також тривалість 7 днів.

Для ефективної епізодичної терапії рецидивів ГГ рекомендовано призначити лікування протягом перших 24 годин після появи симптомів або під час продромальної фази (табл. 7,8). Ця рекомендація стосується дорослих, підлітків, осіб, які живуть із ВІЛ, хворих з ослабленим імунітетом, вагітних. Перевага належить ацикловіру.

Дорослим і підліткам із періодичними клінічними епізодами ГГ, які є частими, важкими або викликають дистрес, рекомендована супресивна терапія, перевага належить ацикловіру (табл. 9, 10).

Особи, які мають часті рецидиви (наприклад, 4–6 разів на рік і більше), важкі симптоми або епізоди, що спричиняють дистрес, найімовірніше оберуть супресив-

ну терапію, а не епізодичну. Для визначення частоти чи тяжкості епізоди можна відстежувати протягом перших кількох місяців [8].

Європейськими настановами лікування генітального герпесу (European guidelines for the management of genital herpes, 2017), як і попередніми, при першому клінічному епізоді ГГ рекомендовано якнайшвидше призначити терапію. Пацієнтам, які звернулися протягом 5 днів після початку епізоду, або якщо в них продовжують формуватися нові елементи ураження, слід призначити один із пероральних протівірусних препаратів: ацикловір, валацикловір або фамцикловір, – що є ефективними для зменшення тяжкості та тривалості епізоду (Ib, A). Місцеве застосування препаратів не рекомендоване, адже воно менш ефективне, ніж пероральне, спричиняє формування резистентності (IV, C). Єдине показання до застосування внутрішньовенної терапії – неспроможність пацієнта ковтнути препарат або блювання. Тривалість приймання препаратів – 5–10 днів [9] (табл. 11).

Лікар обирає схему, враховуючи витрати на терапію та комплаєнс пацієнта. У частини пацієнтів епізоди тривають понад 5 днів. Якщо призначено п'ятиденну терапію, пацієнта треба оглянути для виявлення нових уражень, системних симптомів або ускладнень захворювання, що потребуватиме продовження терапії.

Європейські рекомендації також включають, на відміну від попередніх, підтримувальні заходи: ванни з фізіологічним розчином (що може полегшити стан жінок із вираженою дизурією) та використання відповідного знеболення. Місцево можна застосовувати лідокаїн у формі гелю чи мазі. Бензокаїн не рекомендований у зв'язку з можливою сенсibiliзацією (IV, C).

При рецидивному ГГ можливі такі стратегії ведення пацієнтів: тільки підтримувальна терапія, епізодична протівірусна терапія та супресивна протівірусна терапія. Оптимальна стратегія ведення пацієнта може змінюватися з часом залежно від частоти рецидивів, вираженості симптомів і статевих зв'язків. Для більшості пацієнтів достатніми будуть тільки місцеві заходи, як-от ванни з фізіологічним розчином або місцеве застосування вазеліну.

Пероральний ацикловір, валацикловір і фамцикловір ефективні для зниження тривалості та тяжкості епізодів рецидивного ГГ (Ib, A). Найкраще починати лікування протягом 24 годин від появи симптомів. Для цього пацієнту слід рекомендувати постійно носити з собою невелику кількість препарату. Передусім слід спробувати терапію з короткими курсами, можливе також призначення альтернативних триваліших курсів (табл. 12).

Частота рецидивів, коли варто починати супресивну терапію, є суб'єктивним питанням, для розв'язання якого слід врахувати частоту рецидивів, вплив хвороби на пацієнта й необхідність контролювати ризик передачі вірусу, витрати на лікування і незручності від приймання препаратів. У всіх пацієнтів є велика ймовірність істотного зниження частоти рецидивів при супресивній протівірусній терапії. Однак у більшості пацієнтів, які отримують таке лікування, все ж спостерігатимуть рецидиви. Найбільш вивченим препаратом для супресивної протівірусної терапії є ацикловір (Ib, A). При тривалому застосуванні немає накопичувальної токсичності та

**Таблиця 7.** Дозування препаратів для дорослих, підлітків і вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5
	800	2	5
	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	250	2	10

**Таблиця 8.** Дозування для осіб, які живуть з ВІЛ, і людей з імунодефіцитом

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, доби
Ацикловір	400	3	5
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	500	2	10

**Таблиця 9.** Дозування препаратів для дорослих, підлітків і вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д
Ацикловір	400	2
Валацикловір	500	1
Фамцикловір	250	2

**Таблиця 10.** Дозування для осіб, які живуть із ВІЛ, і осіб з імунодефіцитом:

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д
Ацикловір	400	3
Валацикловір	500	2
Фамцикловір	500	2

**Таблиця 11.** Лікування першого клінічного епізоду генітального герпесу

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, доби
Ацикловір	400	3	5–10
	200	5	5–10
Валацикловір	500	2	5–10
Фамцикловір	250	3	5–10

ураження органів. Коригування дози потрібне лише у разі важких захворювань нирок. Регулярний контроль загального аналізу крові у пацієнтів, які добре почувуються, не рекомендований. Може бути доцільним регулярне оцінювання необхідності продовження терапії, оскільки обставини пацієнта можуть суттєво змінитися. Однак навіть після тривалих періодів супресивної терапії багато пацієнтів не відзначають істотну зміну частоти або тяжкості захворювання після припинення та повторного оцінювання. Оптимальна загальна добова доза для супресивного лікування ацикловіром становить 800 мг, приймання 200 мг 4 рази на добу незначно ефективніше за приймання 400 мг двічі на добу. Для пацієнтів, які мають менше ніж 10 рецидивів на рік, валацикловір у дозі 500 мг 1 раз на добу буде досить ефективним; пацієнтам із кількістю рецидивів понад 10 слід призначити валацикловір у дозі 250 мг 2 р/д або 1 г 1 р/д. Не зафіксували клінічно значущі відмінності між

Таблиця 12. Лікування епізоду рецидивного генітального герпесу

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
<b>Короткі курси терапії</b>			
Ацикловір	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	1000	2	1
<b>Альтернативні курси терапії</b>			
Ацикловір	400	3	3–5
	200	5	5
Валацикловір	500	2	5
Фамцикловір	125	2	5

Таблиця 13. Короткі курси супресивної терапії

Препарат	Доза, мг	Кратність прийому, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	2	5
Валацикловір	500 або 1000 (залежно від кількості рецидивів)	2	5
<b>Пацієнтам, у яких погано досягається контроль</b>			
Ацикловір	400	3	5
	200	4	5
Валацикловір	250	2	5
Валацикловір	500	2	5

супресивною терапією валацикловіром (500 мг на день) і фамцикловіром (250 мг двічі на день) (IV, C). У пацієнтів із недостатньою клінічною реакцією добова доза супресивного валацикловіру або фамцикловіру може бути подвоєна (IV, C). Не слід здійснювати регулярний моніторинг загального аналізу крові під час лікування стандартними дозами. Рішення продовжувати супресивну терапію слід переглядати щонайменше 1 раз на рік.

Короткі курси супресивної терапії для запобігання появі клінічних симптомів можуть бути корисними для деяких пацієнтів (наприклад, під час свят, іспитів тощо). Повний супресивний ефект зазвичай отримують лише через 5 днів після лікування [9].

**Ведення імунокпрометованих та ВІЛ-позитивних пацієнтів із П.** У тексті рекомендацій наголошено, що немає контрольованих випробувань щодо тривалості та доз лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із першим епізодом ГГ. Деякі клініцисти рекомендують 10-денний курс лікування дозами, що удвічі перевищують стандартні дози противірусних препаратів (IV, C). Однак при ВІЛ-інфекції це не завжди потрібно, особливо при нормальній кількості клітин CD4. У пацієнтів з імуносупресією при ВІЛ-інфекції слід розглянути подвійну стандартну дозу противірусного препарату, а якщо продовжують формуватися нові ураження на 3–5 добу, слід розглянути доцільність призначення вищої дози. Терапію слід розпочинати якнайшвидше. Якщо нові ураження все ще утворюються через 3–5 днів, слід, якщо можливо, провести тести на чутливість до препарату. Дозу препарату також слід збільшити.

Рекомендовані початкові дози для всіх ВІЛ-позитивних пацієнтів:

- Ацикловір 400 мг 5 разів на день протягом 7–10 днів (IV, C);
- Валацикловір 500–1000 мг двічі на день, протягом 10 днів (IV, C)

– Фамцикловір 250–500 мг тричі на день, протягом 10 днів (IV, C).

Лікування потрібно проводити принаймні 10 днів або доти, поки всі елементи висипу не будуть повторно епітеліалізовані – це часто перевищує звичайну 10-денну тривалість лікування, яку призначають ВІЛ-негативним пацієнтам. У разі тяжкої форми призначають внутрішньовенно ацикловір у дозі 5–10 мг/кг маси тіла кожні 8 год протягом 2–7 днів або до клінічного покращення, після чого призначають пероральну противірусну терапію, загальна тривалість лікування – мінімум 10 днів (IV, C) [9].

Оптимізація контролю реплікації ВІЛ за допомогою комбінованої антиретровірусної терапії має принципове значення для лікування рецидивного ГГ. Високоактивна антиретровірусна терапія (HAART) зменшує частоту рецидивів, але має менш виражений ефект на безсимптомне виділення вірусу. Специфічні противірусні препарати можна використовувати і для епізодичного, і для супресивного лікування.

**Епізодична терапія.** П'ять днів терапії будуть достатніми для більшості пацієнтів. Коротші курси терапії можуть бути ефективними в пацієнтів із кількістю CD4 клітин >500 клітин/мм<sup>3</sup>, хоча лише одне дослідження з фамцикловіром повідомило про цей ефект (1b, B). Стандартних доз противірусних препаратів має бути достатньо, якщо немає ознак імуносупресії (1b, A). У пацієнтів із захворюванням, що прогресує, може бути необхідним подвоєння стандартної дози та продовження терапії понад 5 днів (1b, B).

**Супресивна противірусна терапія** є менш ефективною для осіб із ВІЛ, ніж у ВІЛ-негативних. Для щоденного супресивного лікування рекомендований ацикловір (400 мг перорально 2–3 рази на день) або валацикловір (500 мг перорально двічі на день). Валацикловір є ефективнішим, якщо його призначають двічі на день (500 мг), порівняно з дозуванням 1 раз на добу (1000 мг). Якщо ці варіанти недостатньо контролюють захворювання, то першим варіантом має бути подвоєння дози. Якщо контроль усе ще не досягнутий, можна спробувати 500 мг фамцикловіру перорально двічі на день (1a, B) [9].

**Лікування вагітних із генітальним герпесом.** Жоден із противірусних препаратів не ліцензований до застосування протягом вагітності, але під час приймання ацикловіру не виявили вплив на перебіг вагітності або побічні ефекти для плода/новонародженого, крім транзиторної нейтропенії. Відомості про безпеку для ацикловіру можуть бути екстрапольовані на валацикловір, оскільки це ефір валіну. Фамцикловір застосовувати не треба [23,24].

**Лікування вагітних із першим епізодом ГГ.** У випадку інфікування в першому та другому триместрах лікування жінки має відповідати її клінічному стану і передбачає призначення перорального або внутрішньовенного ацикловіру в стандартних дозах – 400 мг тричі на добу, зазвичай 5 днів (IV, C). Після цього призначають щоденну супресивну терапію ацикловіром 400 мг тричі на день із 36 тижнів вагітності, що може запобігти появі герпетичних уражень, а отже і необхідності кесаревого розтину (1b, B). При інфікуванні в третьому триместрі (IV, C) слід призначати кесарів розтин усім жінкам, особливо тим, у кого розвиваються симптоми за 6 тижнів до поло-

гів, оскільки є дуже високий ризик вірусовиділення під час пологів (Ib, B). Призначають ацикловір у стандартних дозах, зазвичай на 5 днів. Після цього слід призначити щоденну супресивну терапію ацикловіром у дозі 400 мг тричі на день до пологів. Якщо все-таки відбуваються вагінальні пологи, слід уникати тривалого безводного періоду та інвазивних процедур. Слід розглянути необхідність внутрішньовенного введення ацикловіру матері під час пологів та згодом дитині.

**Лікування вагітних із рецидивним ГГ.** Жінки із рецидивним ГГ повинні бути поінформовані, що ризик виникнення герпесу в новонароджених низький.

Симптоматичні рецидиви ГГ протягом третього триместру будуть короткими; вагінальне розродження доцільне, якщо немає герпетичних висипань на момент початку пологів. Жінкам з анамнезом рецидивного ГГ, які обрали б кесарів розтин за наявності герпетичних уражень на початку пологів, рекомендоване щоденне приймання супресивних доз ацикловіру (400 мг тричі на день) із 36 тижнів вагітності. Така тактика може запобігти появі герпетичних уражень, а отже і необхідності кесаревого розтину (Ia, A) [25].

Якщо на момент пологів відсутні герпетичні висипання, то для кесаревого розтину показань немає. Виділення вірусу, ПЛР на пізніх термінах вагітності для прогнозування вірусовиділення під час пологів не призначають.

**Лікування рецидивного ВПГ у першому та другому триместрах вагітності.** Хоча безпека ацикловіру в першому та другому триместрі вагітності встановлена не повністю, препарат широко застосовують у випадку інфікування, але не при рецидивній інфекції. Постійна або епізодична терапія не рекомендована на ранніх термінах вагітності. Іноді при важких та ускладнених випадках захворювання доводиться призначати цей препарат у мінімально ефективному дозуванні.

**ВІЛ-інфікованим жінкам із рецидивною ГГ** слід пропонувати щоденно супресивні дози ацикловіру (400 мг тричі на день), починаючи з 32 тижнів вагітності, щоб зменшити ризик передачі ВІЛ-інфекції, особливо в жінок, в яких планують вагінальне розродження. Початок терапії на раніших термінах вагітності можливий, враховуючи збільшення можливості передчасних пологів (IV, C). Нині немає доказів, які б рекомендували щоденне супресивне лікування для ВІЛ-інфікованих жінок, серопозитивних до ВПГ 1 або 2, але без анамнезу ГГ.

**Лікування жінок із герпетичним ураженням статевих органів на початку пологів.** Кесарів розтин призначають жінкам із рецидивним ГГ на початку пологів, але ризик виникнення неонатального герпесу після вагінальних пологів невеликий, і його слід встановлювати на тлі ризиків кесаревого розтину. Результати дослідження, що здійснене в Нідерландах, демонструють, що консервативний підхід, який дає змогу виконати вагінальне розродження за наявності повторного аногенітального ураження, не був пов'язаний зі збільшенням кількості випадків герпесу новонароджених (III, B) [26].

**Ведення дітей, які народжені матерями з першим епізодом ГГ на момент початку пологів.** Для раннього виявлення інфікованих дітей слід виконувати ПЛР для визначення ДНК ВПГ у сечі, калі, матеріалі з ротоглотки, очей і шкіри. Необхідно обговорити потенційні переваги

та ризики від приймання внутрішньовенного ацикловіру, не чекаючи результатів цих аналізів. Якщо лікування ацикловіром не розпочато, слід ретельно стежити за появою у новонародженого млявості, лихоманки, зниженого апетиту або висипань.

**Діти, які народжені матерями з рецидивом ГГ на момент початку пологів.** Хоча деякі клініцисти вважають, що взяття зразків для ПЛР на ВПГ через 24–48 год після пологів може допомогти в ранньому виявленні інфекції, немає відомостей, які це підтверджують. Однак медичним працівникам і батькам слід порадити враховувати можливість інфікування ВПГ під час диференційної діагностики, якщо у дитини виникнуть ознаки інфекції або ураження шкіри, очей або слизової оболонки, особливо в перші 2 тижні життя [9].

Розроблені British Association for Sexual Health and HIV у 2014 р. «Національні рекомендації Об'єднаного Королівства щодо лікування аногенітального герпесу» (UK national guideline for the management of anogenital herpes) та «Ведення пацієнтів з генітальним герпесом під час вагітності» (Management of genital herpes in pregnancy) майже не містять відмінностей від Європейських настанов лікування ГГ [10,11].

Австралійські рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом на первинному етапі (Herpes: Australian STI Management guidelines for use in primary care, 2018 р.), для лікування першого епізоду ГГ передбачають приймання валацикловіру протягом 5–10 днів, ацикловір запропоновано як альтернативний препарат. Для епізодичної терапії рекомендований валацикловір протягом 3 днів, альтернативою йому є фамцикловір. Супресивну терапію призначають на 6 місяців, рекомендовані валацикловір або фамцикловір. Пацієнтам з дуже частими рецидивами або імуносупресією можуть знадобитися вищі дози препаратів. Також рекомендоване знеболення (лідокаїн місцево), антипіретики, сольові ванни [13].

Варто також згадати про результати систематичних оглядів, що виконані протягом останніх років, щодо лікування ГГ. У Кокранівському огляді 2014 р. порівняли ефективність і безпеку 3 пероральних противірусних препаратів (ацикловіру, фамцикловіру і валацикловіру), які були призначені для запобігання рецидивам генітального герпесу в невагітних жінок. Зробили висновок про низьку якість доказів того, що супресивна противірусна терапія ацикловіром, валацикловіром або фамцикловіром пацієнтів, які мають щонайменше 4 рецидиви генітального герпесу на рік, зменшує кількість осіб із принаймні одним рецидивом порівняно з плацебо. Метааналіз не показав переваги одного з препаратів. Доза, яку використовують у проаналізованих дослідженнях, становила від 400 мг до 800 мг на добу для ацикловіру, від 250 мг до 1000 мг на добу для валацикловіру, від 125 мг до 750 мг на добу для фамцикловіру. Не було чітких доказів залежності дози й ефекту для будь-якого препарату. Тривалість супресивного лікування становила від 2 до 12 місяців [27].

Кокранівський огляд 2016 року стосувався ефективності лікування першого епізоду ГГ ацикловіром. Дані свідчать, що пероральний і внутрішньовенний ацикловір може бути ефективним для зменшення кількості симптомів у пацієнтів із першим епізодом ГГ. Пероральний



валацикловір показав аналогічний до ацикловіру вплив на тривалість симптомів. Не було жодних доказів, що будь-яке лікування скорочувало час між епізодами в осіб із ГГ. Є докази, що оцінюють як докази низької якості, але це частково пояснюється поганою звітністю про здійснені дослідження, більшість яких тривала з 1980-х років, і спосіб повідомлень про дослідження того часу не дає змогу адекватно оцінити якість досліджень. Нині немає доказів, що місцевий ацикловір зменшує симптоми. Немає також відомостей про те, що місцеві методи лікування циклолоном кремем, кремем карбеносолону натрію, аденозинарабінозидом, ідоксуридином порівняно з плацебо зменшували тривалість симптомів в осіб із першим епізодом герпесу [28].

Отже, проаналізувавши міжнародні настанови, рекомендовані до впровадження українськими лікарями, можна визначити принципи лікування ГГ:

- при первинному епізоді ГГ необхідно призначити протівірусну терапію одним із 3 аналогів нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір), вибір препарату залежатиме від фінансових можливостей і комплаєнсу пацієнта;

- тривалість терапії в середньому становить від 5 до 10 діб;

- пацієнти з ВІЛ-інфекцією потребуватимуть збільшення дозування препаратів порівняно зі стандартними схемами за наявності імуносупресії;

- у разі рецидивного герпесу пацієнтам слід запропонувати епізодичну та супресивну терапію;

- для лікування епізодів рецидивного герпесу валацикловіром варто обирати дозування, враховуючи кількість рецидивів;

- немає доказів, що місцевий ацикловір зменшує симптоми;

- ВІЛ-інфікованим жінкам із ГГ, що рецидивує, слід пропонувати щоденно супресивні дози ацикловіру (400 мг тричі на день), починаючи з 32 тижнів вагітності;

- найбільш вивчений препарат для лікування вагітних і дітей – ацикловір;

- жінкам з анамнезом рецидивного ГГ для запобігання виникненню герпетичних висипань на момент пологів можна рекомендувати супресивну терапію з 36 тижня вагітності (при ВІЛ-інфекції – з 32 тижня);

- якщо на момент пологів відсутні герпетичні висипання, то для кесаревого розтину показань немає;

- найбільш вивченим препаратом для супресивної протівірусної терапії є ацикловір (Ib, A). При тривалому застосуванні немає накопичувальної токсичності та ураження органів. Коригування дози потрібне лише в разі наявності важких захворювань нирок;

- для пацієнтів, які мають <10 рецидивів на рік, валацикловір у дозі 500 мг 1 раз на добу буде достатньо ефективним; хворим, які мають понад 10 рецидивів, слід призначити валацикловір у дозі 250 мг 2 р/д або 1 г 1 р/д.

Аналіз сучасної фахової літератури показав, що протягом останніх 10 років майже не здійснювали дослідження ефективності інтерферонотерапії при герпесвірусних інфекціях. У роботі K. R. Wilhelmus (2015) показано ефективність застосування інтерферону у формі очних крапель при герпетичному ураженні рогівки. Комплексне використання інтерферону та протівірусного препарату може бути ефективнішим,

ніж протівірусний препарат. Якість доказів є помірною та низькою [29].

Індуктори інтерферонів також мають дуже обмежену доказову базу при ГГ, незважаючи на широке застосування в клінічній практиці в пострадянських країнах. Більшість інтерферогенів, що наявні на фармацевтичному ринку, не проходили необхідних досліджень, які відповідали б вимогам доказової медицини. Шперлінг І. О. і співавт. вивчили ефективність кількох індукторів інтерферону в жінок із рецидивним ГГ як додаткового лікування до ацикловіру. Доведено активацію продукції прозапальних цитокинів, альфа-інтерферонів, фактора некрозу пухлини-альфа і гамма-інтерферону, що супроводжувалося позитивним клінічним ефектом [30].

У дослідженні, яке здійснене В. С. Копчею та співавт. (2018), показано: додаткове застосування індукторів синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів й активаторів системи природних кілерів у комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у жінок із групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності. Результати свідчать про значущу імунорегувальну дію апробованого імунотропного препарату та дієву профілактику вроджених інфекцій на етапі планування вагітності в жінок, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації названих хронічних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода [31].

Незважаючи на збільшення кількості клінічних повідомлень про позитивний ефект внутрішньовенних імуноглобулінів, які є замісною терапією у хворих із гуморальним імунodefіцитом, що підтримують ауто-толерантність, гальмують аутоімунні захворювання завдяки наявності антиідіотипових антитіл, ефективність їхнього застосування з позицій доказової медицини не доведено [32–35].

Раннє призначення імунотерапії, що здатна скоротити необхідний термін використання протівірусних засобів, не передбачене чинними рекомендаціями.

## Висновки

1. Підсумовуючи відомості фахової літератури, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, необхідно наголосити, що лікування ГГ має бути достатньо активним і тривалим. Потрібно враховувати чутливість різних видів герпесвірусів до етіотропних засобів, особливості імунної відповіді пацієнта.

2. Важливою складовою сучасного лікування хворих на герпетичну інфекцію залишаються ациклічні аналоги нуклеозидів. Рандомізовані дослідження показали, що 3 протівірусні препарати (ацикловір, валацикловір і фамцикловір) – клінічно ефективні. Системні протівірусні препарати частково контролюють симптоми генітального герпесу при первинних і рецидивних епізодах, а також є ефективними у разі призначення як супресивної терапії.

3. Враховуючи хронічний рецидивний характер цих інфекцій, їхні ускладнення та наслідки, можливе поєднане застосування замісної імунотерапії разом з етіотропними протівірусними препаратами, хоча нині доказова база щодо застосування імуноглобулінів при ГГ

є недостатньою. Кінцевою метою лікування має бути не тільки пригнічення репродукції вірусу, але і встановлення необхідного контролю над патогеном із боку імунної системи хворого.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

#### Відомості про авторів:

Матейко Г. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Веприк Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Горбаль Н. Б., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

#### Information about authors:

Mateiko H. B., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Veprik T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Horbal N. B., MD, Assistant of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Матейко Г. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Веприк Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Горбаль Н. Б., ассистент каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

#### Список літератури

- [1] Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 : наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17>
- [2] Як впроваджувати нові клінічні протоколи: інструкція для лікарів 1/4. МОЗ України. 2017. URL : <http://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-vprovadzhuvaty-novi-klinichni-protokoli-instrukcija-dlja-likariv>
- [3] Дуда О. К., Краснов М. І., Козько В. М. Герпетична та герпесвірусна інфекція. Київ : НМАПО, 2015. 96 с.
- [4] Інфекційні хвороби : підручник / за ред. О. А. Голубовської. К. : ВСВ «Медицина», 2012. 728 с.
- [5] Sen P., Barton S. E. Genital herpes and its management. *BMJ*. 2007. Vol. 334. Issue 7602. P. 1048-1052. <https://doi.org/10.1136/bmj.39189.504306.55>
- [6] Genital HSV Infections. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2015. URL : <https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>
- [7] Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases / eds. : D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long. 31st ed. Itasca : American Academy of Pediatrics. 2018. 1213 p.
- [8] WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: WHO Press. 2016. 48 p. URL : <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>
- [9] 2017 European guidelines for the management of genital herpes / R. Patel et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2017. Vol. 28. Issue 14. P. 1366-1379. <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
- [10] 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes / R. Patel et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2015. Vol. 26. Issue 11. P. 763-776. <https://doi.org/10.1177/0956462415580512>
- [11] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Genital Herpes in Pregnancy. RCOG. 17 October 2014. URL : <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/genital-herpes/>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 82: Management of Herpes in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2007. Vol. 109. Issue 6. P. 1489-1498. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000263902.31953.3e>
- [13] Herpes. Australasian Sexual Health Alliance. 29 March 2018. URL : <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/herpes>
- [14] Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / F. Y. Aoki et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2006. Vol. 42. Issue 1. P. 8-13. <https://doi.org/10.1086/498521>
- [15] Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group / N. J. Bodsworth et al. *Genitourinary medicine*. 1997. Vol. 73. Issue 2. P. 110-116. <https://doi.org/10.1136/sti.73.2.110>
- [16] Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group / K. H. Fife et al. *Sexually transmitted diseases*. 1997. Vol. 24. Issue 8. P. 481-486. <https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007>
- [17] Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics / M. Reyes et al. *Archives of internal medicine*. 2003. Vol. 163. Issue 1. P. 76-80. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.76>
- [18] A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group / S. Safran et al. *The New England Journal of Medicine*. 1991. Vol. 325. Issue 8. P. 551-555. <https://doi.org/10.1056/NEJM19910823250805>
- [19] Perkins N., Nisbet M., Thomas M. Topical imiquimod treatment of acyclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sexually transmitted infections*. 2011. Vol. 87. Issue 4. P. 292-295. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047431>
- [20] Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery / L. L. Scott et al. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2002. Vol. 10. Issue 2. P. 71-77. <https://doi.org/10.1155/S1064744902000054>
- [21] Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series / S. G. Pinninti et al. *The Journal of pediatrics*. 2012. Vol. 161. Issue 1. P. 134-138.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.053>
- [22] Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 / J. D. Momper et al. *JAMA pediatrics*. 2013. Vol. 167. Issue 10. P. 926-932. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
- [23] Acyclovir and Valaciclovir Pregnancy Registries. GSK Pregnancy Registries. URL : <http://pregnancyregistry.gsk.com/acyclovir.html>
- [24] Valaciclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women / W. W. Andrews et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006. Vol. 194. Issue 3. P. 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.051>
- [25] Hollier L. M., Wendel G. D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. Issue 1. P. CD004946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2>
- [26] Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006–2011 / S. Hemelaar, J. Poeran, E. Steegers, W. van der Meijden. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014. Vol. 28. Issue 8. P. 905-909. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.937691>
- [27] Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients / L. Le Cleach et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 8. P. CD009036. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009036.pub2>
- [28] Interventions for men and women with their first episode of genital herpes / R. Heslop, H. Roberts, D. Flower, V. Jordan. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 8. P. CD010684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2>
- [29] Wilhelmus K. R. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Issue 1. P. CD002898. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
- [30] Шперлинг И. А., Венгеровский А. И., Шперлинг Н. В. Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокинных нарушений при рецидивирующем генитальном герпесе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010. Т. 73. № 8. С. 39-42. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-8-39-42>
- [31] Копча В. С., Ліпковська І. В., Шпікула Н. Г. Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю. *Запорозь-*

- ский медицинский журнал. 2018. Т. 20. № 4. С. 529-537. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135804>
- [32] Moulton L., Lortholary O. Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clinical Microbiology and Infection*. 2003. Vol. 9. Issue 5. P. 333-338. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00694.x>
- [33] Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists / K. B. Laupland et al. *Journal of Critical Care*. 2004. Vol. 19. Issue 2. P. 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.04.001>
- [34] Ferrara G., Zumla A., Maeurer M. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. *The American Journal of Medicine*. 2012. Vol. 125. Issue 10. P. 1036.e1-1036.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.023>
- [35] Веприк Т. В. Ефективність імуноглобулінотерапії у лікуванні ВІЛ-інфікованих з активними формами герпетичної інфекції. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 20. № 2. С. 29-31.
- ## References
- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2016, December 29). *Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751 [On Changes to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 28, 2012 No. 751 (No. 1422)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17>
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2017, December 19). *Yak vprovadzhuvaty novi klinichni protokoly: instruktsiia dlia likariv 1/4 [How to implement new clinical protocols: instructions for doctors 1/4]*. MOZ Ukrainy. <http://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-vprovadzhuvaty-novi-klinichni-protokoli-instrukcija-dlja-likariv>
- [3] Duda, O. K., Krasnov, M. I., & Kozlov, V. M. (2015). *Herpetychna ta herpesvirusna infektsiia [Herpetic and herpesvirus infection]*. NMAPO. [in Ukrainian].
- [4] Holubovska, O. A. (Ed.). (2012). *Infektsiini khvoroby [Infectious diseases]*. VSV "Medytsyna". [in Ukrainian].
- [5] Sen, P., & Barton, S. E. (2007). Genital herpes and its management. *BMJ*, 334(7602), 1048-1052. <https://doi.org/10.1136/bmj.39189.504306.55>
- [6] *Genital HSV Infections*. (2015) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>
- [7] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.). (2018). *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases* (31st ed.). American Academy of Pediatrics.
- [8] World Health Organization. (2016). *WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus*. WHO Press. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>
- [9] Patel, R., Kennedy, O. J., Clarke, E., Geretti, A., Nilsen, A., Lautenschlager, S., Green, J., Donders, G., van der Meijden, W., Gomberg, M., Moi, H., & Foley, E. (2017). 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS*, 28(14), 1366-1379. <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
- [10] Patel, R., Green, J., Clarke, E., Seneviratne, K., Abbt, N., Evans, C., Bickford, J., Nicholson, M., O'Farrell, N., Barton, S., FitzGerald, M., & Foley, E. (2015). 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. *International Journal of STD & AIDS*, 26(11), 763-776. <https://doi.org/10.1177/0956462415580512>
- [11] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. (2014, October 17). *Management of Genital Herpes in Pregnancy*. RCOG. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/genital-herpes/>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. (2007). ACOG Practice Bulletin No. 82: Management of Herpes in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 109(6), 1489-1498. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000263902.31953.3e>
- [13] Australasian Sexual Health Alliance. (2018, March 29). *Herpes*. Australian STI Management Guidelines. <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/herpes>
- [14] Aoki, F. Y., Tyring, S., Diaz-Mitoma, F., Gross, G., Gao, J., & Hamed, K. (2006). Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 42(1), 8-13. <https://doi.org/10.1086/498521>
- [15] Bodsworth, N. J., Crooks, R. J., Borelli, S., Vejsgaard, G., Paavonen, J., Worm, A. M., Uexkull, N., Esmann, J., Strand, A., Ingamells, A. J., & Gibb, A. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourinary medicine*, 73(2), 110-116. <https://doi.org/10.1136/sti.73.2.110>
- [16] Fife, K. H., Barbarash, R. A., Rudolph, T., Degregorio, B., & Roth, R. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sexually transmitted diseases*, 24(8), 481-486. <https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007>
- [17] Reyes, M., Shaik, N. S., Graber, J. M., Nisenbaum, R., Wetherall, N. T., Fukuda, K., Reeves, W. C., & Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. (2003). Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Archives of internal medicine*, 163(1), 76-80. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.76>
- [18] Safrin, S., Crumpacker, C., Chatis, P., Davis, R., Hafner, R., Rush, J., Kessler, H. A., Landry, B., & Mills, J. (1991). A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *The New England journal of medicine*, 325(8), 551-555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
- [19] Perkins, N., Nisbet, M., & Thomas, M. (2011). Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sexually transmitted infections*, 87(4), 292-295. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047431>
- [20] Scott, L. L., Hollier, L. M., McIntire, D., Sanchez, P. J., Jackson, G. L., & Wendel, G. D. Jr. (2002). Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 10(2), 71-77. <https://doi.org/10.1155/S1064744902000054>
- [21] Pinninti, S. G., Angara, R., Feja, K. N., Kimberlin, D. W., Leach, C. T., Conrad, D. A., McCarthy, C. A., & Tolani, R. W. Jr. (2012). Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *The Journal of pediatrics*, 161(1), 134-138.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.053>
- [22] Momper, J. D., Mulugeta, Y., Green, D. J., Karesh, A., Krudys, K. M., Sachs, H. C., Yao, L. P., & Burckart, G. J. (2013). Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA pediatrics*, 167(10), 926-932. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
- [23] *Acyclovir and Valacyclovir Pregnancy Registries*. (n.d.). GSK Pregnancy Registries. <http://pregnancyregistry.gsk.com/acyclovir.html>
- [24] Andrews, W. W., Kimberlin, D. F., Whitley, R., Cliver, S., Ramsey, P. S., & Deeter, R. (2006). Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(3), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.051>
- [25] Hollier, L. M., & Wendel, G. D. (2008). Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD004946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2>
- [26] Hemelaar, S., Poeran, J., Steegers, E., & van der Meijden, W. (2014). Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006-2011. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(8), 905-909. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.937691>
- [27] Le Cleach, L., Trinquad, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaut, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and non-pregnant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD009036. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009036.pub2>
- [28] Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD010684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2>
- [29] Wilhelmus, K. R. (2015). Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD002898. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
- [30] Sperling, I. A., Vengerovskii, A. I., & Sperling, N. V. (2010). Farmakologicheskaia korrektsiia induktorami interferona tsitokinovykh narushenii pri retsiviruyushchem genital'nom gerpese [Use of interferon inducers for pharmacological correction of cytokine disturbances in patients with recurrent genital herpes]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 73(8), 39-42. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-8-39-42> [in Russian].
- [31] Kopcha, V. S., Lipkova, I. V., & Shpikula, N. H. (2018). Profilaktyka reaktyvatsii herpesvirusnykh infektsii pered planovaniu vahitnistiu [Prophylaxis of herpetic infections reactivation before the planned pregnancy]. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 529-537. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135804> [in Ukrainian].
- [32] Moulton, L., & Lortholary, O. (2003). Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clinical Microbiology and Infection*, 9(5), 333-338. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00694.x>
- [33] Laupland, K. B., Boucher, P., Rotstein, C., Cook, D. J., & Doig, C. J. (2004). Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists. *Journal of Critical Care*, 19(2), 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.04.001>
- [34] Ferrara, G., Zumla, A., & Maeurer, M. (2012). Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. *The American Journal of Medicine*, 125(10), Article 1036.e1-1036.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.023>
- [35] Veprik, T. V. (2013). Efektyvnist' imunohlobulinoterapii u likuvanni VIL-infikovanykh z aktyvnymy formamy herpetychnoi infektsii [Efficiency of Immunoglobulin Therapy in Treatment of HIV-Infected Patients with Active Forms of Herpetic Infection]. *Halyskyi liarskyi visnyk*, 20(2), 29-31. [in Ukrainian].