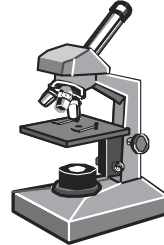


ISSN 2786-5991 (Print)

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені Данила Галицького**



**Журнал  
Дерматовенерології та  
Косметології  
імені М.О.Торсуєва**

**№ 1 (49), 2023**



# ЖУРНАЛ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЇ імені М.О.Торсуєва

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (49) 2023

Виходить 2 рази на рік

**Редакційна колегія:**

Андрашко Ю.В. (Ужгород)  
Біловол А.М. (Харків)  
Болотна Л.А. (Харків)  
Галникіна С.О. (Тернопіль)  
Дашко М.О. (Львів) – заступниця  
головного редактора  
Денисенко О.І. (Чернівці)  
Курченко А.І. (Київ)  
Мальцев Д.В. (Київ)  
Святенко Т.В. (Дніпро)  
Сизон О.О. (Львів)  
Чернишова О.Є. (Кропивницький)  
Запольський М.Є. (Одеса) –  
головний редактор  
Турова Л.О. (Київ)  
Федорич П.В. (Київ)  
Arenberger Petr (Чехія)  
Hanna Wolska (Польща)  
Jānis Kīsis (Латвія)  
Katarzyna Woźniak (Польща)  
Matilda Bylaitė-Vučinskienė (Литва)  
Rudnicka Lidia (Польща)  
Witold Owczarek (Польща)

**Редакційна рада:**

Айзятупов Р.Ф. (Кропивницький)  
Бондар С.А. (Вінниця)  
Дюдюн А.Д. (Дніпро)  
Кутасевич Я.Ф. (Харків)  
Лебедюк М.М. (Одеса)  
Літус О.І. (Київ)  
Полях Я.О. (Кропивницький)  
Свистунов І.В. (Київ)  
Степаненко В.І. (Київ)  
Резніченко Н.Ю. (Запоріжжя)

**Реєстраційне свідоцтво:**

КВ № 22394-12294 ПР від 22.11.2016 р.

**Засновники:**

Донецький національний медичний університет  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

**Рекомендовано:**

Вченою радою ДНМУ  
Протокол № 1 від 29.06.2023 р.  
Вченою радою ЛНМУ імені Данила Галицького  
Протокол № 5-ВР від 28.06.2023 р.

**Періодичність:** 2 рази на рік

**Зверстано і надруковано:**

ТОВ “Видавництво “Юстон”  
м. Київ 01034, вул. В. Липинського, 2/16  
(метро «Золоті Ворота»)  
тел.: (044) 360-22-66, [www.yuston.com.ua](http://www.yuston.com.ua)  
Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 4973 від 09.09.2015 р.

**Підписано до друку** 30.06.2023 р.

**Наклад:** 500 прим.

**Адреса редакції та видавця:**

Вул. Юрія Коваленка, 4а, м.Кропивницький, 25000,  
Кіровоградська область, Україна  
Донецький національний медичний університет  
Завідувач кафедри дерматовенерології та  
косметології ДНМУ, Заслужений діяч науки і  
техніки України, професор Айзятупов Рушан  
Фатіхович; тел. моб.: +380 (50) 589 41 81  
E-mail: [rushan-ajjzjutulov@ukr.net](mailto:rushan-ajjzjutulov@ukr.net)  
Сайт: [www.journaldvc.org](http://www.journaldvc.org)

Матеріали друкуються мовою оригіналу  
(українською або англійською).

Передрук публікацій допускається лише з  
письмового дозволу редакції. Редакційна рада не  
завжди розділяє погляди авторів. Відповідальність  
за вірогідність інформації та оригінальність  
матеріалів покладається на авторів. За зміст  
рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

ISSN 2786-5991 (Print)

DOI: 10.37321

# JOURNAL OF DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY named after M.O. Torsuev

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

No. 1 (49) 2023

Published 2 times a year

## Editorial board:

Andrashko Yu.V. (Uzhhorod)  
Bilovol A.M. (Kharkiv)  
Bolotna L.A. (Kharkiv)  
Galnykina S.O. (Ternopil)  
Dashko M.O. (Lviv) – deputy editor-in-chief  
Denysenko O.I. (Chernivtsi)  
Kurchenko A.I. (Kyiv)  
Maltsev D.V. (Kyiv)  
Svyatenko T.V. (Dnipro)  
Season O.O. (Lviv)  
Chernyshova O.Ye. (Kropyvnytskyi)  
Turova L.O. (Kyiv)  
Fedorych P.V. (Kyiv)  
Zapolskyi M.E. (Odesa) – editor-in-chief  
Arenberger Petr (Czech Republic)  
Hanna Wolska (Poland)  
Jānis Kīsis (Latvia)  
Katarzyna Woźniak (Poland)  
Matilda Bylaitė-Bučinskienė (Lithuania)  
Rudnicka Lidia (Poland)  
Witold Owczarek (Poland)

## Editorial Council:

Azyyatulov R.F. (Kropyvnytskyi)  
Bondar S.A. (Vinnitsa)  
Diudiun A.D. (Dnipro)  
Kutasevich Y.F. (Kharkiv)  
Lebediuk M.M. (Odesa)  
Litus O.I. (Kyiv)  
Polyakh Ya.O. (Kropyvnytskyi)  
Svystunov I.V. (Kyiv)  
Stepanenko V.I. (Kyiv)  
Reznichenko N.Yu. (Zaporizhzhia)

## Registration certificate:

KV No. 22394-12294 PR dated November 22, 2016.

## Founders:

Donetsk National Medical University  
Lviv National Medical University named after  
Danylo Halytsky

## Recommended

By the Academic council of DNMU

Protocol No. 1 dated June 29, 2023

By the Academic Council of the Danylo Halytskyi

LNMU, Protocol No. 5-BP dated June 28, 2023

**Frequency:** 2 times a year

## Compiled and printed:

“Yuston” Publishing House” LLC

Kyiv 01034, str. V. Lypynskyi 2/16

(Subway st. “Zoloti Vorota”)

Phone: (044) 360-22-66, [www.yuston.com.ua](http://www.yuston.com.ua)

Certificate of entry of the subject of the publishing

business into the state register of publishers, manufac-

turers and distributors of publishing products

Series DK No. 4973 dated 09.09.2015

**Signed for printing** on June 30, 2023

**Edition** 500 copies

## Address of the editorial office and publisher:

Yuriy Kovalenko Street 4a, Kropyvnytskyi, 25000,

Kirovohrad region, Ukraine

Donetsk National Medical University

Head of the department of dermatovenerology and

of cosmetology of DNMU, Honoured Scientist and

of Technology of Ukraine, Professor Aiziatulov

Rushan; mobile phone: +380 (50) 589 41 81

E-mail: [rushan-ajjzjutulov@ukr.net](mailto:rushan-ajjzjutulov@ukr.net)

Website: [www.journaldvc.org](http://www.journaldvc.org)

Materials are printed in the original language  
(Ukrainian or English).

Reprinting of publications is allowed only from  
written permission of the editors. The editorial board  
does not always share the views of the authors. Re-  
sponsibility for the reliability of information and origi-  
nality materials rests with the authors. Advertisers are  
responsible for the content of advertising materials.

## ЗМІСТ

### НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Мікробіом шкіри хворих на хронічні алергодерматози під впливом лікування  
*Александрук О.Д., Александрук Н.В., Гончарук В.О.*

### КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- 13 Особливості клініки, діагностики оніхомікозів стоп та принципи комплексної терапії  
*Айзятулов Р.Ф.*

### НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

- 19 Підхід до лікування та профілактики covid-19: специфічні до вірусу нутрицевтики та рослинні екстракти  
*Маньківська О.Ю., Курченко К.А., Федорук Г.В., Курченко А.І.*

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- 24 Оновлені узагальнені рекомендації з лікування герпесвірусних інфекцій людини  
*Мальцев Д.В.*

### ПЕДАГОГІКА

- 48 Екзема (методичні вказівки до практичних занять для студентів 4-го курсу медичного факультету з навчальної дисципліни «Дерматовенерологія»)  
*Айзятулов Р.Ф., Полях Я.О., Куриленко О.В.*

- 55 **ДАЙДЖЕСТ**

- 56 **АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ**

## CONTENT

### SCIENTIFIC RESEARCHES

- 5 Skin microbiome of patients with allergic dermatoses under the treatment  
*Aleksandruk O., Aleksandruk N., Goncharuk V.*

### CLINICAL OBSERVATIONS

- 13 Features of the clinic, diagnostics of onychomycosis of the foot and principles of complex therapy  
*Aiziatulov R.F.*

### TO HELP PRACTICING PHYSICIANS

- 19 Approach to the treatment and prevention of covid-19: virus-specific nutraceuticals and plant extracts  
*Mankivska O., Kurchenko K., Fedoruk G., Kurchenko A.*

### LITERATURE REVIEW

- 24 Updated generalized recommendations for the treatment of human herpes virus infections  
*Maltsev D.*

### PEDAGOGY

- 48 Eczema (methodical instructions for practical classes for students of the 4th year of the medical faculty in the academic discipline "Dermatovenereology")  
*Aiziatulov R., Poliakh Ya., Kurylenko O.*

- 55 **DIGEST**

- 56 **TO THE AUTHORS OF JOURNAL PUBLICATIONS**

## НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Александрук О.Д., Александрук Н.В., Гончарук В.О., 2023

DOI: 10.37321/journaldvc.2023.1-01

УДК 616-08+616.5+616.5-001.1+616.521+616.515

### МІКРОБІОМ ШКІРИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ.

Александрук О.Д., Александрук Н.В., Гончарук В.О.

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**Мета роботи.** Вивчити вплив типового лікування на стан мікробіому шкіри у дорослих хворих на хронічну істинну екзему (ХІЕ) та атопічний дерматит (АД) із раннім та пізнім дебютом захворювання.

**Матеріали і методи.** Мікробіом шкіри вивчено у 67 хворих на атопічний дерматит із дебютом хвороби в ранньому дитинстві, 56 хворих з його дебютом в дорослому віці та 62 хворих на хронічну істинну екзему протягом активного лікування та подальшого спостереження.

**Результати та обговорення.** У 75% хворих на атопічний дерматит раннього початку, 59% хворих із пізнім дебютом АД та 70% хворих на хронічну істинну екзему визначається звичайна за якісним складом, проте підвищена за густиною колонізація шкіри неуражених ділянок. Активна терапія дерматозу і подальша фаза догляду на неї суттєво не впливає. В ділянках, наближених до висипань, посилена колонізація шкіри із високим вмістом стафілококів та нетиповою для цих зон грам-негативною паличковою та стрептоковою флори визначається в більшості обстежених хворих. Стандартне лікування вирівнює показники густини МШ різних ділянок шкіри у хворих на хронічну екзему та атопічний дерматит із пізнім дебютом по завершенні активної терапії, у хворих на атопічний дерматит із раннім дебютом – протягом подальшого терміну спостереження.

**Висновки.** Стандартне системне лікування хворих з даною патологією істотно не впливає на стан мікробіому шкіри. Динаміка мікрофлори в зонах висипу спричинена як місцевими засобами, так і погіршенням умов для бактеріальної колонізації шкіри.

**Ключові слова:** атопічний дерматит, хронічна екзема, мікробіом шкіри, лікування.

#### Вступ

За даними ВООЗ, алергічна патологія щорічно вражає до 1 млн. людей [1]. Хронічні алергічні дерматози, зокрема атопічний дерматит та екзема складають 10-40% усіх випадків шкірних хвороб [2]. Типовими тригерними чинниками для розвитку загострень алергодерматозів розглядають ряд екзогенних факторів, серед яких важливу роль відіграє модуляція та ініціація імунних реакцій бактеріальним середовищем шкіри [3]. На даний час вплив мікробіому шкіри (МШ) найкраще вивчено по відношенню до атопічного дермати-

ту як типової хронічної алергічної патології зі складним патогенезом. Дія тригерів в цьому випадку реалізується на тлі характерної для цього дерматозу зміни проникливості епідермісу, збільшеної трансепідермальної втрати води та порушенні протимікробного епідермального бар'єру [4]. Стандартне лікування загострень хронічних алергодерматозів, що не ускладнились розвитком вторинної піодермії, не передбачає використання системних протибактеріальних засобів як на стаціонарному, так і амбулаторному етапі. Однак використання різних

за механізмом дії системних та місцевих лікарських засобів може опосередковано впливати на МШ шкіри таких пацієнтів.

### Мета роботи

Вивчити вплив типового лікування на стан мікробіому шкіри у дорослих хворих на хронічну істинну екзему (ХІЕ) та atopічний дерматит (АД) із раннім та пізнім дебютом захворювання.

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 123 хворих на АД дорослого віку та 62 хворих на ХІЕ. Діагноз АД виставляли згідно зі стандартами діагностики і терапії atopічного дерматиту [5] за модифікованими клініко-лабораторними критеріями Ханніфіна та Райке. Лікування проводилось у відповідності до діючих клінічних рекомендацій із короткочасним використанням системних глюкокортикоїдів, Н1-гістаміноблокаторів, препаратів із седативною дією, топічних кортикостероїдів і протизапальних засобів нестероїдної природи різних груп, емолієнтів. По завершенні активної терапії пацієнти продовжували використання емолієнтів. Стан МШ вивчали за методикою вогнищевих відбитків із подальшою видовою диференціацією колоній у відбитках. Дослідження проводили на видимо неушкодженій шкірі живота та зоні, що безпосередньо прилягала до ділянки із типово розташованим висипом. Дослідження проводили на початку активного лікування, по його завершенні та через місяць подальшого спостереження. В якості контролю використовували результати обстеження 25 практично здорових осіб. Отримані результати оброблено статистично за допомогою пакета ліцензійних програм "Statistica 13.2" із використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

### Результати та обговорення

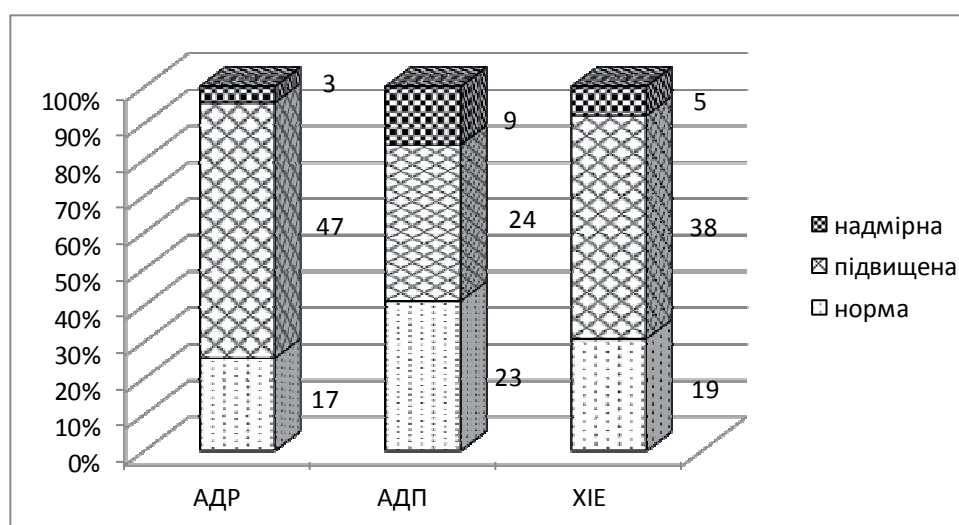
Обстежено 67 хворих на АД, що розпочався в дитячому віці (АДр: 47 чоловіків та 20 жінок, вік 18-48 років), 56 хворих на АД, що дебютував в дорослому віці (АДп: 43 чоловіка та 13 жінок, вік 21-

58 років), та 62 хворих на ХІЕ (28 чоловіків та 34 жінки, вік 22-48 років). До груп дослідження не включали пацієнтів із наявними на час спостереження ознаками вторинної гнійничкової інфекції шкіри. В хворих на АДр спостерігалось домінування проявів ліхеноїдної (30%) та еритематозно-сквамозної з ліхеніфікацією (57%) форм із поодинокими випадками еритематозно-сквамозної (4), везикуло-крустозної (3) та пруритогподібної (2) форм АД. У 28 (42%) пацієнтів групи спостерігався важкий перебіг АД, в 31 (46%) – середньої важкості, у 8 (12%) осіб – легкий. У хворих на АДп переважала ліхеноїдна форма: в 38% випадків вогнище розташовувалось на згинальній поверхні ліктьових суглобів, в 30% – задній поверхні шиї, в 21% – згинальній поверхні колінних суглобів, інших ділянках – в 12% випадків. Легкий перебіг хвороби спостерігався у 18% осіб, середньої важкості – 80%, важкий перебіг – в 1 хворого. В 19% осіб групи ХІЕ перебіг дерматозу оцінено як легкий, в 74% – середньої важкості та в 6% хворих діагностовано важкий перебіг дерматозу. Дизгідротична форма ХІЕ спостерігалась в 50% групи (31 особа), інтертригіозна – 26% (16 осіб), суха монетовидна – 15% (9 хворих), псоріазіформний варіант перебігу – у 10% пацієнтів (6 осіб). У порівнянні із багатотою на поживні компоненти слизовою оболонкою, шкіра людини характеризується відносно невеликою біомасою мікробіому [6]. Унікальна екосистема шкіри складається переважно з резидентних мікроорганізмів, серед яких переважно Грам-позитивні бактерії та факультативні анаеробні мікроорганізми [7, 8], такі як *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* та *Bacteroidetes*. Найбільш домінантними компонентами шкіри людини є *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* та *Staphylococcus* [9, 10]. Функціональна та таксономічна композиція мікробіому, якому властива топографічна та часова різноманітність, залежить від множинних факторів, включно із ліпідним складом, рН, поту, секретії себуму та ло-



кальної анатомії шкіри [6, 10]. Коменсальна мікрофлора поверхні шкіри приймає участь в підтримці гомеостазу шкіри та моделюванні імунної відповіді у випадку інвазії патогенами. Коменсали можуть як напряду пригнічувати ріст патогенної мікрофлори шляхом конкуренції за поживні ресурси, місце колонізації, так і продукувати протимікробні пептиди або бактеріальні компоненти. Встановлено, що колонізація коменсальним *Staphylococcus epidermidis* пригнічує заселення шкіри *S.aureus* в ранньому дитинстві [11, 12]. В той же час, у хворих на АД виявляють колонізацію шкіри *S.aureus* за межами висипань майже в 90% обстежених [13], часте заселення її стрептококами та іншими мікроорганізмами, схильними до спричинення супутньої піодермії [14, 15]. Окрім цього,

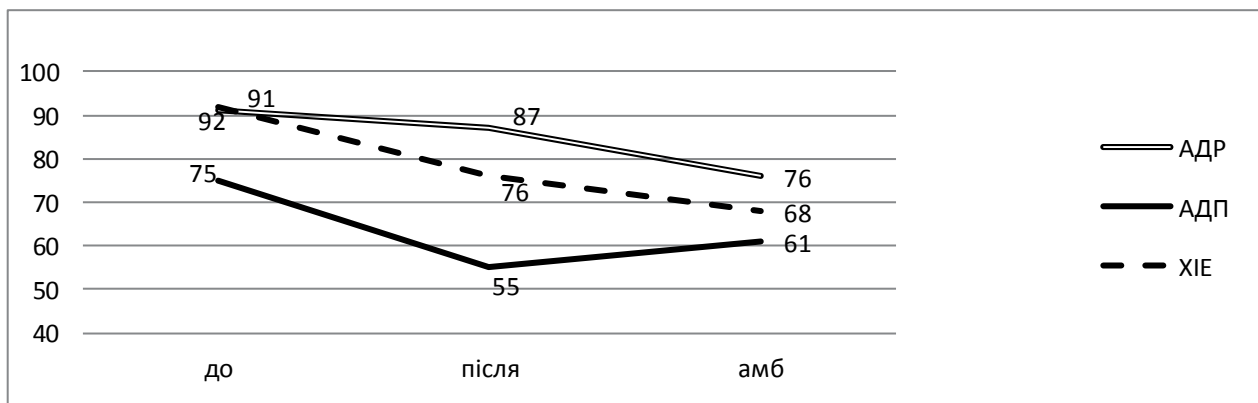
недосконала бар'єрна функція шкіри хворих на АД супроводжується надмірною її колонізацією навіть в періоди ремісій дерматозу [16]. В обстежених нами хворих густина бактеріального заселення поверхневих шарів шкіри мала багато спільних ознак. Лише невелика кількість пацієнтів усіх груп демонструвала нормальну густину МШ зовні неушкоджених ділянок (рис.1). Цілком закономірно найнижчим цей показник виявився у хворих на АД з притаманним їм зниженим антимікробним захистом шкіри [16]. Спостереження за густиною МШ цих хворих на час завершення активної терапії та через 1 місяць спостереження не виявили будь-яких достовірних змін, що могли бути спричинені активним лікуванням або зміною догляду за гігієною шкіри.



**Рис. 1.** Співвідношення випадків нормальної, підвищеної та надмірної густини МШ у хворих на АДр, АДп та ХІЕ на початок активного лікування, кількість спостережень

Результат дослідження густини МШ в зонах, що безпосередньо прилягали до основних вогнищ запальних висипань наведено на рис.2. Лише у 9% (6 хворих) на АДр, 8% (5 хворих) на ХІЕ та 25% (14 хворих) на АДп вона спостерігалась нормальною. Отримане комплексне активне лікування достовірно збільшило число таких

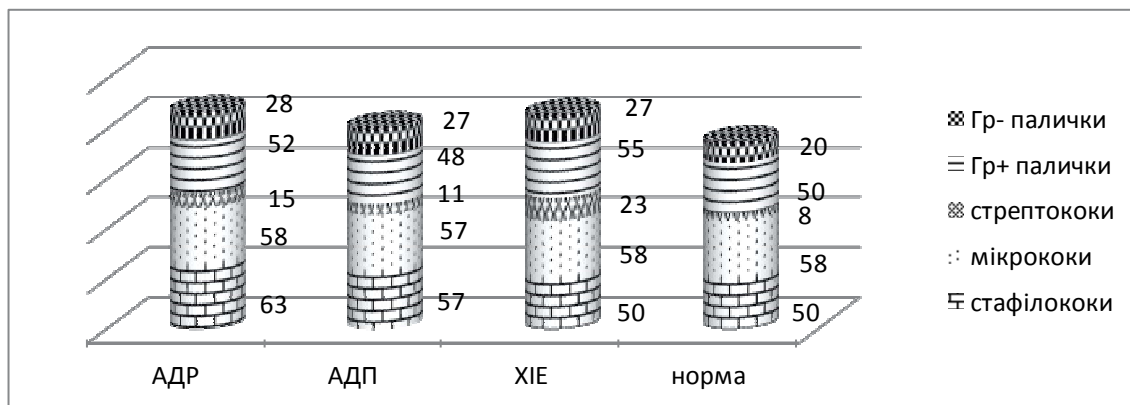
пацієнтів серед хворих на АДп та ХІЕ ( $p < 0,05$ ) і лише позначило подібну тенденцію для хворих із АДр. Активна терапія хворих на АДр теж вплинула на МШ біля вогнищ зі зменшенням ( $p < 0,05$ ) випадків надмірної його густини (з 25% до 6% випадків).



**Рис. 2.** Надмірна або підвищена густина МШ в групах дослідження в динаміці спостереження, % групи

Подальше спостереження виявило тенденцію, спільну для АДр та ХІЕ. Щоденне використання емолієнтів дозволило частині нормалізувати склад АМШ (11 та 8 хворих відповідно) ( $p < 0,05$ ), що вирівняло частоту звичайної густини МШ на віддаленій від висипу та наближеній зонах (27% проти 24% та 39% проти 32% відповідно). У хворих на АДп, після лікування, процес набув зворотного характеру – в 3-х пацієнтів, що мали нормальні показники ПАМШ

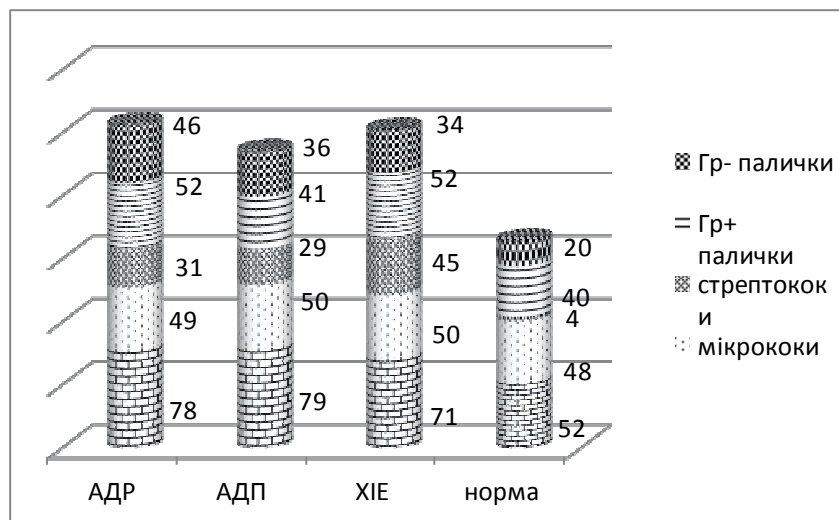
біля вогнищ, густина бактеріального заселення почала зростати. Це пояснюється стійкістю свербіжу в цих хворих, і, як наслідок, ймовірністю повторної травмизації шкіри в ранні терміни після лікування. Показники складу МШ, визначені у хворих на АДр, ХІЕ та АДп осіб в зонах, віддалених від висипу, не відрізнялись від показників в осіб ні перед початком лікування, ні під впливом протягом спостереження (рис.3).



**Рис. 3.** Частота виявлення різних представників МШ в обстежених хворих з ділянок, віддалених від висипань, перед початком лікування, % випадків групи

В наближених до вогнища зонах висипу (рис.4), на початку загострення в пацієнтів всіх груп частіше ( $p < 0,05$ ), ніж в здорових осіб, ідентифікували стрептококи, а у хворих на АД обох груп – грам-негативну паличкову флору. Поява цих мікроорганізмів в дослідженій зоні, скоріш за все, пов'язана із тривалим розчухуванням цієї ділянки і заселенням транзитною мікрофлорою (стреп-

тококи) або бактеріями-коменсалами зі складок шкіри (грам-негативні палички). Також у хворих на АДр та ХІЕ частіше, ніж в здорових осіб ( $p < 0,05$ ), в зоні біля висипань визначали стафілококи. Це може свідчити як про більшу вираженість зниженої протимікробної резистентності в цих хворих, так і про можливу участь цих мікроорганізмів в ініціації загострення.



**Рис. 4.** Частота виявлення різних представників МШ в обстежених хворих в ділянках, наближених до висипань, % випадків групи

Як і в випадку кількісних особливостей, зміни МШ хворих на АДр під впливом лікування набули вірогідності лише після місячного спостереження. На момент завершення лікування в більшості в зоні висипу МШ залишалась густою завдяки стафілококам, стрептококам та грам-негативній флорі. У хворих на ХІЕ завершення активного етапу лікування супроводжувалось повноцінним вирівнюванням складу МШ різних ділянок шкіри за рахунок зменшення ( $p < 0,05$ ) частоти висівання стафілококів та стрептококів. Подальше ж виявило нові епізоди колонізації шкіри зони висипань стрептококами. Ймовірно, пояснення цьому слід шукати в активному поверненні пацієнтів до трудової діяльності одразу після клінічного покращення, адже у 85% хворих вогнища запальних висипань розташовувались на верхніх кінцівках. Подібно до пацієнтів із ХІЕ, активне лікування хворих на АД також сприяло вирівнюванню якісного складу МШ різних зон. Достовірно ( $p < 0,05$ ) зниження частоти висівання стрептококів та грам-негативних паличок зберігалось протягом всього періоду спостереження. Так як пацієнтам не призначали місцевих антибактеріальних засобів, динаміка показників МШ в зонах висипу, ймовірно, була наслідком погіршення умов для нової бактеріальної колонізації: механічне усунення бактерій при

нанесенні топічних засобів, зменшення травматизації внаслідок розчухів, відновлення захисних структур епідермісу тощо.

#### Висновки

Спільною ознакою хворих на ХІЕ та АД дорослого віку, незалежно від віку, є схильність до підвищеної густини МШ за рахунок бактерій-коменсалів. Найвищий відсоток МШ при АДр, найнижчий – при АДп. Загострення АД та ХІЕ супроводжуються локальним збільшенням густини колонізації за рахунок стрептококів, стафілококової та грам-негативної паличкової флори. Стрептококи є маркером «забруднення» внаслідок розчухів, колонізують шкіру; стафілококи свідчать про зниження протимікробної резистентності хворих на АДр та ХІЕ. Грам-негативна паличкова флора колонізує шкіру на АДр та АДп у зв'язку із частим розташуванням вогнищ в складках шкіри. Лікування АД та ХІЕ із короткотривалим використанням глюкокортикоїдів, Н1 гістаміноблокаторів, препаратів із седативною дією, істотно не впливає на якісний та кількісний склад МШ. Використання топічних протизапальних засобів, емолієнтів в комплексі лікування хворих на АД та ХІЕ сприяє вирівнюванню густини та якісного складу МШ різних зон шкіри в частини хворих. При ХІЕ та АДп це спостерігається при завершенні лікування, при АДр – лише

після наступного періоду регулярного використання емолієнтів. Зміни МШ в зонах висипу, на нашу думку, спричинена

погіршенням умов для подальшої бактеріальної колонізації шкіри.

### Список літератури

1. Doll R, Joseph N, McGarry D, Jhaveri D, Sher T, Hostoffer R. Epidemiology of Allergic Diseases. Allergy and Asthma. Springer. 2018; P. 1-21. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58726-4\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58726-4_2-1)
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann. Nutr. Metab. 2015; 66(suppl.1):8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
3. Aberg K.M., Man M.Q., Gallo R.L., et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers // J Invest Dermatol.-2008;128:917–925.
4. Данбі С., Васілопулус Й., Хедграфт Д. Нарушение эпидермального барьера при атопическом дерматите. Укр. журнал дерматол., венерол., космет. 2011. 4(43). 28-41.
5. Калюжна Л.Д., Ошивалова О.О., Бойчук А.М., Резнікова А.А. Погляд на лікування алергодерматозів. Укр. журнал дерматології, венерології та косметології. 2011;4(43):56-60.
6. Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, Chen X and Peng C. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front. Microbiol.* 2020; 11:589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
7. Bewick, S., Gurarie, E., Weissman, J. L., Beattie, J., Davati, C., Flint, R., et al. Trait-based analysis of the human skin microbiome. *Microbiome.* 2019; 7:101.
8. Grice E., Kong. H., Conlan S., Deming, C., Davis, J., Young C., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324:1190–92. doi:10.1126/science.1171700
9. Grice, E. A., and Segre, J. A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9:244–253.
10. Byrd, A. L., Belkaid, Y., and Segre, J. A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16; 143–155.
11. Gonzalez, T., Stevens, M. L., Baatyrbek Kyzy, A., Alarcon, R., He, H., Kroner, J. W., et al. Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy.* 2020. doi: 12.1111/all.14489
12. Parlet, C.P., Brown, M.M., and Horswill, A.R. Commensal *Staphylococci* influence *Staphylococcus aureus* skin colonization and disease. *Trends Microbiol.* 2019; 27: 497–507. doi: 10.1016/j.tim.2019.01.008
13. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22 (5): 850–9.
14. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol.* 2020; 182 (6): 1331–42.
15. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 4703.
16. Chan L, Shi VY. Atopic Dermatitis: Inside Out or Outside In? ELSEVIER, 2023. 304.

### References

1. Doll R, Joseph N, McGarry D, Jhaveri D, Sher T, Hostoffer R. Epidemiology of Allergic Diseases. Allergy and Asthma. Springer. 2018. P. 1-21. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58726-4\\_2-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58726-4_2-1)
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann. Nutr. Metab. 2015; 66 (suppl.1): 8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>

3. Aberg K.M., Man M.Q., Gallo R.L., et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers // *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 917–925.
4. Danbi S, Vasilopolus Y, Hedgraft D. Narusheniie epidermalnogo baryera pri atopicheskom dermatite. *Ukrayinskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologiyi.* 2011; 4 (43): 28-41.
5. Kaluzhna LD, Oshivalova OO, Boichuk AM, Reznikova AA. Pogliad na likuvannia alergodermatosiv. *Ukrayinskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologiyi.* 2011; 4 (43): 56-60.
6. Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, Chen X and Peng C. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
7. Bewick, S., Gurarie, E., Weissman, J. L., Beattie, J., Davati, C., Flint, R., et al. Trait-based analysis of the human skin microbiome. *Microbiome.* 2019; 7: 101.
8. Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 324: 1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700
9. Grice, E. A., and Segre, J. A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9: 244–253.
10. Byrd, A. L., Belkaid, Y., and Segre, J. A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16; 143–155.
11. Gonzalez, T., Stevens, M. L., Baatyrbek Kyzy, A., Alarcon, R., He, H., Kroner, J. W., et al. Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy.* 2020. doi: 10.1111/all.14489
12. Parlet, C. P., Brown, M. M., and Horswill, A. R. Commensal *Staphylococci* influence *Staphylococcus aureus* skin colonization and disease. *Trends Microbiol.* 2019; 27: 497–507. doi: 10.1016/j.tim.2019.01.008
13. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22 (5): 850–9.
14. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol.* 2020; 182 (6): 1331–42.
15. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 4703.
16. Chan LS, Shi VY. Atopic Dermatitis: Inside Out or Outside In? Elsevier, 2023. 304.

## SUMMARY

### SKIN MICROBIOME OF PATIENTS WITH ALLERGIC DERMATOSES UNDER THE TREATMENT

Aleksandruk O., Aleksandruk N., Honcharuk V.  
*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Objectives.** To study the effect of typical treatment on the state of skin microbiome in adult patients with chronic true eczema (CIE) and atopic dermatitis (AD) with early and late onset of the disease.

**Materials and methods.** The skin microbiome was studied in 67 patients with atopic dermatitis with the debut of the disease in early childhood, 56 patients with its debut in adulthood, and 62 patients with chronic true eczema during active treatment and follow-up.

**Results and discussion.** In 75% of patients with early-onset atopic dermatitis, 59% of patients with late-onset AD, and 70% of patients with chronic true eczema, skin colonization of unaffected areas is normal in quality, but increased in density. Active therapy of dermatosis and the subsequent



phase of care do not significantly affect it. In the areas close to the rashes, increased colonization of the skin with a high content of staphylococci and gram-negative bacilli and streptococcal flora, atypical for these areas, is determined in most of the examined patients. Standard treatment equalizes the density of MS in different areas of the skin in patients with chronic eczema and atopic dermatitis with a late onset after the end of active therapy, in patients with atopic dermatitis with an early onset - during the follow-up period.

**Conclusions.** Standard systemic treatment of patients with this pathology does not significantly affect the condition of skin microbiome. The dynamics of the microflora in the areas of the rash is caused by both local remedies and deterioration of the conditions for bacterial colonization of skin.

**Key words:** atopic dermatitis, chronic eczema, skin microbiome, treatment.

#### **АВТОРСЬКА ДОВІДКА**

##### **Александрук Олександр Дмитрович**

К.мед.н., завідувач кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Адреса:** вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018

**E-mail:** [odalexandruk@ukr.net](mailto:odalexandruk@ukr.net)

**Тел.:** +380 (50) 338 95 15

##### **Aleksandruk Oleksandr**

Candidate of medical science, head of the department of dermatology and venereology of Ivano-Frankivsk National Medical University

**Address:** Halytska str. 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

**E-mail:** [odalexandruk@ukr.net](mailto:odalexandruk@ukr.net)

**Phone:** +380 0342 506992

##### **Александрук Наталія Василівна**

К.мед.н., доцент кафедри оториноларингології з хірургією голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету.

**Адреса:** вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018

**E-mail:** [nalexandruk@ukr.net](mailto:nalexandruk@ukr.net)

**Тел.:** +380 (50) 373 16 96

##### **Aleksandruk Nataliia**

Candidate of medical science, Assistant Professor of the department of otolaryngology, neck, and head surgery department of Ivano-Frankivsk National Medical University

**Address:** Halytska str. 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

**E-mail:** [nalexandruk@ukr.net](mailto:nalexandruk@ukr.net)

**Phone:** +380503731696

##### **Гончарук Валентина Олегівна**

Асистент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Адреса:** вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018

**E-mail:** [neitina@gmail.com](mailto:neitina@gmail.com)

**Тел.:** +380 (50) 433 41 81

##### **Honcharuk Valentyna**

Assistant of the department of dermatology and venereology department of Ivano-Frankivsk National Medical University

**Address:** Halytska str. 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

**E-mail:** [neitina@gmail.com](mailto:neitina@gmail.com)

**Phone:** +380 (50) 433 41 81

*Стаття надійшла до редакції 23.01.2023 р.*

## КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

© Айзятупов Р.Ф., 2023

DOI: 10.37321/journaldvc.2023.1-02

УДК 616.596-002.828-07-08:615.3

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ОНІХОМІКОЗІВ СТОП ТА ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Айзятупов Р.Ф.

*Донецький національний медичний університет, м.Кропивницький*

**Мета роботи.** На підставі аналізу джерел літератури, власних спостережень вивчити клінічні особливості оніхомікозів стоп та розробити тактику комплексного лікування.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням були хворі на оніхомікози стоп. Проводились лабораторні дослідження: загальний аналіз крові; аналіз сечі; дослідження функції печінки; мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу на гриби зі зрізів уражених нігтів.

**Результати та обговорення.** Згідно нашим клінічним спостереженням, сприятливі терапевтичні результати досягалися при використанні системних антимікотичних препаратів ітраконазол і тербінафін, а найбільш безпечним застосуванням була пульс-терапія. Ітраконазол призначався внутрішньо після їди по 2 капсули по 100 мг 2 рази на день (400 мг на добу) протягом 7 днів, потім перерва 3 тижні і курс повторювався (всього 3-4 курси залежно від форми оніхомікозу, площі ураження). Тербінафін призначався внутрішньо в дозі 500 мг на добу (1 тиждень) з наступною 3-тижневою перервою (такий курс повторювали двічі). Клінічну та мікологічну ефективність препаратів ітраконазол і тербінафін оцінювали через 12 місяців, внаслідок чого було підтверджено терапевтичний ефект при хорошій переносимості.

**Висновки.** Лікування оніхомікозів стоп необхідно проводити в дерматовенерологічних закладах, де мають бути необхідні кадрові ресурси, здатні покращити якість життя пацієнтів, що є першочерговим завданням лікування будь-якого хронічного захворювання.

**Ключові слова:** оніхомікози, класифікація, діагностика, клініка, терапія.

#### Вступ

Грибкові ураження нігтів (оніхомікози) є найбільш поширеними дерматологічними захворюваннями, які зустрічаються у 10-15% населення, а серед осіб старше 60 років більше 30% [1, 5, 8, 9, 10]. Частіше уражуються нігті на стопах (до 80%) і рідше на кистях, однак спостерігається і одночасне ураження нігтів стоп і кистей [1, 3, 6, 13]. До цього захворювання схильні ослаблені виснажені особи з важкими соматичними та ендокринними патологіями, які отримують імуносупресивні засоби, стероїдні гормони, антибіотики [3, 8, 11,

16]. Інфікуються люди будь-якого віку (в тому числі і діти), однак частіше оніхомікози зустрічаються у людей похилого віку, що пояснюється дистрофічними змінами шкіри та нігтів; порушеннями периферичного кровообігу, травматизацією шкіри стоп, імунними порушеннями [2, 5, 8, 12]. Чоловіки більш чутливі до зараження нігтів грибами, однак у більшості випадків оніхомікози спостерігаються у жінок (особливості жіночого взуття, яке сприяє посиленому тиску та травматизації нігтів) [1, 8, 9, 17]. Зараження відбувається через предмети побуту: килимки, мочалки, взуття,

манікюрне приладдя; при відвідуванні басейну, спортзалу, душової [5, 6, 8, 10, 17]. Групами ризику є робітники промислових підприємств, гірничорудних виробництв, шахтарі, будівельники, військовослужбовці, спортсмени та інші [1, 3, 8, 11]. Джерелом інфікування є шкіра стоп хворої людини, загальне взуття, білизна та інші [3, 9, 10, 13]. На виникнення оніхомікозів впливають сприятливі фактори: травми нігтя внаслідок тісного взуття, анатомічні особливості стоп (деформація пальців, плоскостопість, вузькі міжпальцеві проміжки), підвищена температура й вологість середовища, підвищене потовиділення, алкоголізм, наркоманія та інші [1, 6, 8, 10]. Довгостроково існуюча грибокві інфекція є джерелом інфекції для хворого та оточуючих людей, сприяє її поширенню, а токсичні продукти життєдіяльності грибів можуть викликати ураження внутрішніх органів, призвести до утворення бактеріально резистентної флори, сенсibiliзації, що є загрозою здоров'ю людини [1, 4, 6, 9, 10]. Враховуючи хронічний перебіг та резистентність до терапії, слід зазначити, що основна мета лікування – це повна ліквідація збудника.

#### Мета роботи

На підставі аналізу джерел літератури, власних спостережень вивчити клінічні особливості оніхомікозів стоп та розробити тактику комплексного лікування з огляду на індивідуальні особливості, характер та тяжкість перебігу захворювання.

#### Матеріали та методи

Під спостереженням були хворі на оніхомікози. На підставі аналізу літератури і власних досліджень систематизовано різновиди грибоквіх уражень нігтів. Згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на дерматофітію нігтів, проводились такі дослідження: загальний аналіз крові та аналіз сечі; біохімічні дослідження печінки (1 раз на 10 днів); мікроскопічне дослідження на гриби зі зрізів уражених нігтів (встановлення діагнозу та контроль); культуральне дослідження.

#### Результати та обговорення

Діагноз оніхомікозів встановлюється на підставі клінічних проявів, виявлення гриба при мікроскопічному дослідженні та виділення культури гриба на живильних середовищах (найточніша ідентифікація досягається культуральним методом, який дозволяє іноді виявити збудника за негативних даних мікроскопії, визначити рід та вид, що особливо важливо для цілеспрямованої етіотропної терапії та профілактики захворювання) [2, 3, 5, 10, 15, 16]. Виділяють 3 групи грибів [1, 8, 9, 12, 13, 17]: 1) дерматофіти (до 90%); найбільш поширені – *Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale*, може бути *Epidermophyton floccosum*, рідше – дріжджоподібні та вкрай рідко – плісняві гриби; 2) рідше – дріжджоподібні гриби роду *Candida*; частіше виявляються оніхомікози кистей з характерними змінами шкіри і нігтів – саме пароніхії можуть бути клінічною ознакою кандидозного оніхомікозу; 3) вкрай рідко плісняві гриби-недерматофіти: не мають кератолітичної здатності і тому вражають пацієнтів з кератином, пошкодженим внаслідок травми чи хвороби; плісняві гриби викликають 3% всіх випадків оніхомікозів (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula toruloidea*, *Scitalidium hialinum*; нігтьові пластинки кистей вражають переважно гриби роду *Fusarium* та *Alternaria*; плісняві гриби найчастіше виявляють у літніх пацієнтів та в осіб з імунодефіцитним станом. Кандидозний оніхомікоз частіше зустрічається у кухарів, кондитерів, робітників консервних підприємств (гриби проникають зі шкіри хворого або з харчових продуктів, багатих на вуглеводи) [3, 9, 13, 15]. При пліснявих грибах джерело знаходиться в зовнішньому середовищі, так як багато пліснявих грибів мешкають в ґрунті і їх спори можна зустріти на навколишніх предметах [1, 8, 17]. Приймаючи до уваги характер змін нігтьової пластини, розрізняють такі типи ураження [1, 3, 10, 11, 12]: *Нормотрофічний тип* – у товщі нігтьової пластини білі, жовті плями, смуги; вільний край уражених



нігтьових пластин незмінний, іноді зазубрений. *Гіпертрофічний тип* – нігтьова пластина сірувато-бура, тьмяна, потовщена, деформована, є піднігтьовий гіперкератоз, поперечні та поздовжні борозни, нерівність, ламкість біля дистального краю. *Атрофічний тип* – стоншення нігтя, аж до відторгнення (оніхолізіс). Ураження нігтів при оніхомікозі у дітей має особливості: поверхня нігтьової пластини шорстка, конфігурація не завжди змінена, частіше ураження дистального краю, рідше є піднігтьовий гіперкератоз [1, 8, 10, 12]. В залежності від локалізації, виділяють клінічні форми оніхомікозів [3, 8, 10, 11, 17]: дистальний латеральний оніхомікоз, білий поверхневий, проксимальний піднігтьовий, тотальний дистрофічний. *Дистальний латеральний оніхомікоз* – у 85% випадків збудником є *Tr. rubrum*; значно рідше збудник – дріжджоподібні гриби *Candida albicans*, які вражають нігті кистей; найімовірніше участь пліснявих грибів *Scopulariopsis brevicaulis*. При цій формі джерелом грибкового ураження є інфікована шкіра, звідки збудник через вільний край проникає у ложі нігтя і поширюється у напрямку матрикса. Нігтьова пластинка потовщується і внаслідок гіперкератозу відходить від нігтьового ложа, приймає жовте забарвлення. Нігтьова пластина поступово стає різного кольору, від зеленого до брудно-коричневого. *Білий поверхневий оніхомікоз* буває найрідше, і в 90% випадків викликається *Trichophyton mentagrophytes*, рідше – пліснявими грибами *Aspergillus spp.* На поверхні нігтьової пластини стопи білі островці, ніготь дистрофічний і кришиться, коричневого або сірого кольору. Виявляється у літніх пацієнтів, у яких один палець закриває нігтьову пластину сусіднього пальця. *Проксимальний піднігтьовий оніхомікоз* це рідкісна форма оніхомікозу, збудником якого є *Trichophyton rubrum*, іноді *Candida albicans*, також плісняві гриби *Hendersonula toruloidea*. Гриби потрапляють зі шкіри або навколонигтьового валика до матрикса, потім у ніготь і досягають

дистальних відділів нігтьової пластини – зміни забарвлення нігтя у вигляді плям у ділянці лунки та нігтьового ложа, з'являється відшарування нігтьової пластини. *Тотальний дистрофічний оніхомікоз* – наслідок дистального латерального або проксимального піднігтьового; може спостерігатися і при хронічному підшкірному кандидозі. Відповідно до механізму розвитку захворювання, тут переважають епідермофіти чи дріжджові гриби. При огляді дана форма оніхомікозу характеризується ураженням всього нігтя, часто його руйнуванням. Проксимальні ділянки нігтьового валика майже зникають або патологічно товщають, тому нормальна нігтьова пластина більше не може утворюватися. Часто видно тільки її залишки, що розфарбувалися. Необхідно відзначити, що в Україні, як і в усій Європі, важливе місце серед показань для застосування системних антифунгальних препаратів посідають оніхомікози, які в більшості випадків не піддаються місцевій терапії і є досить широко розповсюдженими [1, 4, 5, 6, 7]. Антимікотичні засоби порушують життєдіяльність грибів, мають фунгіцидний чи фунгістатичний ефекти залежно від дози та механізму дії, який полягає у пошкодженні клітинної оболонки, порушенні синтезу її компонентів [1, 8, 10, 11, 14]. Зростання нігтя полягає в постійному оновленні у проксимального краю та просуванні вже утворених рогових шарів до дистального (нігтьова пластина на руках за 1 місяць виростає на 2-4,5 мм; нігті на ногах ростуть у середньому 1 мм/міс. [1, 10, 12]. Лікування оніхомікозів є складною проблемою, а найбільш безпечним застосуванням системних антимікотичних препаратів щодо побічних та токсичних ефектів, а також зручними для пацієнтів, вважаються пульс-терапія, (короткі та уривчасті схеми). З метою підвищення ефективності лікування системними препаратами шляхом скорочення строків лікування, а також для профілактики рецидивів захворювання, застосовується комбінована терапія, що включає призначення системних препаратів, відша-

рування нігтьових пластин та застосування зовнішніх антимікотичних засобів. Для комплексного лікування різноманітних клінічних форм оніхомікозів ми використовували системні антимікотичні препарати ітраконазол і тербінафін [4, 5, 8, 10, 13, 14]. Ітраконазол це протигрибковий препарат із класу азолів широкого спектру дії, ефективний проти дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Ітраконазол призначався методом пульс-терапії – внутрішньо після їди 2 капсули по 100 мг 2 рази на день (400 мг на добу) протягом 7 днів, потім перерва 3 тижні і курс повторювався (всього 3-4 курси). Тербінафін це протигрибковий препарат широкого спектра дії класу аліламінів, ефективний щодо дерматофітів, дріжджів та пліснявих грибів. Тербінафін призначався внутрішньо по 500 мг на добу протягом 1 тижня з наступною 3-тижневою перервою (такий курс повторювали двічі). Клінічну та мікологічну ефективність препарату оцінювали через 12 міс. В результаті досягнуто достатнього терапевтичного ефекту при хорошій переносимості препарату. З метою профілактики дисбактеріозу і для регулювання мікрофлори кишечника призначався внутрішньо йогурт по 2 капсули 2 рази на день (для максимальної ефективності інтервал між прийомом йогурту та антибіотиків має складати 3 години) під час прийому антифунгальних препаратів (ітрунгар, тербінафін). При хронічному перебігу призначалися антигістамінні та гіпосенсибілізуючі препарати, імуномодулятори, біогенні стимулятори, ангіопротектори, вітаміни. При місцевому лікуванні оніхомікозів на

стопах призначалася мильно-содова ванна, проводилося механічне чищення нігтьових пластин, і за допомогою оніхолітичних засобів проводилось попереднє видалення уражених нігтьових пластин. Після видалення нігтьової пластини використовувалися лаки з антимікотичною дією, протигрибкові зовнішні засоби. Механічне чищення нігтьових пластин проводилось 1 раз на тиждень до відростання нових нігтьових пластин протягом 6 місяців. Ознаки поліпшення клінічної картини оніхомікозів стоп були помітні вже через 3-4 тижні лікування. В разі відсутності ефекту лікування проводився повторний курс лікування з використанням іншого антимікотика, а також застосовувалися препарати ангіопротектори, гепатопротектори, імуномодулятори. Пацієнту, що одержує лікування з приводу оніхомікозу, необхідно обробити взуття, яке використовувалось, антифунгальними засобами. Критеріємвилікування хворих служить зникнення клінічних проявів, повне відростання нігтів і 3-кратні негативні аналізи на гриби, проведені після закінчення лікування, потім через 2 і ще через 2 місяці.

#### **Висновки**

Відзначено клінічні особливості симптомів оніхомікозів, знання яких має важливе діагностичне значення. Лікування хворих необхідно проводити в дерматовенерологічних закладах, де мають бути зосереджені необхідні кадрові ресурси, здатні значно покращити якість життя пацієнтів, що є першочерговим завданням лікування будь-якого хронічного захворювання.

#### **Список літератури**

1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая характеристика и современный подход к комплексной терапии грибковых болезней кожи и ее придатков. *Журнал дерматовенерології та косметології імені М.О.Торсуєва*. 2017. № 2 (38). С. 59-65.
2. Айзятупов Р.Ф. Ониходистрофії при шкірних хворобах і комплексна терапія з використанням препарату «Онїхосид® Емтрікс».

*Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 2 (69). С.43-47.

3. Айзятупов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. Донецк: Каштан, 2010. 560 с., ил.

4. Айзятупов Р.Ф. Сучасні підходи до зовнішньої терапії оніхомікозів // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Збірник клінічних рекомендацій*. 2016. Спецвипуск №1. С.23-26.

5. Айзятұлов Р.Ф. Этиология, патогенез, клиника и комплексная терапия микозов стоп, онихомикозов. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 8(67). С. 38-42.
6. Айзятұлов Р.Ф., Коган Б.Г. Сучасні особливості етіології, патогенезу, клініки і лікування грибкових захворювань: методичні рекомендації. Київ, 2010. 12 с.
7. Айзятұлов Р.Ф., Н.Ф. Рыбалко, Я.А. Полях. Клинические проявления и принципы лечения грибковых болезней кожи. *Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А.Торсуева*. 2015. №1-2 (34). С.7-12.
8. Болотна Л.А. Клінічна мікологія: навчальний посібник для лікарів, Харків: ИПЦ «Контраст», 2004. 96 с.
9. Дерматовенерологія: навчальний посібник /М.О.Дудченко, К.В.Васильєва, І.Б.Попова та інш. Полтава, 2011. 319 с.
10. Дерматологія, венерологія: підручник /за редакцією В.І.Степаненка, Київ: КІМ, 2012. 848 с., 253 іл.
11. Дерматологія і венерологія: підручник для студентів вищих мед. навч. закладів I-III рівнів акредитації /В.І.Степаненко, А.І.Чоботар, С.М.Боднар та ін.2015.335с.
12. Калюжна Л.Д. Дитяча дерматовенерологія: підручник. Київ: Грамота, 2014. 304 с.
13. Кожные болезни и инфекции, передаваемые половым путем: учебное пособие /под ред. проф. Ю.Ф. Айзятұлова. Донецк: «Каштан», 2013. 712 с., ил.
14. Компендіум 2019 — лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка - К.: МОРІОН, 2019. 2480 с.
15. Кутасевич Я.Ф., Белозоров А.П., Чеховская А.С. и др. Применение ПЦР для выявления ДНК грибов в образцах ногтей у больных онихомикозом. *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 3 (65). С. 43-48.
16. Стовбир Г.С. Клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості у хворих на оніхомікоз. *Журнал дерматовенерол. та косметол. імені М.О.Торсуєва*. 2019. №2 (42). С.77-81.
17. Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Степаненко В.І. Дерматовенерологія: навчальний посібник. Дніпропетровськ-Київ, 2008. 600 с.

## References

1. Ayzyatulov R.F. Clinical characteristics and a modern approach to the complex therapy of fungal diseases of the skin and its appendages. *Journal of dermatovenerology and cosmetology named after M.O. Torsuev*. 2017. No. 2 (38). P. 59-65.
2. Ayzyatulov R.F. Onychodystrophies in skin diseases and complex therapy with the use of the drug "Onyhocid® Emtrix". *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2018. No. 2 (69). P. 43-47.
3. Ayzyatulov Yu.F. Standards of diagnosis and treatment in dermatovenerology. Donetsk: Kashtan, 2010. 560 p., illustrations.
4. Ayzyatulov R.F. Modern approaches to external therapy of onychomycoses // *Clinical immunology. Allergology. Infectology. Collection of clinical recommendations*. 2016. Special issue No. 1. P. 23-26.
5. Ayzyatulov R.F. Etiology, pathogenesis, clinic and complex therapy of foot mycoses, onychomycoses. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2013. No. 8 (67). P. 38-42.
6. Ayzyatulov R.F., Kogan B.G. Modern features of etiology, pathogenesis, clinic and treatment of fungal diseases: methodical recommendations. Kyiv, 2010. 12 p.
7. Aizyatulov R.F., N.F. Rybalko, Ya.A. Polyakh. Clinical manifestations and principles of treatment of fungal skin diseases. *Journal of dermatovenerology and cosmetology named after N.A. Torsuev*. 2015, No. 1-2 (34). - P. 7-12.
8. Bolotna L.A. *Clinical mycology: a study guide for doctors*, Kharkiv: IPC "Kontrast", 2004. 96 p.
9. *Dermatovenerology: study guide* / M.O. Dudchenko, K.V. Vasyliieva, I.B. Popova and others. Poltava, 2011. 319 p.
10. *Dermatology, venereology: textbook* / edited by V. I. Stepanenko, Kyiv: KIM, 2012. 848 p., 253 illustrations.
11. *Dermatology and venereology: a textbook for medical students*. Education institutions of I-III levels of accreditation /V.I.Stepanenko, A.I.Chobotar, S.M.Bodnar and others. 2015. 335 p.

12. Kalyuzhna L.D. Children's dermatovenerology: textbook. Kyiv: Gramota, 2014. 304 p.
13. Skin diseases and sexually transmitted infections: textbook / under the editorship. Prof. Yu.F. Ayzyatulova. Donetsk: "Kashtan", 2013. 712 p., illustrations.
14. Compendium 2019 — medicinal products / Ed. V.M. Kovalenko - K.: MORION, 2019. 2480 p.
15. Kutasevich Y.F., Belozorov A.P., Chekhovskaya A.S. et al. The use of PCR for the detection of fungal DNA in nail samples from patients with onychomycosis. *Dermatology and venereology*. 2014. No. 3 (65). P. 43-48.
16. Stovbir H.S. Clinical-epidemiological and mycobiological features in patients with onychomycosis. *Journal of dermatovenerology and cosmetology named after M.O. Torsuev*. 2019. No. 2 (42). P. 77-81.
17. Fedotov V.P., Diudiun A.D., Stepanenko V.I. *Dermatovenerology: study guide*. Dnipropetrovsk-Kyiv, 2008. 600 p., illustrations, 2 tables.

## SUMMARY

### FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSTICS OF ONYCHOMYCOSIS OF THE FOOT AND PRINCIPLES OF COMPLEX THERAPY

Ayzyatulov R.F.

*Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi*

**Objective.** On the basis of the analysis of literature sources and own observations, to study the clinical features of onychomycosis of the feet and to develop the tactics of complex treatment.

**Materials and methods.** Patients with onychomycosis of the feet were under observation. Laboratory tests were carried out: general blood analysis; urine analysis; research of liver function; microscopic examination of pathological material for fungi from sections of affected nails.

**Results and discussion.** According to our clinical observations, favourable therapeutic results were achieved with the use of systemic antimycotic drugs itraconazole and terbinafine, and the safest application was pulse therapy. Itraconazole was prescribed orally after meals, 2 capsules of 100 mg 2 times a day (400 mg per day) for 7 days, then an interruption of 3 weeks and the course was repeated (in total 3-4 courses, depending on the form of onychomycosis and of the area of the lesion). Terbinafine was prescribed internally in a dose of 500 mg per day (1 week) with a subsequent 3-week break (this course was repeated twice). The clinical and mycological effectiveness of itraconazole and terbinafine was evaluated after 12 months, as a result of which the therapeutic effect with good tolerability was confirmed.

**Conclusions.** Treatment of onychomycosis of the feet must be carried out in Dermatovenerological institutions, where human resources capable of improving the quality of life of patients, which is the primary task of treating any chronic disease, must be needed.

**Key words:** onychomycosis, classification, diagnosis, clinic, therapy.

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

**Айзятұлов Рушан Фатіхович**

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри дерматовенерології та косметології  
Донецького національного медичного університету

**Адреса:** вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, Кіровоградська область, Україна, 25000

**Тел.:** +380 (50) 589 41 81

**E-mail:** rushan-ajjzjatulov@ukr.net

**Aiziatulov Rushan** Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the department of dermatovenerology and cosmetology of the Donetsk National Medical University

**Address:** 4a Yuriy Kovalenko str., Kropyvnytskyi, Kirovohrad Region, Ukraine, 25000

**Tel.:** +380 (50) 589 41 81

**E-mail:** rushan-ajjzjatulov@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 23.01.2023 р.*

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

DOI: 10.37321/journaldvc.2023.1-03

UDC 616.921.5+616.24-008.4+615.322

### APPROACH TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19: VIRUS-SPECIFIC NUTRACEUTICALS AND PLANT EXTRACTS

Mankivska O., Kurchenko K., Fedoruk G., Kurchenko A.

*Department of Clinical Immunology, Allergology with Section of Medical Genetics  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Objective.** To conduct an analysis of current sources of literature on clinical symptoms in patients with the COVID-19 coronavirus, and to confirm that some nutraceuticals and plant compounds derived from plant extracts can be used in the treatment of COVID-19.

**Results and discussion.** Evidence of the antiviral potential of plant compounds is emerging. Curcumin has antiviral activity against a wide range of viruses, including influenza virus, adenovirus, hepatitis, human papillomavirus (HPV), human immunodeficiency virus (HIV), herpes simplex virus-2 (HSV-2), and Zika viruses. Baicalin and baicalein have been shown to inhibit SARS-CoV in vitro, and scutellarin can bind to the ACE2 receptor to prevent viral invasion. Resveratrol inhibits SARS-CoV-2 replication, reducing cytotoxicity. Melatonin interacts with CD147, the cellular receptor of SARS-CoV-2, which diffuses into cell walls, especially into erythrocytes and endothelium. Glycyrrhizin has demonstrated potential therapeutic benefit in COVID-19 infections through multiple mechanisms. Quercetin exhibits potent immunomodulatory properties by suppressing the expression of several pro-inflammatory cytokines and signalling pathways. Interferons are able to suppress the replication of SARS-type coronaviruses, so they may be useful in the treatment of COVID-19.

**Conclusions.** Despite the lack of clinical data, evidence from the literature suggests that some nutraceuticals and plant compounds derived from plant extracts may be used to treat COVID-19. However, the clinical evidence provided is still inconclusive and controversies exist. Given these factors, randomized controlled trials are needed to help combat the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19, nutraceuticals, plant extracts, prevention.

#### Introduction

Coronaviruses (CoV) are a family of single-stranded RNA viruses that cause respiratory, intestinal, painful, and neurological diseases in humans and animals. Some human CoVs cause mild respiratory disease, but some, including severe acute respiratory syndrome CoV (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome CoV (MERS)-CoV, cause severe disease. A recent research project showed that amplification homology between SARS-CoV-2 and SARS-CoV was 79.5%, and SARS-CoV-2 belongs to the same beta-coronavirus ( $\beta$  CoV) as MERS-CoV and

SARS-CoV. There is more and more evidence of the antiviral potential of plant compounds. In addition, modern pharmacological research and clinical trials have revealed numerous pharmacological actions of individual phytochemicals. All hypotheses mentioned in this review are based on the assumption that the immune response against COVID-19 is similar to that of other coronaviruses, which should be confirmed by future studies.

#### Results and discussion

Curcumin has antiviral activity against a wide range of viruses, including influenza virus, adenovirus, hepatitis, human papillomavirus

(HPV), human immunodeficiency virus (HIV), herpes simplex virus-2 (HSV2), and Zika viruses. It exerts antiviral activity through various mechanisms, ranging from inhibition of viral entry into cells, inhibition of viral encapsulation and viral protease, inhibition of viral replication, and modulation of multiple signaling pathways. Baicalin and baicalein have been shown to inhibit SARS-CoV *in vitro*, and scutellarin can also bind to the ACE2 receptor to prevent viral invasion. At the same time, they alleviated complications caused by the virus through anti-inflammatory effects, improved immune response and other functions. Resveratrol inhibits SARS-CoV-2 replication with reduced cytotoxicity. The ability of resveratrol to inhibit SARS-CoV-2 replication was assessed in Vero cells *in vitro* using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction and immunofluorescence assays. Research has shown that resveratrol and polydatin derived from the Chinese medicine *Polygonum cuspidatum* are specific and selective inhibitors of 3-chymotrypsin-like protease and papain as SARS-CoV-2 protease *in vitro*. Melatonin interacts with CD147, the preferred cellular receptor of SARS-CoV-2, which diffuses in cell walls, particularly in erythrocytes and endothelium. This feature is seen as a protective mechanism against several pathological pathways that can occur during COVID-19, such as hemoglobin denaturation, iron accumulation, hypoxia, cardiomyocyte damage, and hypercoagulation. Glycyrrhizin has demonstrated potential therapeutic benefit in COVID-19 infections through multiple mechanisms. This includes inhibiting the accumulation of intracellular reactive oxygen species (ROS), signaling molecules that play a critical role in the inflammatory response triggered by viral infections. Inhibition of reactive oxygen species generation by glycyrrhizin can also reduce activation of nuclear factor kappa-beta (NFκB), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38, and redox signaling processes known to be involved in viral replication. Quercetin exhibits potent immunomodulatory properties by suppressing the expression of several pro-inflammatory cytokines and signaling path-

ways. Studies have shown that treatment with quercetin-loaded micro emulsion (QR-ME) during a 22-day study reduced airway inflammation by reducing the expression of IL-5 and IL-4. Quercetin also reduced the activation of the NF-κB inflammatory pathway and the expression levels of P-selectins. NAC inhibits NF-κB as well as replication of human influenza viruses (strain H5N1, Vietnam/VN1203) in human lung epithelial cells in a dose-dependent manner. NAC also reduced the production of pro-inflammatory cytokines (IL-8, CXCL10, CCL5 and IL-6), thus reducing the chemotactic migration of monocytes. In addition, NAC has been shown to inhibit the reproduction of other viruses such as human immunodeficiency virus (HIV) and respiratory syncytial virus (RSV). NAC may help prevent or control infections caused by RNA viruses because the drug enhances the signaling functions of TLR7 and mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) in the production of IFN-1. IFNs are able to inhibit the replication of SARS-type coronaviruses, so they may be useful in the treatment of COVID-19.

### Conclusions

The global pandemic caused by the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), for which there is still no effective vaccine or treatment, has resulted in a global public health emergency. Despite the lack of clinical data, compelling evidence from the literature suggests that some nutraceuticals and plant compounds derived from plant extracts have potential for use in the treatment of COVID-19. Although there is already strong evidence in the literature for the potential of these compounds to combat the current COVID-19 pandemic, new evidence is gradually emerging. However, the clinical evidence provided is still inconclusive, and there are also inconsistencies in the data, as some clinical studies have not achieved the desired effects. Given these factors, randomized controlled trials are needed to address and clarify questions regarding the use of these compounds. Thus, there is an urgent need for clinical testing of compounds that could help fight the COVID-19 pandemic.

## REFERENCES

1. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection [Fateme Zahedipour](#), [Seyede Atefe Hosseini](#), [Thozhukat Sathyapalan](#) *Phytother Res.* 2020 Nov; 34 (11): 2911-2920.
2. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures [Ying Peng](#), [Mingyue Ao](#), [Baohua Dong](#) *Drug Des Devel Ther* 2021 Nov 2; 15: 4503-4525.
3. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19 [M Mrityunjaya](#), [V Pavithra](#), [R Neelam](#) *Frontiers in Immunology* 2020 Oct 7; 11: 570122.
4. Study of Baicalin toward COVID-19 Treatment: In silico Target Analysis and in vitro Inhibitory Effects on SARS-CoV-2 Proteases [Chingju Lin](#), [Fuu-Jen Tsai](#), [Yuan-Man Hsu](#) *Biomed Hub* 2021 Nov 12; 6 (3): 122-137.
5. Study of Baicalin toward COVID-19 Treatment: In silico Target Analysis and in vitro Inhibitory Effects on SARS-CoV-2 Proteases [Chingju Lina](#), [Fuu-Jen Tsai](#), [c, d Yuan-Man Hsu](#).
6. Inspiration for COVID-19 Treatment: Network Analysis and Experimental Validation of Baicalin for Cytokine Storm [Jia You](#), [Huawei Li](#), [Peng Fan](#).
7. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID [Mark A Marinella](#) *Int J Clin Pract* 2020 Sep; 74 (9): 13535.
8. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2 [L H Ramdani](#), [K Bachari](#) *Acta Virol* 2020; 64 (3): 276-280.
9. The potential role of resveratrol as supportive antiviral in treating conditions such as COVID-19 – A formulator's perspective [Roy van Brummelen](#), [Anna C van Brummelen](#) *Biomed Pharmacother* 2022 Apr; 148:112767.
10. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc [Salvatore Corrao](#), [Raffaella Mallaci Bocchio](#), [Marika Lo Monaco](#) *Nutrients* 2021 Apr 12; 13 (4): 1261.
11. Aging in the Perspective of Integrative Medicine, Psychoneuroendocrine Immunology and Hormesis. [Curr. Aging Sci.](#) [Cavezzi A.](#), [Ambrosini L.](#), [Colucci R.](#), [Ionna G.](#) [Urso S.](#) 2020. 13. 82–91.
12. Melatonin inhibits inflammasome-associated activation of endothelium and macrophages attenuating pulmonary arterial hypertension. [Zhang, J.](#); [Lu, X.](#); [Liu, M.](#); [Fan, H.](#); *Cardiovasc. Res.* 2020, 116, 2156–2169.
13. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? [Christian Bailly](#), [Gérard Vergoten](#) *Pharmacology Therapeutics Volume 214*, October 2020.
14. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. [Pan Luo](#), [Dong Liu](#), [Juan Li](#) *Int J Antimicrob Agents* 2020 Jun; 55 (6): 105995.
15. Quercetin in the Prevention and Treatment of Coronavirus Infections: A Focus on SARS-CoV-2 [Amin Gasmi](#), [Pavan Kumar Mujawdiya](#), [Roman Lysiuk](#) *Pharmaceuticals (Basel)* 2022 Aug 25; 15 (9): 1049.
16. Roles of flavonoids against coronavirus infection [Maria Russo](#), [Stefania Moccia](#), [Carmela Spagnuolo](#) *Chemico-Biological Interactions Volume 328*, 1 September 2020, 109211.
17. Quercetin and its derivate as antiviral potentials: A comprehensive review [Amalia Di Petrillo](#), [Germano Orrù](#), [Antonella Fais](#), [Massimo C Fantini](#) *Phytother Res.* 2022 Jan; 36 (1): 266-278.
18. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review [Zhongcheng Shi](#), [Carlos A Puyo](#) *Ther Clin Risk Manag* 2020 Nov 2; 16: 1047-1055.
19. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2 *Med Hypotheses* 2020 Oct; 143: 109862.
20. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients [Sergey N Avdeev](#), [Viliya V Gaynitdinova](#), [Zamira M Merzhoeva](#), [Zelimkhan G-M Berikkhanov](#).



**РЕЗЮМЕ****ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ COVID-19: СПЕЦИФІЧНІ ДО ВІРУСУ НУТРИЦЕВТИКИ ТА РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ**

Маньківська О.Ю., Курченко К.А., Федорук Г.В., Курченко А.І.

*Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ*

**Мета роботи.** Провести аналіз сучасних джерел літератури про клінічні симптоми у пацієнтів з коронавірусом COVID-19, та підтвердити, що деякі нутрицевтики та рослинні сполуки, які отримані з рослинних екстрактів, можуть бути використані при лікуванні COVID-19.

**Результати та обговорення.** З'являються свідчення протівірусного потенціалу рослинних сполук. Куркумін має протівірусну активність проти широкого спектру вірусів, включаючи вірус грипу, аденовірус, гепатит, вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2) та віруси Зіка. Показано, що байкалін та байкалеїн інгібують SARS-CoV *in vitro*, а skutelarin може зв'язуватися з рецептором ACE2 для запобігання вірусній інвазії. Ресвератрол пригнічує реплікацію SARS-CoV-2, знижуючи цитотоксичність. Мелатонін взаємодіє з CD147, клітинним рецептором SARS-CoV-2, який дифундує в клітинні стінки, особливо в еритроцити та ендотелій. Гліциризин продемонстрував потенційну терапевтичну користь при інфекціях COVID-19 завдяки безлічі механізмів. Кверцетин виявляє потужні імуномодулюючі властивості, пригнічуючи експресію кількох прозапальних цитокінів та сигнальних шляхів. Інтерферони здатні пригнічувати реплікацію коронавірусів типу SARS, тому вони можуть бути корисними при лікуванні COVID-19.

**Висновки.** Незважаючи на відсутність клінічних даних, докази з літератури свідчать про те, що деякі нутрицевтики та рослинні сполуки, отримані з рослинних екстрактів, можуть використовуватися для лікування COVID-19. Однак надані клінічні докази все ще непереконливі, а також існують суперечності. Враховуючи ці фактори, необхідні рандомізовані контрольовані дослідження, які могли б допомогти в боротьбі з пандемією COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, нутрицевтики, рослинні екстракти, профілактика.

**AUTHOR'S REFERENCE****Курченко Андрій Ігорович**

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Адреса:** Київ-79 вул. Волоська, 47

**Тел.:** 099 144 62 40

**E-mail:** [andriy.kurchenko@gmail.com](mailto:andriy.kurchenko@gmail.com)

**Kurchenko Andrii**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology with Section of Medical Genetics of Bogomolets National Medical University

**Address:** Kyiv, str. Voloska, 47

**Tel.:** 099 144 62 40

**E-mail:** [andriy.kurchenko@gmail.com](mailto:andriy.kurchenko@gmail.com)

**Маньківська Ольга Юріївна**

Провізор, кафедра клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

**Адреса:** Київ-79, вул. Волоська, 47

**Тел.:** 050 644 17 37

**E-mail:** [mankovskaaolga70@gmail.com](mailto:mankovskaaolga70@gmail.com)



**Mankivska Olha**

Pharmacist, department of clinical immunology and Allergology with the section of medical genetics of Bogomolets National Medical University

**Address:** Kyiv-79, str. Voloska, 47

**Tel.:** 050 644 17 37

**E-mail:** [mankovskaolga70@gmail.com](mailto:mankovskaolga70@gmail.com)

**Федорук Галина Вікторівна**

Кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Адреса:** Київ-79, вул. Волоська, 47

**Тел.:** +38-050-382-98-03

**E-mail:** [galafedoruk@gmail.com](mailto:galafedoruk@gmail.com)

**Fedoruk Halyna**

Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology with the Section of Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University

**Address:** Kyiv-79, str. Voloska, 47

**Tel.:** +38-050-382-98-03

**E-mail:** [galafedoruk@gmail.com](mailto:galafedoruk@gmail.com)

**Курченко Костянтин Андрійович**

Науковий співробітник Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Адреса:** Київ-79 вул. Волоська, 47

**Тел.:** 099-144-62-40

**E-mail:** [andriy.kurchenko@gmail.com](mailto:andriy.kurchenko@gmail.com)

**Kurchenko Kostiantyn**

Scientific employee of the Department of Clinical Immunology and Allergology with Section of Medical Genetics of Bogomolets National Medical University

**Address:** Kyiv, str. Voloska, 47

**Tel.:** 099-144-62-40

**E-mail:** [andriy.kurchenko@gmail.com](mailto:andriy.kurchenko@gmail.com)

*Стаття надійшла до редакції 25.01.2023 р.*

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

© Мальцев Д.В., 2023

DOI: 10.37321/journaldvc.2023.1-04

УДК 612.017.1:616-008.6

### О НОВЛЕНІ УЗАГАЛЬНЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ЛЮДИНИ

Мальцев Д.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

**Мета роботи.** Провести систематизацію наукових доказів ефективності застосування різних лікувальних засобів при герпесвірусних інфекціях людини в клінічній практиці.

**Матеріали та методи.** Представлені рекомендації є оновленням відповідного документу 2012 року щодо лікування герпесвірусних інфекцій з врахуванням нових наукових доказів, накопичених протягом останнього десятиліття і опублікованих у рецензованих періодичних медичних виданнях, що видозмінюють підходи до лікування герпесвірусних інфекцій. Здійснено аналітичний огляд наукових публікацій, присвячених вивченню класифікації, клінічних проявів та різних аналогів нуклеозидів, аденіну арабінозиду, артесунату та імунотерапевтичних інтервенцій для лікування або профілактики герпесвірусних інфекцій.

**Результати та обговорення.** Приймаючи до уваги пантропізм герпесвірусних збудників і здатність до індукції мультиорганичних уражень із залученням різних патогенетичних шляхів, медичні фахівці всіх спеціальностей повинні бути належним чином поінформовані з проблеми герпесвірусних інфекцій та, відповідно, вміти своєчасно виявляти, лікувати та попереджати різні форми герпетичних інфекцій. На відміну від збудників ГРВІ і багатьох інших вірусних агентів, здатних уражати *Homo sapiens*, герпесвіруси мають складну адаптивну програму паразитування в організмі людини, що передбачає тонке реципрокне маневрування збудника під час реалізації репродуктивного потенціалу у відповідь на тиск з боку імунного нагляду організму хазяїна з метою ухилення від імунної відповіді. Основу сучасної противірусної терапії при герпесвірусних інфекціях складають ациклическі аналоги нуклеозидів як специфічні віростатичні протигерпетичні хіміопрепарати, основний механізм дії яких полягає у вибірковій блокаді елонгації вірусної ДНК під час реплікації (табл. 2). Ацикловір ефективний здебільшого при інфекціях, викликаних альфагерпесвірусами, однак не бета- і гаммагерпесвірусами, коли застосовують переважно ганцикловір, фоскарнет та цидофовір. Розрізняють епізодичну і супресивну терапію герпесвірусних інфекцій противірусними хіміопрепаратами. Епізодична терапія призначається у разі первинної інфекції та при поодиноких важких епізодах реактивації латентного або персистуючого герпесвірусу в гостру фазу патологічного процесу. Супресивна терапія може включати індукційну і підтримувальну фазу або складатися тільки з підтримувальної фази залежно від важкості інфекційного ураження. Рекомендації, засновані на наукових доказах, створені для регламентування, стратифікації та оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам з герпесвірусними інфекціями.

**Висновки.** Розглянута доказова база різних аналогів нуклеозидів, аденіну арабінозиду, артесунату та різноманітних імунотерапевтичних інтервенцій, призначених з метою лікування або профілактики герпесвірусних інфекцій. Підкреслено мультидисциплінарність і персоні-

русними ураженнями. Дані рекомендації будуть корисними для лікарів різних спеціальностей з огляду на безпрецедентний пантропізм герпесвірусних агентів людини.

**Ключові слова:** ацикловір, валацикловір, ганцикловір, валганцикловір, імунотерапія, імунізація, профілактика.

## Вступ

Лікування герпесвірусних інфекцій в даний час є одним із найважливіших і затребуваних, однак, водночас, складних і суперечливих для реалізації завдань в сучасній медицині. Герпетичні інфекції – група поширених в популяції інфекційних захворювань, викликаних опортуністичними вірусами з родини *Herpesviridae*. Хоча наразі інфіковано хоча б одним герпесвірусом 90-95% населення планети, симптомні форми хвороби розвиваються лише в окремих осіб, здебільшого в основному у пацієнтів з імунodefіцитним станом [43, 88]. Незважаючи на міжвидові відмінності, всі герпесвіруси мають певні спільні біологічні властивості: антропонозність, убіквітарність, пантропізм, опортуністичність, множинність шляхів передачі, складну адаптивну програму паразитування, здатність до довічного збереження в організмі людини, імуносупресивність, можливість індукції автоімунних, алергічних та імунізаційних ускладнень, а також мають онкогенні властивості [44]. Вищевикладене обґрунтовує спільні стратегію, тактику і принципи лікування та профілактичні заходи інфекцій, викликаних герпесвірусами різних видів. Втім, герпетичні агенти відрізняються за генетичним складом ДНК, рецепторами для проникнення в чутливі клітини, тривалістю циклу репродукції, ензиматичною активністю власних білків, переважним тропізмом до тканин і, відповідно, біологічними резервуарами, шляхами поширення в організмі людини та чутливістю до противірусних препаратів [43]. Це вказує на доцільність диференційованого підходу до складання плану лікування пацієнтів з урахуванням виду і штаму герпесвірусу. При ослабленому імунному нагляді з боку організму хазяїна герпесвіруси

призводять як до розвитку системних запальних патологічних процесів, так і до локальних уражень різноманітних органів і систем людського організму: шкіри, слизових оболонок, внутрішніх органів, нервової та імунної систем з певними видовими відмінностями, а в умовах важкої імуносупресії можуть індукувати дисеміновані форми хвороби з поліорганним залученням, індукцією синдрому системної запальної відповіді і дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові [34, 88]. Ця особливість робить наріжним каменем успішного лікування герпесвірусних інфекцій заходи з усунення імунodefіциту, що зумовив критичне зниження імунного нагляду за герпесвірусом, що обґрунтовує комплексність терапевтичного підходу при герпетичних інфекціях людини. Зважаючи на значну поширеність в людській популяції і часті випадки клінічно маніфестних форм герпетичних інфекцій в практиці, останні чинять виразний негативний вплив на здоров'я сучасної людини, залишаючись недооціненою причиною ускладнень, які порушують якість життя, стають причиною інвалідності та передчасної смерті людей. Вказані особливості виводять проблему герпесвірусних інфекцій із царини індивідуальної в зону суспільної медицини. Сучасна ефективна система кваліфікованої медичної допомоги пацієнтам з герпетичними інфекціями не тільки сприятиме збереженню індивідуального здоров'я уражених осіб, однак і забезпечить суттєве покращення здоров'я людської популяції в цілому [19].

## Результати та обговорення

З огляду на безпрецедентний пантропізм герпесвірусних збудників і здатність до індукції мультиорганних уражень із залученням різних патогенетичних шляхів [92],

медичні фахівці всіх спеціальностей повинні бути належним чином поінформовані з проблеми герпесвірусних інфекцій людини та, відповідно, вміти своєчасно і якісно виявляти, лікувати та попереджати різні форми герпетичних інфекцій в клінічній практиці. Це обґрунтовує персоніфіковані і мультидисциплінарні терапевтичні та профілактичні підходи до герпетичних інфекцій людини. Дані лікувальні рекомендації, засновані на наукових доказах, створені для регламентування, стратифікації та оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам з герпесвірусними інфекціями. Впровадження представлених рекомендацій в клінічну практику підвищить обізнаність лікарів з проблеми герпесвірусних інфекцій і покращить якість надання медичної допомоги таким пацієнтам, що дозволить добитися прогресу в подоланні епідемії герпесвірусних інфекцій в сучасній людській популяції і, відповідно, зменшить соціально-економічний тягар суспільства, пов'язаний з герпесвірусами [19]. Родина *Herpesviridae* поділяється на 3 підродина, що позначаються грецькими літерами  $\alpha$  (альфа),  $\beta$  (бета) й  $\gamma$  (гамма) [88]. Представники цих підродин відрізняються за чутливістю до лікувальних втручань, що обґрунтовує необхідність проведення диференційованих терапевтичних програм. Наразі описано та охарактеризовано 8 видів герпесвірусів, зокрема – по 3 види в  $\alpha$ - і  $\beta$ -підродинах, і ще додаткових два види в  $\gamma$ -підродині. Тим не менше, International Committee on Taxonomy of Viruses рекомендує розглядати HHV-6A та HHV-6B як різні види герпесу, а не як штами одного

виду [2]. В такому разі йдеться про 9 видів вірусів родини *Herpesviridae*. Герпесвіруси різних видів, навіть в межах однієї підродини, відрізняються за чутливістю до лікувальних втручань, що має враховуватися при плануванні терапевтичних втручань. Незважаючи на властивість пантропізму, можна виділити переважно нейротропні герпесвіруси, до яких відносяться вірусні агенти  $\alpha$ -підродини, біологічний резервуар яких в організмі людини міститься в сенсорних нервових гангліях краніальних і периферичних нервів, що призводить до феномену ухилення від імунного нагляду в імунопревільованих забар'єрних органах [45, 97], та переважно лімфотропні герпесвіруси, які представлені вірусами  $\beta$ - і  $\gamma$ -підродин, які використовують у якості біологічного резервуару лімфоцити, наділені імунокомпетентними функціями, що зумовлює феномен імунологічного парадоксу [69]. При цьому  $\beta$ -герпесвіруси проявляють переважний тропізм до Т-лімфоцитів, тоді як  $\gamma$ -герпесвіруси – до В-клітин. Важливою вимогою до противірусних ліків при нейротропних герпесвірусних інфекцій є здатність препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр, а при лімфотропних – можливість накопичення в лімфатичних органах [79]. Комплексному лікуванню мають підлягати клінічно маніфестні форми герпесвірусних інфекцій. В таблиці 1 наведена класифікація герпесвірусів та основні клінічні прояви, викликані герпесвірусом кожного виду у разі первинної інфекції та реактивації зі стану латентності або персистенції.

**Таблиця 1. Класифікація герпесвірусів та основних клінічних проявів герпесвірусних інфекцій**

| Вид герпесвірусу                                                                                                    | Гостра інфекція (основні прояви)                                                                                             | Хронічна інфекція, або реактивація (основні прояви)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вірус простого герпесу 1 типу, HSV-1, підродина <i><math>\alpha</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Simplexvirus</i>  | Орофациальний герпес, кератокон'юнктивіт, скроневий енцефаліт або безсимптомно                                               | Герпес слизових оболонок і шкіри, кератокон'юнктивіт, гепатит, скроневий енцефаліт, неврит лицьового нерву та інші неврологічні й вісцеральні ураження [88, 97]                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Вірус простого герпесу 2 типу, HSV-2, підродина <i><math>\alpha</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Simplexvirus</i>  | Генітальний герпес, герпес новонароджених, дисемінований герпес або безсимптомно                                             | Такі самі, як і в HSV-1, з переважанням генітального герпесу, уражень периферичної і центральної нервової системи на попереково-крижовому рівні (мієліт, менінгомієліт, мієлорадикулоневрит та ін.) [88, 97]                                                                                                                                                                                                          |
| Вірус <i>Varicella zoster</i> , VZV, підродина <i><math>\alpha</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Varicellovirus</i> | Вітряна віспа, дисемінована вітряна віспа                                                                                    | Оперізуючий герпес, синдром Рамсея Ханта, серозний менінгіт, менінгіт Молларе, васкуліти церебральних та периферичних судин, грудний мієліт, гігантоклітинна пневмонія та інші ураження нервової системи та вісцеральних органів [68, 88, 97]                                                                                                                                                                         |
| Вірус Епштейна-Барр, EBV, підродина <i><math>\gamma</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Lymphocryptovirus</i>         | Гострий інфекційний мононуклеоз або безсимптомно                                                                             | Хронічний мононуклеоз, або хронічна активна EBV-інфекція, лімфома Беркітта, назофарингеальна карцинома, В-клітинні лімфоми, первинні лімфоми ЦНС, лімфопроліферативні захворювання, посттрансплантаційний синдром, ураження вісцеральних органів та нервової системи, деякі аутоімунні ускладнення, включаючи розсіяний склероз та системний червоний вовчак [69, 79]                                                 |
| Цитомегаловірус, CMV, підродина <i><math>\beta</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Cytomegalovirus</i>                | Природжені аномалії розвитку плода, цитомегалія при імунодефіцитах, гостре мононуклеозоподібне захворювання або безсимптомно | Хронічне мононуклеозоподібне захворювання, хронічна цитомегалія (гепатит, пневмонія, енцефаліт, цитомегалічні клітини та ін.) після трансплантації органів і тканин, а також – хоріоретиніт, езофагіт, ентероколіт і нейроінфекція при СНІДі [34]                                                                                                                                                                     |
| Вірус герпесу 6А типу, HHV-6A, підродина <i><math>\beta</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Roseolovirus</i>          | Безсимптомно або гостра гарячкова хвороба                                                                                    | Системні хвороби при СНІДі, демієлінізуючий лейкоенцефаліт, ромбенцефаліт, тригер розсіяного склерозу, лімфопроліферативні злякисні новоутворення [3, 43, 44]                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Вірус герпесу 6В типу, HHV-6B, підродина <i><math>\beta</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Roseolovirus</i>          | Раптова екзантема дітей раннього віку, гостра гарячкова хвороба, фебрильні і нефебрильні судоми або безсимптомно             | Рецидивні фебрильні судоми; некротичні енцефалопатії; мононуклеозоподібний синдром; синдром хронічної втоми/міалгічний енцефаломієліт; скронева медіанна епілепсія, асоційована зі скроневим медіанним склерозом; інтерстиційний пневмоніт; міокардит; лімбічний і дієнцефальний енцефаліт; гігантоклітинний синцитіальний гепатит, а також – системні захворювання після трансплантації органів і тканин [3, 43, 44] |
| Вірус герпесу 7 типу, HHV-7, підродина <i><math>\beta</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Roseolovirus</i>            | Раптова екзантема дітей раннього віку або безсимптомно                                                                       | Синдром хронічної втоми/міалгічний енцефаломієліт, мононуклеозоподібний синдром, різноманітні неврологічні ураження, фебрильні судоми, ураження вісцеральних органів [3, 44]                                                                                                                                                                                                                                          |
| Вірус герпесу 8 типу, HHV-8, підродина <i><math>\gamma</math>-herpesvirinae</i> , рід <i>Rhadinovirus</i>           | Безсимптомно або гостра макулопапульозна екзантема                                                                           | Саркома Капоші, хвороба Кастлемана, лімфоми серозних оболонок, лімфоцитарний гранулематозний пневмоніт, первинні лімфоми ЦНС [16]                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Представлені рекомендації є оновленням відповідного документу 2012 року щодо лікування герпесвірусних інфекцій у людей [1] з врахуванням нових наукових доказів, накопичених протягом останнього десятиліття і опублікованих у рецензованих періодичних медичних виданнях, що видозмінюють підходи до лікування інфекційних уражень людського організму, спричинених герпесвірусами різних видів. При підготовці був проведений систематичний пошук клінічних настанов за ключовими словами “herpes simplex”, “varicella”, “zoster”, “cytomegalovirus”, “virus Epstein-Barr”, “human herpes virus type 6”, “human herpes virus type 7”, “human herpes virus type 8” в базах настанов G-I-N, Dynamed та National Guideline Clearinghouse без обмеження періоду пошуку. Було знайдено 13 настанов, дані яких були враховані при підготовці представлених рекомендацій: Genital Herpes: Gynecological Aspects, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2008. Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2008. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2010. Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2012; Management of Genital Herpes in Pregnancy, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014. UK national guideline for the management of anogenital herpes, British Association for Sexual Health and HIV, 2014. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. Infectious Diseases Society of America. 2007. European guideline for the management of genital herpes. IUSTI/WHO Europe. 2010. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. Italy. 2012. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. 2013. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. The Transplantation Society International CMV Consensus Group.

2013. Management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation. West of Scotland Cancer Centre. 2013. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Centres for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2016. Оскільки знайдені і відібрані настанови не охоплюють різноманіття клінічних проблем, пов'язаних з герпетичними інфекціями людини, додатково здійснено систематичний пошук англomовних наукових публікацій: систематичних оглядів, включаючи мета-аналізи, результатів контрольованих клінічних досліджень і повідомлень про клінічні випадки, в рецензованих періодичних виданнях в спеціалізованих електронних базах даних MEDLINE, PubMed, Embase, SCOPUS, Cochrane Database, за ключовими словами “herpes simplex”, “varicella”, “zoster”, “cytomegalovirus”, “virus Epstein-Barr”, “human herpes virus type 6”, “human herpes virus type 7”, “human herpes virus type 8” окремо та в комбінації з додатковими термінами “treatment”, “prophylaxis” за період з 2012 до 2023 року. В результаті проведеного пошуку було знайдено 805 літературних джерел. Однак внаслідок подальшого вивчення, для остаточного аналізу включили лише 92 публікації, інформація з яких склала основу даної настанови. Інші джерела літератури були виключені з подальшого аналізу, оскільки перевага надавалася саме мета-аналізам, систематичним оглядам та подвійним сліпим плацебо контрольованим рандомізованим клінічним дослідженням. При підготовці цих рекомендацій також використовували дані міжнародних спеціалізованих баз даних Immunodeficiency Resource, ORPHANET, Malacards, а також результати наукових досліджень, оглядів і монографій з проблеми герпетичних інфекцій людини з власних архівів авторів, в тому числі – отримані при особистому спілкуванні з авторами статей,

опублікованих у рецензованих періодичних виданнях, що індексуються у електронних базах даних PubMed, SCOPUS, Web of Science, якщо ці статті були ключовими для висвітлення деяких важливих аспектів лікування і профілактики герпесвірусних інфекцій у людей. В цілому було відібрано 102 наукові публікації. Для вибору правильної лікувальної стратегії необхідне визначення поточної форми герпесвірусної інфекції в організмі пацієнта. На відміну від збудників ГРВІ і багатьох інших вірусних агентів, здатних уражати *Homo sapiens*, герпесвіруси мають складну адаптивну програму паразитування в організмі людини, що передбачає тонке реципронне маневрування збудника під час реалізації репродуктивного потенціалу у відповідь на тиск з боку імунного нагляду організму хазяїна з метою ухилення від імунної відповіді [102]. Первинною називають герпесвірусну інфекцію у неімунному до даного герпесвірусу організмі людини, що вперше в своєму житті інфікувався цим герпесвірусним агентом [47, 70]. Первинна герпесвірусна інфекція часто відрізняється за клінічними проявами від вторинної (наприклад, вітряна віспа проти оперізуючого герпесу при VZV-інфекції) [88], що підкреслює ключову роль взаємодії вірулентних властивостей герпесвірусу з чинниками резистентності організму хазяїна, включаючи імунний нагляд, при формуванні поточної клінічної картини герпесвірусної інфекції. Діагностичні лабораторні критерії первинної герпесвірусної інфекції: IgM+, IgG, сероконверсія [57]. Первинна герпесвірусна інфекція потребує лікування лише у разі формування клінічно маніфестної форми [32]. Вторинною називають герпесвірусну інфекцію, що розвивається в імунному до даного герпесвірусу організмі хазяїна [57]. Вторинна інфекція може бути латентною, або скритою, коли вірус перебуває в неактивному стані в біологічному резервуарі у вигляді нуклеїнових кислот, не відтворюючи зовсім або майже не відтворюючи дочірні

популяції віріонів через часткову експресію геному, пов'язану лише з продукцією спеціальних білків, асоційованих з латентністю [86, 88]. Латентна герпесвірусна інфекція – результат ухилення вірусу від імунної відповіді, є безсимптомною, реалізується в імунокомпетентному організмі людини під тиском імунного нагляду, може бути довічною і не потребує лікування. Прикладом скритої герпесвірусної інфекції може бути латентність HSV-1 в сенсорному ганглії трійчастого нерву [45]. Діагностичні лабораторні критерії латентності для  $\alpha$ -герпесвірусів: IgM-, IgG+, ПЛР епітелій -, ПЛР слина -, ПЛР кров -. Діагностичні лабораторні критерії латентності для  $\beta$ - та  $\gamma$ -герпесвірусів: IgM-, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина -, ПЛР кров - [88]. При деякому зменшенні імунного нагляду вторинна інфекція може перебігати у формі персистенції, посилюючи репродуктивну активність в зоні біологічного резервуару [69]. Під персистуючою інфекцією розуміють особливий баланс між обмеженою репродуктивною активністю герпесвірусу в зоні біологічного резервуару з формуванням популяцій дочірніх віріонів, однак – без генералізації в організмі людини, та збереженням структурних, функціональних та біосинтетичних потенцій інфікованих герпесвірусом людських клітин. Прикладом персистуючої герпесвірусної інфекції є персистенція EBV в слинних залозах з позитивними результатами ПЛР слини [47, 69]. Як і латентність, персистенція герпесвірусів зазвичай безсимптомна, може бути довічною, реалізується в імунокомпетентному організмі і не потребує лікування. Її клінічне значення наразі дискутується. Для  $\alpha$ -герпесвірусів, на відміну від  $\beta$ - і  $\gamma$ -герпесвірусів, виявлення ДНК вірусу в слині нерідко супроводжується клінічними проявами [74], а реальна персистенція не доступна для рутинної діагностики в клінічній практиці, однак можлива при застосуванні високотехнологічних інвазивних діагностичних підходів (табл. 2). Діагностичні лабораторні критерії персистенції

для  $\beta$ - та  $\gamma$ -герпесвірусів: IgM-, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров - [57, 69]. Активна вторинна герпесвірусна інфекція характеризується репродукцією вірусу з цитопатичною дією на клітини-мішені внаслідок виходу вірусного агенту з-під тиску імунного нагляду організму. Така форма формується зазвичай в імуноскомпрометованому організмі, є клінічно маніфестною і небезпечною для здоров'я та, відповідно, потребує лікування. Може бути хронічна активна герпесвірусна інфекція, яка формується після епізоду первинної інфекції без проміжку часу латентності і/або персистенції [94], та реактивована герпесвірусна інфекція, що розвивається услід за первинною після різного за тривалістю періоду латентності і/або персистенції [57, 86].

Діагностичні лабораторні критерії активації для  $\alpha$ -герпесвірусів: IgM-, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров+ або -. Діагностичні лабораторні критерії реактивації для  $\alpha$ -герпесвірусів: IgM+, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров + або -. Діагностичні лабораторні критерії реактивації для  $\beta$ - та  $\gamma$ -герпесвірусів: IgM-, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров +. Діагностичні лабораторні критерії реактивації для  $\beta$ - і  $\gamma$ -герпесвірусів: IgM+, IgG+, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров + [92].

Залежно від тиску з боку імунного нагляду, активація або реактивація герпесвірусу може бути повною або неповною (incomplete multiplication за Lerner A. зі спів.) [52, 53]. При повній активації відзначаються вільні віріони у сироватці/плазмі крові, лікворі і/або рідині задньої камери ока (ПЛР плазми/сироватки крові +, ПЛР ліквору +, ПЛР рідини задньої камери ока +). Прикладом повної активності герпесвірусної інфекції можуть бути ізольовані орган-

ні ураження (гострий лімбічний енцефаліт HHV-6 етіології у реципієнта аlogenних гемопоетичних клітин крові) [61], або дисеміновані форми інфекцій з симультантним поліорганним залученням [92] – цитомегалія з хоріоретинітом, енцефалітом, езофагітом, гепатитом та гастроентеритом у реципієнтів аlogenної нирки [34]. При неповній активації вірус міститься в лейкоцитах крові, ліквору та рідині задньої камери ока, однак вільні віріони у цих рідинах не відзначаються (ПЛР лейкоцитів крові +, ПЛР периферичних мононуклеарних клітин крові (PBMC – peripheral blood mononuclear cells) +, ПЛР цільної крові (WBPCr – whole blood PCR) +, феномен інтратекального та інтраокулярного синтезу специфічних до вірусу IgG +, ПЛР плазми/сироватки крові -, ПЛР ліквору -, ПЛР рідини задньої камери ока - [47, 57]. При повній активації герпесвірусу формується дисемінована герпетична інфекція з поліорганним ураженням або розвиваються ізольовані ураження вісцеральних органів і нервової системи, тоді як при неповній активації мають місце фенотипи хронічного персистуючого субфебрилітету, локальної або генералізованої персистуючої лімфаденопатії, синдрому хронічної втоми/міалгічного енцефаломієліту, герпесвірус-асоційованих нейродегенерацій, а також – саме така форма паразитування вірусів пов'язана з індукцією автоімунних та алергічних ускладнень [51] (табл. 2). Якщо для усунення епізодів повної реактивації герпесвірусів достатньо 2-3-тижневий курс інфузійної противірусної терапії (у пацієнтів з енцефалітами) [61], неповна реактивація герпетичних агентів може потребувати тривалого (6 міс.) курсу пероральної протигерпетичної терапії, як це відзначається при синдромі хронічної втоми/міалгічному енцефаломієліті [52].



Таблиця 2. Лабораторні діагностичні критерії різних форм герпесвірусних інфекцій за поточною біологічною програмою репродукції

| Форма інфекції |         | $\alpha$ -герпесвіруси                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $\beta$ - і $\gamma$ -герпесвіруси                                                      |
|----------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Первинна       |         | IgM+, IgG-, сероконверсія                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                         |
| Латентна       |         | IgM -, IgG +, ПЛР епітелій -, ПЛР слина -, ПЛР кров -                                                                                                                                                                                                                                                                       | IgM -, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина -, ПЛР кров -                                   |
| Персистуюча    |         | ПЛР в режимі зворотної транскрипції <i>in situ</i> , імуногістохімічні та хемілюмінісцентні дослідження, електронна мікроскопія біоптатів нервової системи із зон персистенції                                                                                                                                              | IgM -, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР кров -                       |
| Активіація     | Повна   | IgM -, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР плазми або сироватка крові + або -                                                                                                                                                                                                                               | IgM -, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР плазми або сироватки крові + |
|                | Неповна | ПЛР лейкоцитів крові +, ПЛР периферичних мононуклеарних клітин крові (PBMC – peripheral blood mononuclear cells) +, ПЛР цільної крові (WBP – whole blood PCR) +, феномен інтраокулярної та інтраокулярної синтезу специфічних до вірусу IgG +, ПЛР плазми/сироватки крові -, ПЛР ліквору -, ПЛР рідини задньої камери ока - |                                                                                         |
| Реактивація    | Повна   | IgM +, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР плазми або сироватки крові + або -                                                                                                                                                                                                                               | IgM +, IgG +, ПЛР епітелій +, ПЛР слина +, ПЛР сеча +, ПЛР плазми або сироватки крові + |
|                | Неповна | ПЛР лейкоцитів крові +, ПЛР периферичних мононуклеарних клітин крові (PBMC – peripheral blood mononuclear cells) +, ПЛР цільної крові (WBP – whole blood PCR) +, феномен інтраокулярної та інтраокулярної синтезу специфічних до вірусу IgG +, ПЛР плазми/сироватки крові -, ПЛР ліквору -, ПЛР рідини задньої камери ока - |                                                                                         |

Реактивовані герпесвірусні інфекції розвиваються в імунокомпетентних осіб, що досі не знайшло належного пояснення [54, 70], здебільшого виникають при імуносупресії [71], що робить імунотерапевтичні втручання важливим компонентом лікувальної програми. Встановлено, що організм людини може бути первинно резистентним або чутливим до герпесвірусу того чи іншого виду. Прикладом первинної резистентності до герпесвірусу є стійкість до інфікування  $\alpha$ -герпесвірусами у пацієнтів з сімейною дизавтономією, оскільки периферичні нерви у таких людей не мають

нервових волокон типу C, що використовують  $\alpha$ -герпесвіруси для проникнення в організм людини та подальшої транснервальної міграції в ньому [59]. У чутливих імунокомпетентних осіб герпесвірусні інфекції перебігають безсимптомно під впливом імунного нагляду, проявляючи опортуністичні властивості. Виключенням є лише короткочасний клінічно маніфестний епізод вітряної віспи у разі первинного інфікування VZV неімунного організму. Для підтримання активного стану (літичної інфекції) і формування клінічно маніфестних уражень, герпесвіруси потребу-

ють зниження імунного нагляду внаслідок формування стану імуносупресії, характерного для первинних або вторинних імунодефіцитів. Парадокс полягає у тому, що й самі герпесвіруси можуть чинити подальшу імуносупресію, первинно реактивувшись в умовах передіснуючого імунодефіциту, замикаючи порочне коло (*circulus vitiosus*) патологічного процесу, а деякі медикаменти, що застосовують у лікуванні герпесвірусних інфекцій або пов'язаних з ними ускладнень наділені імуносупресивними властивостями, що ускладнює оцінку імунного статусу пацієнта. Отже, важкі герпесвірусні інфекції виникають переважно в імунокомпрометованих пацієнтів. Під причиновим первинним імунодефіцитом розуміють передіснуючу генетичну хворобу імунної системи, що зумовила аномально важку форму первинної герпесвірусної інфекції, подальше підтримання хронічно активного стану або реактивацію герпесвірусу зі стану латентності або персистенції через певний час після первинної інфекції, нерідко – з атипичним, важким, ускладненим перебігом, через послаблення імунного нагляду над опортуністичним збудником. Ці первинні імунодефіцити можуть бути класичними або великими, малими або мінорними, та селективними або вибірковими. Прикладом класичного імунодефіциту може бути загальний варіабельний імунодефіцит [75], прикладом мінорного – ізольований дефіцит природних кілерів [72], а прикладом селективного імунодефіциту, при якому знижена імунорезистентність тільки до герпесвірусу певного виду, однак збережена – до інших інфекційних агентів, – первинні автосомно-домінантні та автосомно-рецесивні дефіцити молекули TLR-3 [66]. Під причиновим вторинним імунодефіцитом розуміють передіснуючу набуту хворобу імунної системи внаслідок дії несприятливих екзо- і/або ендогенних чинників, що зумовила атипичний, ускладнений перебіг гострої інфекції, збереження хронічно активного стану вірусу після гострої

фази або реактивацію латентного/персистуючого вірусу через певний час після первинної інфекції через послаблення імунного нагляду над опортуністичним збудником. Прикладом причинового вторинного імунодефіциту може бути СНІД при ВІЛ-інфекції [17] та вторинна імуносупресія у реципієнтів аlogenних органів і тканин [10]. Під вторинною вірусіндукованою імуносупресією розуміють додаткове пригнічення імунної системи протягом курсу первинної, хронічно активної або реактивованої герпесвірусної інфекції, яке розвивається внаслідок реалізації імуносупресивних властивостей самого герпесвірусного агента, що реалізує літичну форму інфекції. Вторинна вірусіндукована імуносупресія може сприяти збільшенню важкості герпесвірусної інфекції, формуванню ускладнень, розвиткові мікст-, ко- і суперінфекцій. Прикладом може бути набута гіпоімуноглобулінемія після інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр, внаслідок феномену «виснаження клонів» [78]. Під вторинною медикаментозно-індукованою імуносупресією розуміють додаткове пригнічення імунної системи протягом курсу первинної, хронічно активної або реактивованої герпесвірусної інфекції внаслідок реалізації побічної імунотоксичної дії противірусних антигерпетичних медикаментів і лікарських засобів патогенетичної і симптоматичної терапії, призначених з приводу герпесвірусної інфекції. Як і вторинна вірусіндукована імуносупресія, медикамент-індуковане пригнічення імунної системи при реалізації антигерпетичної терапевтичної програми може поглиблювати важкість клінічного стану пацієнта, зумовлювати розвиток ускладнень, індукувати виникнення супер-, мікст- та коінфекцій. Прикладами вторинної медикаментозно-індукованої імуносупресії при герпесвірусних інфекціях можуть бути персистуюча абсолютна нейтропенія або навіть агранулоцитоз при застосуванні ганцикловіру та валганцикловіру для пригнічення репроду-

ктивної активності герпесвірусу [90] та ізольований дефіцит IgA і/або субкласів IgG у разі прийому карбамазепіну, фенітоїну або зонізаміду для купірування епілептичних нападів, наприклад, при герпесвірусному енцефаліті [40].

**Противірусні препарати.** Основу сучасної противірусної терапії при герпесвірусних інфекціях складають ациклічні аналоги нуклеозидів як специфічні віростатичні противірусні хіміопрепарати, основний механізм дії яких полягає у вибіркової блокаді елонгації вірусної ДНК під час реплікації (табл. 2). Ацикловір ефективний здебільшого при інфекціях, викликаних  $\alpha$ -герпесвірусами, однак не  $\beta$ - і  $\gamma$ -герпесвірусами, коли застосовують переважно ганцикловір, фоскарнет та цидофовір [20]. У порядку зменшення чутливості до цього препарату герпесвіруси можна розташувати таким чином: HSV-1 > HSV-2 > VZV-3 > EBV > CMV > HHV-6 > HHV-7 > HHV-8 (чим вищий номер вірусу, тим менша чутливість до ацикловіру). У разі резистентності до ацикловіру застосовують валацикловір, фамцикловір, ганцикловір, валганцикловір, фоскарнет і цидофовір. Останнім часом з'явилися докази ефективності протималарійного препарату артезунату при герпесвірусних інфекціях, що поєднує пряму дію на синтез білків вірусу з впливом на здатність чутливої клітини людського організму до інфікування герпесвірусними агентами [8]. У якості додаткових противірусних ліків та, водночас, ад'ювантної терапії разом з ациклічними аналогами нуклеозидів можна застосовувати препарати нормальних та специфічних імуноглобулінів, рекомбінантних, лімфобластоїдних і природних альфа-інтерферонів людини та деяких інших імунотерапевтичних агентів, які поєднують прямі противірусні віруцидні та віростатичні ефекти з імуномодулюючою та імунозамісною дією, що може бути корисно, окрім герпесвірусних інфекцій, також у лікуванні імунодефіцитних хвороб, асоційованих з герпесвірусними інфекціями.

Серед патогенетичних засобів найчастіше призначають глюкокортикостероїди як протизапальні, імуносупресивні та протинабрякові середники, однак їх використання має бути зваженим з огляду на опортуністичні властивості герпесвірусів [36].

**Режими противірусної терапії.** Розрізняють епізодичну і супресивну терапію герпесвірусних інфекцій противірусними хіміопрепаратами. Епізодична терапія призначається у разі первинної інфекції та при поодиноких важких епізодах реактивації латентного або персистуючого герпесвірусу в гостру фазу патологічного процесу. Супресивна терапія може включати індукційну і підтримувальну фазу або складатися тільки з підтримувальної фази залежно від важкості інфекційного ураження, поточного загального стану пацієнта та анамнестичних даних щодо тривалості хвороби, досвіду ефективності і безпечності минулої противірусної терапії у пацієнта. Індукційна терапія виступає як перший етап тривалого супресивного курсу терапії при хронічних активних інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусами (збереження ознак активності вірусу більше 1 місяця), або часто рецидивних інфекціях, викликаних нейротропними герпесвірусами (більше 5 епізодів реактивації HSV-1 та HSV-2 за 1 рік; більше 2 епізодів реактивації VZV за 1 рік). Вибір противірусного хіміопрепарату, його дозування та методу введення в організм людини під час епізодичної терапії та індукції визначається, передовсім, відомими даними щодо чутливості герпесвірусу певного виду і штаму до діючої речовини медикаменту та швидкості дії препарату, а у разі уражень ЦНС – здатністю препарату долати гематоенцефалічний бар'єр. *Перша лінія епізодичної та індукційної терапії:*  $\alpha$ -герпесвіруси (HSV-1, HSV-2, VZV) – ацикловір в дозі по 5-10 мг/кг маси тіла в/в краплинно тричі на добу протягом 7-21 діб поспіль, або відарабін (аденіну арабінозид) в дозі 10-15 мг/кг добу у вигляді однієї тривалої інфузії протягом 10 діб поспіль (рівень доказовос-

ті С) (при дисемінованій інфекції, ураженні нервової системи і вісцеральних органів) [29, 32, 85], та ацикловір в дозі від 1000 мг до 4000 мг/добу залежно від виду вірусу, розділені на 5 прийомів протягом 7-14 діб поспіль, валацикловір в дозі 1500-3000 мг/добу залежно від виду вірусу протягом 7-14 діб поспіль, та фамцикловір в дозі 1500-3000 мг/добу залежно від виду вірусу протягом 7-14 діб поспіль (рівень доказовості А) при обширних ураженнях шкіри і слизових оболонок [12, 13, 18, 33, 39, 41, 62, 96]; EBV – ацикловір в дозі 5-10 мг/кг в/в краплинно тричі на добу протягом 7-21 доби (рівень доказовості С) (при важкому інфекційному мононуклеозі, дисемінованій реактивованій інфекції, ураженні нервової системи і вісцеральних органів) [93] та валацикловір в дозі 4000-6000 мг/добу протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості В) (при хронічному мононуклеозі, хронічній активній EBV-інфекції) [4, 52]; CMV – ганцикловір в дозі 5-10 мг/кг/добу, розділений на 2 прийоми, в/в краплинно протягом 7-21 доби поспіль (рівень доказовості С) (при дисемінованій інфекції, ураженні нервової системи, очей і вісцеральних органів) та ганцикловір в дозі 4000 мг на добу, розділений на 4 прийоми, протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості А), або валганцикловір в дозі 1800 мг/добу, розділений на 2 прийоми, протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості А) (при хронічному мононуклеозоподібному синдромі, хронічній активній CMV-інфекції) [10, 35, 50]; HHV-6, HHV-7 – фоскарнет в дозі 40 мг/кг 2-3 рази на добу в/в краплинно у вигляді повільної інфузії та тлі достатньої гідратації курсом 7-21 добу поспіль (рівень доказовості С) (при важкій раптовій екзантемі немовлят, дисемінованій реактивованій інфекції, ураженні нервової системи і вісцеральних органів) [71, 95] та валганцикловір в дозі 1800 мг/добу протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості В) (при хронічній активній HHV-6-, HHV-7-інфекції, асоційованому синдромі хронічної втоми/міалгічному енцефаломіє-

літі і/або фіброміалгії) [38, 60, 65]. Друга лінія епізодичної та індукційної терапії: α-герпесвіруси (HSV-1, HSV-2, VZV) – ганцикловір в дозі 5-10 мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, в/в краплинно протягом 7-21 доби поспіль (рівень доказовості С) (при дисемінованій інфекції, ураженні нервової системи і вісцеральних органів), та бривудин в дозі 125 мг 1 раз на добу курсом 7 діб поспіль (рівень доказовості В) (при ураженні шкіри і слизових оболонок) [12, 13, 18, 33, 39, 41, 96]; EBV – ганцикловір в дозі 5-10 мг/кг/добу, розділений на 2 прийоми, в/в краплинно протягом 7-21 доби поспіль (рівень доказовості С) та фоскарнет в дозі 40 мг/кг 2-3 рази на добу в/в краплинно у вигляді повільної інфузії на тлі достатньої гідратації курсом 7-21 добу поспіль (рівень доказовості С) (при важкому інфекційному мононуклеозі, дисемінованій реактивованій EBV-інфекції, ураженні нервової системи і вісцеральних органів), та валганцикловір в дозі 1800 мг/добу, розділений на 2 прийоми, протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості С) (при хронічній активній EBV-інфекції) [4, 42, 65]; CMV – фоскарнет в дозі 40 мг/кг у вигляді 2-3 інфузій в/в краплинно у вигляді повільної інфузії на тлі достатньої гідратації курсом 7-21 добу поспіль (рівень доказовості С) [10, 35], та цидофовір в дозі 5-10 мг/кг/тиждень в/в краплинно у вигляді тривалої інфузії на тлі достатньої гідратації протягом 1-3 тижнів поспіль (рівень доказовості С) [82] (при дисемінованій інфекції, ураженні нервової системи, очей і вісцеральних органів), та артесунат протягом 14 діб поспіль в дозі 150 мг/добу, розділений на 3 прийоми (рівень доказовості С) (при хронічній активній CMV-інфекції, включаючи мононуклеозоподібний синдром) [30]; HHV-6, HHV-7 – цидофовір 5-10 мг/кг/тиждень в/в краплинно у вигляді тривалої інфузії на тлі достатньої гідратації протягом 1-3 тижнів поспіль (рівень доказовості С) (при важкій раптовій екзантемі немовлят, дисемінованій реактивованій HHV-6-, HHV-7-інфекції, ураженні не-

рвової системи і вісцеральних органів) [81], та артесунат в дозі 150 мг/добу, розділений на 3 прийоми, протягом 14 діб поспіль (рівень доказовості С) (при хронічній активній HHV-6-, HHV-7-інфекції, асоційованому синдромі хронічної втоми/міалгічному енцефаломієліті і/або фіброміалгії) [46, 60]. Супресивна терапія призначається у разі рецидивів реактивованої герпесвірусної інфекції після короткочасного курсу епізодичної терапії, що відбувається здебільшого в імуноскомпрометованих осіб, які не здатні реалізувати належний імунний нагляд за латентним або персистуючим вірусом у біологічних резервуарах. При супресивній терапії підтримувальної фази, важливим є не тільки ефективність препарату, але і переносимість у разі тривалого прийому з урахуванням поточного стану здоров'я. Перша лінія підтримувальної терапії (курс 3-6 міс.):  $\alpha$ -герпесвіруси – ацикловір 400-1600 мг/добу залежно від виду вірусу курсом до 6 міс. поспіль, валацикловір 500-1500 мг/добу залежно від виду вірусу курсом до 6 міс. поспіль, та фамцикловір 250-1000 мг/добу залежно від виду вірусу курсом до 6 міс. поспіль (рівень доказовості А) [12, 13, 18, 39, 41, 48, 49, 62, 80, 85, 96]; EBV – валацикловір 3000 мг/добу, розділений на 3 прийоми, курсом до 6 міс. поспіль (рівень доказовості В) [4, 52]; CMV – ганцикловір 1000 мг/добу, розділений на 4 прийоми,

курсом протягом 6 міс. поспіль і довше (рівень доказовості А) або валганцикловір 900 мг/добу, розділений на 2 прийоми, курсом до 6 міс. поспіль і довше (рівень доказовості А) [10, 35, 50, 84]; HHV-6, HHV-7 – валганцикловір 900 мг/добу, 2 прийоми, курс 3 міс. поспіль (рівень доказовості В щодо HHV-6 і С – щодо HHV-7) [42, 60, 65]. Друга лінія підтримувальної терапії (3-6 міс.):  $\alpha$ -герпесвіруси (HSV-1, HSV-2, VZV) – валганцикловір в дозі 900 мг/добу, 2 прийоми, курсом 3 міс. поспіль (рівень доказовості С) [12, 13, 18, 39, 41, 48, 49, 62, 80, 96]; EBV – валганцикловір 900 мг/добу, 2 прийоми, курс 3 міс. поспіль (рівень доказовості С) [4], та артесунат 100 мг/добу, 2 прийоми, курс до 3 міс. поспіль (рівень доказовості С) [8, 42, 65]; CMV – валацикловір 8000 мг/добу, 4 прийоми, курс 6 міс. поспіль (рівень доказовості В) [10, 35], та артесунат 100 мг/добу, 2 прийоми, курс 3 міс. поспіль (рівень доказовості С) [30, 84, 99]; HHV-6, HHV-7 – валацикловір 3000 мг/добу, 3 прийоми, курс 3 міс. поспіль (рівень доказовості В щодо HHV-6 і С – щодо HHV-7) [60], та артесунат 100 мг/добу, розділений на 2 прийоми, курс до 3 міс. поспіль (рівень доказовості С) [46, 60]. В табл. 3 наведена порівняльна характеристика протигерпетичних препаратів з групи ациклических аналогів нуклеозидів, врахування якої дозволить оптимізувати протівірусне лікування.

**Таблиця 3. Протівірусні хіміопрепарати з групи ациклических аналогів нуклеозидів, рекомендовані для лікування герпесвірусних інфекцій людини (за Steiner I. зі спів.) [88]**

| Назва препарату | Лікарська форма                                                               | Схема дозування                                                                                                                              | Показання до клінічного застосування                                                              | Основні побічні ефекти                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ацикловір       | Для в/в, перорального й місцевого застосування і застосування в офтальмології | По 10 мг/кг 3 р./добу щоденно протягом 7-21 доби; <i>per os</i> : від 400 мг – двічі на добу, до 800 мг – 5 р./добу курсом різної тривалості | Препарат першої лінії при лікуванні інфекцій, викликаних $\alpha$ -герпесвірусами                 | Нефротоксичність, нейротоксичність, флебіт, везикулярний висип, підвищення концентрації печінкових трансаміназ |
| Валацикловір    | Для перорального застосування                                                 | 500-8000 мг на добу, розділених на 3 прийоми курсами різної тривалості                                                                       | Інфекції, викликані всіма видами герпесвірусів, з вищою чутливістю з боку $\alpha$ -герпесвірусів | Подібні до таких в ацикловіру, однак з кращим профілем безпеки                                                 |

|             |                                      |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фамцикловір | Для перорального застосування        | Від 250 мг до 3000 мг/добу курсом різної тривалості                                                                                 | Інфекції, викликані всіма видами герпесвірусів, з вищою чутливістю з боку $\alpha$ -герпесвірусів                                                                                                                                            | Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини, найкращий профіль безпеки з інших препаратів                        |
| Бривудин    | Пероральне і місцеве застосування    | 125 мг 1 р./добу протягом 7 днів поспіль                                                                                            | Оперізуючий герпес                                                                                                                                                                                                                           | Скарги з боку ШКТ, підвищена чутливість, протеїнурія, глюкозурія                                                           |
| Ганцикловір | Для перорального та в/в застосування | в/в в дозі 5-10 мг/кг двічі на добу протягом 7-21 доби; <i>per os</i> від 1000 до 3000 мг/добу, 4 прийоми, курсом різної тривалості | Герпесвіруси всіх видів; препарат першої лінії для лікування інфекцій, викликаних $\beta$ - і $\gamma$ -герпесвірусами, і другої – $\alpha$ -герпесвірусних інфекцій                                                                         | Гепатотоксичність, пригнічення кісткомозкового кровотворення, нейротоксичність з гіршим профілем безпеки, ніж у ацикловіру |
| Фоскарнет   | Для в/в і перорального застосування  | По 40 мг/кг 2-3 р./добу протягом 2-3 тижнів на тлі достатньої гідратації                                                            | Герпесвіруси всіх видів; препарат першої лінії для лікування інфекцій, викликаних $\beta$ - і $\gamma$ -герпесвірусами, і другої – у разі $\alpha$ -герпесвірусних інфекцій; ефективний також щодо вірусу гепатиту В                         | Нефротоксичність, електролітні порушення (гіпокаліємія), полінейропатія, виразки статевих членів, судоми                   |
| Цидофовір   | в/в                                  | 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 1-3 тижнів поспіль на тлі достатньої гідратації з пробенецидом (для зниження каналцевої секреції) | Герпесвіруси всіх видів; препарат першої лінії для лікування інфекцій, викликаних $\beta$ - і $\gamma$ -герпесвірусами, і другої – у разі $\alpha$ -герпесвірусних інфекцій; ефективний також щодо папіломавірусів, аденовірусів і JC-вірусу | Нефротоксичність, зниження внутрішньочного тиску, увеїт, ірит, нейтропенія                                                 |

В імуноскопрометованих пацієнтів необхідне збільшення доз протівірусних ліків; доцільно подовження курсів; велика резистентність; висока частота рецидивів; більша потреба в профілактичних курсах; можлива потреба в додаткових імунотерапевтичних; більше ризик побічних ефектів [34]. У маленьких дітей лікування має бути активним, як і у дорослих; всі препарати для дорослих можуть бути застосовані дитині у разі важкої, потенційно летальної або інвалідизуючої інфекції; дози у маленьких дітей краще розраховувати, виходячи з площі поверхні тіла; вища питома вага

первинних імунодефіцитів, що може зумовити збільшену потребу в додаткових імунотерапевтичних втручаннях [39]. У осіб третьої частини життя дозування протівірусних ліків для інфузійного введення слід корегувати за кліренсом креатиніну (при кліренсі креатиніну від 25 до 50 мл/хв. показана звичайна доза ацикловіру кожні 12 год., при кліренсі креатиніну від 10 до 25 мл/хв. — звичайна доза кожні 24 год., а при кліренсі креатиніну до 10 мл/хв. — половина звичайної дози кожні 24 години відразу ж після процедури діалізу); вища частота рецидивів після курсу; вищий ри-

зик постгерпетичної невралгії після епізоду оперізуючого герпесу; більша питома вага вторинних імунodefіцитів, включаючи так званий віковий імунodefіцит; гірший стан елімінаційних органів, що може зумовити побічні ефекти [88]. У вагітних всі препарати для дорослих можуть бути застосовані вагітній у разі важкої, потенційно летальної або інвалідизуючої інфекції для матері і/або плоду; є показання для застосування специфічних імуноглобулінів до вірусу варіцелла-зостер і цитомегаловірусу у серонегативних вагітних із груп ризику для профілактики ускладнень для ембріону/плоду; немає доказів ембріотоксичної/тератогенної дії рекомендованих протигерпетичних ліків; продемонстровано, що ганцикловір не проходить через плаценту; препарати імуноглобулінів долають фетоплацентарний бар'єр і надходять до організму плоду, тоді як препарати інтерферонів не проходять крізь плаценту [85]. Недоліки препаратів: віростатична, а не віруцидна дія, збереження вірусу в організмі як під час лікування, так і після завершення (недоступність ерадикації вірусу з організму), тимчасовість ефекту, відсутність післядії, брак впливу на імунну систему, побічні ефекти при застосуванні високих доз і/або тривалих курсів та індукція резистентності, а часом – і полірезистентності при частому або тривалому застосуванні [88]. Імунотерапевтичні агенти, які продемонстрували ефективність в контрольованих дослідженнях, володіють дуалістичними властивостями – прямою противірусною віростатичною й віруцидною дією та здатністю компенсувати імунodefіцитні хвороби, асоційовані з герпесвірусними інфекціями, можуть бути використані для усунення недоліків протигерпетичних хіміопрепаратів, підвищення ефективності й безпечності застосовуваних терапевтичних втручань [4]. Імунотропні втручання з використанням біологічних агентів з ефектом мультизадачності (ізолювано або як додаток до ациклічних аналогів нуклеозидів є для посилення проти-

вірусної дії, подолання резистентності та покращення переносимості):

I. Імунотерапевтичні агенти для лікування реактивованої інфекції, що мають пряму противірусну дію: препарати природних, лімфобластоїдних та рекомбінантних альфа2а- та альфа2-інтерферонів людини в дозі 1-3 млн. МО (пряма віростатична дія та опосередкована імунomodуляцією віруцидна дія; рівень доказовості В при інфекціях, зумовлених  $\alpha$ -герпесвірусами, і С – при інфекціях, викликаних  $\beta$ - і  $\gamma$ -герпесвірусами) [5, 14, 56, 98]; препарати природного та рекомбінантного бета-інтерферону людини (пряма віростатична дія та опосередкована імунomodуляцією віруцидна дія; рівень доказовості С при реактивації HHV-6 у пацієнтів з розсіяним склерозом в дозі 44 мкг п/ш або в/м тричі на тиждень [6], при часто рецидивному лабіальному та генітальному герпесі у вигляді місцевої терапії в дозі 20 000 МО чотири рази на день курсом 10 діб при гострому епізоді [31] та при CMV-пневмонії у реципієнтів аlogenної нирки) [91]; препарати рекомбінантного гамма-інтерферону людини в дозі 500 тис. МО – 2 млн. МО (опосередкована імунomodуляцією віруцидна дія; рівень доказовості С при EBV-інфекції) [26, 55]; препарати 5% нормального імуноглобуліну людини для в/в введення в дозі 200-400 мг/кг/міс. (пряма та опосередкована віруцидна дія; рівень доказовості В) [21, 64, 81]; препарати 10 % нормального імуноглобуліну людини для в/м введення в дозі 0,2-0,4 мл/кг/міс. (пряма та опосередкована віруцидна дія; рівень доказовості С) [83]; трансфер-фактор на основі діалізату лейкоцитів крові 4 мл п/ш або в/м 1 раз на тиждень курсом 4 ін'єкції (пряма та опосередкована віруцидна та віростатична дії; рівень доказовості В при альфа-герпесвірусних інфекціях і С – при інших герпесвірусних інфекціях) [24, 25, 63, 87]; адоптивний Т-клітинний трансфер при реактивованих інфекціях, викликаних лімфотропними герпесвірусами CMV, EBV, HHV-6 (пряма віруцидна дія; рівень

доказовості С) [58, 73, 100]; препарати рекомбінантного ІЛ-2 людини в/м або п/ш 500 тис. МО – 2 млн. МО тричі на тиждень (опосередкована імуномодуляцією віруцидна дія; рівень доказовості С при EBV-інфекції) [11, 101]; ритуксимаб в/в краплинно 375 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла 1-2 рази в 1 міс. (пряма віруцидна дія проти EBV шляхом індукції В-клітинної деплеції; рівень доказовості С при EBV-інфекції) [76]; препарати кріоконсервованої плазми крові відповідно до групи крові 10-15 мл/кг 1 раз в 2 тижні в/в краплинно (при лікуванні реактивованих EBV-, HHV-6-, HHV-7 при дефіциті маннозозв'язуючого лектину) (рівень доказовості С) [67].

II. Імунотропні препарати для профілактики герпесвірусних інфекцій:

**А.** Пасивна імунізація: специфічний імуноглобулін проти цитомегаловірусу для в/в введення (профілактика цитомегаловірусної інфекції у групах ризику, включаючи серонегативних вагітних жінок та серонегативних реципієнтів органів і тканин, що отримують трансплантат від серопозитивного донору) (рівень доказовості В) [23]; специфічний імуноглобулін проти VZV для в/м і в/в введення (екстрена профілактика вітряної віспи за епідеміологічними показаннями протягом перших 10 діб з моменту ймовірного інфікування та планова профілактика вітряної віспи, оперізуючого герпесу та інших уражень, викликаних вірусом, в групах ризику, включаючи серонегативних вагітних, дітей зі злоякісними новоутвореннями, серонегативних реципієнтів органів і тканин, що отримують трансплантат від серопозитивного донора (рівень доказовості В) [15, 89].

**Б.** Активна імунізація: живі аттенуйовані вакцини проти VZV для планової профілактики первинної або реактивованої VZV-інфекції в групах ризику (рівень доказовості В) [27,28]; хімічні (субодиничні) вакцини проти вірусів простого герпесу для профілактики первинної або реактивованої HSV-інфекції в групах ризику (рівень доказовості В) [37].

III. Імунотерапевтичні агенти для лікування імунодефіцитних хвороб, що причина реактивації – в/в імуноглобулін людини 600-800 мг/кг/міс. при X-зчепленій та автосомнорецесивній агаммаглобулінемії, загальному імунодефіциті, неклассифікованій гіпогаммаглобулінемії, дефіциті підкласів IgG та антитіл (рівень доказовості В) [7] або трансфер фактор на основі імуноного екстракту коров'ячого молозива при дефіциті IgA (доказовість С) [9, 77].

IV. Імунотерапевтичні агенти для лікування вторинної вірусіндукованої імуносупресії. Хоча така форма імуносупресії усувається за рахунок пригнічення репродуктивної активності вірусу ациклічними аналогами нуклеозидів, іноді формується такий глибокий імунний дефект, що потребує спеціальних імунотерапевтичних втручань, наприклад: введення в/в імуноглобуліну людини в дозі 600 мг/кг/міс. при EBV-індукованій гіпогаммаглобулінемії [78].

V. Імунотерапевтичні агенти для лікування вторинної медикаментозно-індукованої імуносупресії. Приклад застосування рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого чиннику людини 30 млн. МО п/ш або в/м тричі на тиждень при нейтропенії, індукованій ганцикловіром, призначеним з приводу реактивованої CMV-інфекції у пацієнтів зі СНІДом [22].

При важких формах герпесвірусних інфекцій із залученням внутрішніх органів і нервової системи клінічне ведення пацієнта має здійснюватися сумісно спеціалістом згідно з топікою ураження (неврологом – при ураженні нервової системи, офтальмологом – очей, пульмонологом – дихальної системи тощо), інфекціоністом, оскільки це – інфекційна патологія, і клінічним імунологом, зважаючи на опортуністичні властивості збудника та імуноскомпрометований стан більшості уражених пацієнтів. Ці три спеціалісти мають скласти основну робочу клінічну групу з ведення пацієнта з важкою герпесвірусною інфекцією. Роль лікаря-спеціаліста згідно з топікою ураження (дерматолога, гінеколога, невролога,



офтальмолога та ін.) полягає в клінічній оцінці і моніторингу структури і функції ураженого герпесвірусом органу людського організму, призначенні додаткових методів параклінічних лабораторних і/або інструментальних обстежень для уточнення такої оцінки і моніторингу, а також у підборі лікувальних втручань патогенетичної і симптоматичної терапії згідно зі своєю спеціальністю. Інфекціоніст має бути основною фігурою з координації надання медичної допомоги імунокомпетентним пацієнтам з герпетичними інфекціями. Роль клінічного імунолога полягає в оцінці імунного статусу, встановленні діагнозу імунодефіциту та імунозалежних ускладнень інфекції, призначенні і контролю ефективності імунотропних противірусних ліків і засобів лікування імунодефіциту, а також – модифікації інших лікувальних втручань згідно з результатами оцінки їх впливу на імунний статус пацієнта. Клінічний імунолог має бути основною фігурою з координації надання медичної допомоги при герпетичних інфекціях в імунокомпрометованих осіб. У пацієнтів з рецидивними або хронічно активними герпесвірусними інфекціями мають бути застосовані: протигерпетичні хіміопрепарати у вигляді монотерапії або в комбінації з одним або кількома імунотерапевтичними агентами; імунотерапевтичні інтервенції для лікування імунодефіцитної хвороби, з якою асоційована герпесвірусна інфекція; вико-

ристані клінічні протоколи лікування імунозалежних ускладнень, пов'язаних з хронічними реактивованими герпесвірусними інфекціями – алергічних, аутоімунних, імунозапальних, онкологічних та інших – згідно зі спеціальними протоколами та рекомендаціями інших медичних дисциплін (наприклад, рекомендації з лікування В-клітинних лімфом, індукованих EBV, що відносяться до царини імуноонкології і перебувають в компетенції клінічних онкологів). Такий потрібний мультидисциплінарний підхід до лікування із одночасним залученням рекомендацій різних медичних дисциплін, що стосуються різних компонентів клінічного діагнозу, може розглядатися як повний та такий, що відповідає поточному рівню наукових знань з проблеми герпесвірусних інфекцій у людей.

#### **Висновки**

Розглянута доказова база різних аналогів нуклеозидів, аденіну арабінозиду, артесунату та різноманітних імунотерапевтичних інтервенцій, призначених з метою лікування або профілактики герпесвірусних інфекцій. Підкреслено мультидисциплінарність і персоніфікацію раціонального терапевтичного підходу при клінічному веденні пацієнтів з герпесвірусними ураженнями. Дані рекомендації будуть корисними для лікарів різних спеціальностей з огляду на безпрецедентний пантропізм герпесвірусних агентів людини.

#### **Список літератури**

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций // Український медичний часопис. – 2012. – 5 (91). – с. 94-106.  
2. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels UA, Höllsberg P, Jacobson S, Luppi M, Lusso P, Malnati M, Medveczky P, Mori Y, Pellett PE, Pritchett JC, Yamanishi K, Yoshikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as

distinct viruses. Arch Virol. 2014 May; 159 (5): 863-70.

3. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Med Mal Infect. 2017 Mar; 47 (2): 83-91.

4. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. Am J Transplant. 2017 Mar; 17 (3): 770-781.

5. Alecu M., Ghyka G.R., Călugăru A., Co-man G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatitis. I. A double-blind placebo controlled study // *Med. Interne*. 1989. Vol. 27(2). P. 127–135.
6. Alvarez-Lafuente R, De Las Heras V, Bartolomé M, Picazo JJ, Arroyo R. Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission. *Eur Neurol*. 2004; 52 (2): 87-91.
7. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist 31 with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013 Nov; 174 (2): 203-11.
8. Auerochs S, Korn K, Marschall M. A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate. *J Virol Methods*. 2011 May; 173 (2): 334-9.
9. Barros MD, Porto MH, Leser PG, Grumach AS, Carneiro-Sampaio MM. Study of colostrum of a patient with selective IgA deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985 Jul-Aug; 13 (4): 331-4.
10. Beyar-Katz O, Bitterman R, Zuckerman T, Ofra Y, Yahav D, Paul M. Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Inf*. 2020 Feb; 26 (2): 189-198.
11. Burighel N, Ghezzi S, Nozza S, Del Bianco P, Lazzarin A, Tambussi G, Poli G, De Rossi A. Differential dynamics of Epstein-Barr virus in individuals infected with human immunodeficiency virus-1 receiving intermittent interleukin-2 and antiretroviral therapy. *Haematologica*. 2006 Feb; 91 (2): 244-7.
12. Chen F, Xu H, Liu J, Cui Y, Luo X, Zhou Y, Chen Q, Jiang L. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2017 Sep; 46 (8): 561-568.
13. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 7; 2015 (8): CD010095.
14. Crespi H., de Mora E., Pueyo S., Jaimovich L., Stringa S., Raimondo E., Grinstein S., Criscuolo M., Davidovich C., Díaz A. Therapeutic use of human leukocyte interferon in dermatologic disorders caused by herpes simplex virus. Multicenter study // *Med. Cutan. Ibero Lat. Am*. 1988. V. 16 (6). P. 459-65.
15. Cuerden C, Gower C, Brown K, Heath PT, Andrews N, Amirhalingam G, Bate J. PEPtalk 3: oral aciclovir is equivalent to varicella zoster immunoglobulin as postexposure prophylaxis against chickenpox in children with cancer – results of a multicentre UK evaluation. *Arch Dis Child*. 2022 Jul 8: archdischild-2022-324396.
16. Damania B, Dittmer DP. Today's Kaposi sarcoma is not the same as it was 40 years ago, or is it? *J Med Virol*. 2023 May; 95 (5): e28773.
17. Davari S, Taunk PS, Madaline T. COVID-19 Complications in a Newly Diagnosed HIV Patient: A Case of Multiple Herpesvirus Reactivation and HLH Post-ART Initiation. *Am J Case Rep*. 2023 Jul 15; 24: e939847.
18. Deng YX, Hu J, Li HM. [Efficacy and safety of different doses of antiviral agents in the treatment of herpes zoster: a meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022 Nov 1; 102 (40): 3192-3200.
19. Diaz-Decaro J, Myers E, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Schmidt E, Natenshon A, Talarico C, Buck PO. A systematic literature review of the economic and healthcare resource burden of cytomegalovirus. *Curr Med Res Opin*. 2023 Jul; 39 (7): 973-986.
20. Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan; 54 (1): 82-5.
21. DuBois R.E. Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome // *AIDS Res*. 1986. Vol. 2 (1). S191-195.

22. Dubreuil-Lemaire ML, Gori A, Vittecoq D, Panelatti G, Tharoux F, Palisses R, Gharakhanian S, Rozenbaum W; GCS 309 European Study Group. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. *Eur J Haematol.* 2000; 65 (5): 337-43.
23. El-Qushayri AE, Ghozy S, Abbas AS, Dibas M, Dahy A, Mahmoud AR, Afifi AM, El-Khazragy N. Hyperimmunoglobulin therapy for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus: a systematic review and metaanalysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 May; 19 (5): 661-669.33
24. Estrada-Parra S, Chávez-Sánchez R, Ondarza-Aguilera R, Correa-Meza B, Serrano-Miranda E, Monges-Nicolau A, Calva-Pellicer C. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I. *Arch Med Res.* 1995; 26 Spec No: S87-92.
25. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, Rodriguez O, Santamaria V, Ondarza R, Chavez R, Correa B, Monges A, Cabezas R, Calva C, Estrada-Garcia I. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol.* 1998 Oct; 20 (10): 521-35.
26. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 118 (6). P. 474-75.
27. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 3; 3 (3): CD008858.
28. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17; 10: CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD008858.
29. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 9; (11): CD001869.
30. Germi R, Mariette C, Alain S, Lupo J, Thiebaut A, Brion JP, Epaulard O, Saint Raymond C, Malvezzi P, Morand P. Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2014 Jan; 101: 57-61.
31. Glezerman M., Lunenfeld E., Cohen V. et al. Placebo-controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes // *Lancet.* 1988. Vol. 1 (8578). P. 150-152.
32. González F, Rojas P. Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? *Medwave.* 2018 Oct 4; 18 (6): e7269.34
33. Heslop R, Roberts H, Flower D, Jordan V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 30; 2016 (8): CD010684.
34. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008 Jun; 197 (2): 65-73.
35. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; (2): CD003774.
36. Hodzic E, Hasbun R, Granillo A, Tröscher AR, Wagner H, von Oertzen TJ, Wagner JN. Steroids for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol.* 2023 Jul; 270 (7): 3603-3615.
37. HSV-040 Study Group; Abu-Elyazeed RR, Heineman T, Dubin G, Fourneau M, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Richardus JH, Ostergaard L, Diez Domingo J, Poder A, Van Damme P, Romanowski B, Blatter M, Silfverdal SA, Berglund J, Josefsson A, Cunningham AL, Flodmark CE, Tragiannidis A, Dobson S, Olafsson J, Puig-Barbera J, Mendez M, Barton S, Bernstein D, Mares J, Ratner P. Safety and immunogenicity of a glycoprotein D genital herpes vaccine in healthy

- girls 10-17 years of age: results from a randomised, controlled, double-blind trial. *Vaccine*. 2013 Dec 9; 31 (51): 6136-43.
38. Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jun; 46 (6): 863-9.
39. Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; 2009 (3): CD004206.
40. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr*. 2003 Mar; 162 (3): 209-211.
41. Koe KH, Veettil SK, Maharajan MK, Syeed MS, Nair AB, Gopinath D. Comparative efficacy of antiviral agents for prevention and management of herpes labialis: a systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2023 Mar; 23 (1): 101778.
42. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischer C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol*. 2006 Dec; 37 Suppl 1: S33-8.
43. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov 11; 34 (1): e00143-20.
44. Komaroff AL, Phan T, Flamand L, Pellett PE. Summary of the 9th international conference on human herpesviruses 6 and 7 (HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7). *J Med Virol*. 2016 Dec; 88 (12): 2038-2043.
45. Kropp KA, Sun G, Viejo-Borbolla A. Colonization of peripheral ganglia by herpes simplex virus type 1 and 2. *Curr Opin Virol*. 2023 Jun; 60:101333.
46. Kumaran U, Gaonkar S, Chaudhuri M, Sheriff AK, Rao N, Raja M, Shenoi A. Chromosomally integrated human herpes virus 6A-associated myocarditis in a neonate treated with artesunate. *J Paediatr Child Health*. 2021 Dec; 57 (12): 1998-2000.
47. Kwok H, Chan KW, Chan KH, Chiang AK. Distribution, persistence and interchange of Epstein-Barr virus strains among PBMC, plasma and saliva of primary infection subjects. *PLoS One*. 2015 Mar 25; 10 (3): e0120710.
48. Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 3; (8): CD009036.36
49. Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume JC, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug; 57 (2): 238-46.
50. Lee JH, Lee H, Lee SW, Hwang SD, Song JH. Efficacy and Safety According to the Dose of Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Transplantation: Network Meta-analysis Using Recent Data. *Transplant Proc*. 2021 Jul-Aug; 53 (6): 1945-1950.
51. Lee JS, Lacerda EM, Nacul L, Kingdon CC, Norris J, O'Boyle S, Roberts CH, Palla L, Riley EM, Cliff JM. Salivary DNA Loads for Human Herpesviruses 6 and 7 Are Correlated With Disease Phenotype in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 6; 8:656692.
52. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Dworkin HJ, Zervos M, Chang CH, Fitzgerald JT, Goldstein J, O'Neill W. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function. *Drugs Today (Barc)*. 2002 Aug; 38 (8): 549-61.
53. Lerner AM, Dworkin HJ, Sayyed T, Chang CH, Fitzgerald JT, Beqaj S, Deeter RG, Goldstein J, Gottipolu P, O'Neill W. Prevalence of abnormal cardiac wall motion in the cardiomyopathy associated with incomplete multiplication of Epstein-barr Virus and/or cytomegalovirus in patients with chronic fa-

- tigue syndrome. *In Vivo*. 2004 Jul-Aug; 18 (4): 417-24.
54. Li Y, Qu T, Li D, Jing J, Deng Q, Wan X. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology*. 2022 Nov 29; 19 (1): 200.
55. Lotz M., Tsoukas C.D., Fong S. et al. Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma // *Eur.J.Immunol*. 1985. Vol. 15 (5). P. 520-525.
56. Lui S.F., Ali A.A., Grundy J.E., Fernando O.N., Griffiths P.D., Sweny P. Double-blind, placebo-controlled trial of human lymphoblastoid interferon  $\gamma$  prophylaxis of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1992. Vol. 7 (12). 1230-1237.
57. Lupo J, Truffot A, Andreani J, Habib M, Epaulard O, Morand P, Germe R. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses*. 2023 Feb 28; 15 (3): 656.
58. Ma CK, Blyth E, Clancy L, Simms R, Burgess J, Brown R, Deo S, Micklethwaite KP, Gottlieb DJ. Addition of varicella zoster virus-specific T cells to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus tri-specific T cells as adoptive immunotherapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy*. 2015 Oct; 17 (10): 1406-20.
59. Maayan C, Nimrod A, Morag A, Becker Y. Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients. *J Med Virol*. 1998 Mar; 54 (3): 158-61.
60. Maltsev D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Microbiol Immunol*. 2022 Apr; 66 (4): 193-199.
61. Marcelis S, Vanden Bossche S, Dekeyser S. Human Herpesvirus-6 Encephalitis. *J Belg Soc Radiol*. 2022 Oct 10; 106 (1): 93.
62. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther*. 2012; 17 (2): 255-64.
63. Meduri R, Campos E, Scorolli L, De Vinci C, Pizza G, Viza D. Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections. *Biotherapy*. 1996; 9(1-3): 61-6.
64. Mofenson L.M., Moye J.Jr., Bethel J., Hirschhorn R., Jordan C., Nugent R. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of  $0.20 \times 10^9/L$  or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group // *JAMA*. 1992. Vol. 268 (4). P. 483-488.
65. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR, Flamand L, Merrihew LE, Watt T, Kubo JT, Paik J, Desai M. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol*. 2013 Dec; 85 (12): 2101-9.
66. Mørk N, Kofod-Olsen E, Sørensen KB, Bach E, Ørntoft TF, Østergaard L, Paludan SR, Christiansen M, Mogensen TH. Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. *Genes Immun*. 2015 Dec; 16 (8): 552-66.
67. Natrus LV, Maltsev DV, Klyasov YG, Panova TI. The effectiveness of therapy by cryopreserved human plasma in patients with deficiency of mannose binding lectin suffering from herpes virus infection. *Wiad Lek*. 2021; 74 (8): 1824-1828.
68. Nemoto J, Kanda T. [Varicella-Zoster Virus Infection in the Central Nervous System]. *Brain Nerve*. 2022 Oct; 74 (10): 1171-1178.
69. Niederman JC, Miller G, Pearson HA, Pagano JS, Dowaliby JM. Infectious mononucleosis. Epstein-Barr-virus shedding in saliva and the oropharynx. *N Engl J Med*. 1976 Jun 17; 294 (25): 1355-9.
70. Nsoga MTN, Accorroni A, Mamin A, Schibler M. Primary HSV-2 Infection Complicated by Radiculomyelitis in a Young Immunocompetent Female Patient with Inherited

Chromosomally Integrated HHV-6: A Case Report. *Viruses*. 2022 Sep 7; 14 (9): 1979.

71. Ogata M, Satou T, Inoue Y, Takano K, Ikebe T, Ando T, Ikewaki J, Kohno K, Nishida A, Saburi M, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Fukuda T, Kadota J. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb; 48 (2): 257-64.

72. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep; 132 (3): 515-525.39

73. Papadopoulou A, Gerdemann U, Katari UL, Tzannou I, Liu H, Martinez C, Leung K, Carrum G, Gee AP, Vera JF, Krance RA, Brenner MK, Rooney CM, Heslop HE, Leen AM. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Sci Transl Med*. 2014 Jun 25; 6 (242): 242ra83.

74. Park SY, Kim JY, Kwon JS, Jeon NY, Kim MC, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Relationships of varicella zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity and persistence of VZV DNA in saliva and the development of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *J Med Virol*. 2019 Nov; 91 (11): 1995-2000.

75. Parsons K, Cipriano SD, Rosen LB, Browne SK, Walter JE, Stone BL, Keeshin S, Chen K. Severe Facial Herpes Vegetans and Viremia in NFKB2- Deficient Common Variable Immunodeficiency. *Front Pediatr*. 2019 Mar 19; 7:61.

76. Patel C, Pasciolla M, Abramova R, Salerno D, Gomez-Arteaga A, Shore TB, Orfali N, Mayer S, Hsu J, Phillips AA, Chaekal OK, Satlin MJ, Soave R, Kodiyanplakkal RPL, Drelick A, Plate M, Besien KV. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Rituximab for Epstein-Barr Virus and Post Lymphoproliferative Disorder Prophylaxis in Alemtuzumab Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2023 Feb; 29 (2): 132.e1-132.e5.

77. Patiroğlu T., Kondolot M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immuno-

globulin A deficiency // *Clin. Respir. J*. 2013. Vol. 7 (1). P. 21-26.

78. Provisor AJ, Iacuone JJ, Chilcote RR, Neiburger RG, Crussi FG. Acquired agammaglobulinemia after a life-threatening illness with clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in three related male children. *N Engl J Med*. 1975 Jul 10; 293 (2): 62-5.

79. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. 2023 Jan; 482 (1): 227-244.40

80. Rahimi H, Mara T, Costella J, Speechley M, Bohay R. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 May; 113 (5): 618-27.

81. Redman J.C., Davis L.E., McLaren L.C., Skipper B.J. 1986. Intradermal gamma globulin for herpes labialis? Results of a double-blind study. *Postgrad Med*. 79 (8): 315-318.

82. Riggsbee DL, Alali M, Kussin ML. Cidofovir for Viral Infections in Immunocompromised Children: Guidance on Dosing, Safety, Efficacy, and a Review of the Literature. *Ann Pharmacother*. 2023 Jun 5: 10600280231176135. doi: 10.1177/10600280231176135. Epub ahead of print.

83. Rudenko A. O., Diachenko N. S., Nesterova N. V., Kurishchuk K. V., Berestova T. H., Zahorodnia S. D., Riads'ka L. S., Muravs'ka L. V., Andrieieva O. H., Baranova H. V. Using the preparation "human immunoglobulin against herpes simplex virus type 1 for intramuscular injections" in the complex therapy of nervous system diseases // *Lik. Sprava*. 2004. Vol. 5-6. P. 100-104.

84. Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, McKay GJ, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a sys-

- tematic review and network meta-analysis. *Transpl Int.* 2021 Dec; 34 (12): 2720-2734.
85. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003 Dec; 102 (6): 1396-403.
86. Shimada T, Tsunemi T, Iimura Y, Sugano H, Hattori N. [Reactivation of latent viruses in Neurology]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2022 Sep 28; 62 (9): 697-706.
87. Steele RW, Myers MG, Vincent MM. Transfer factor for the prevention of varicella-zoster infection in childhood leukemia. *N Engl J Med.* 1980 Aug 14; 303 (7): 355-9.
88. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol.* 2007 Nov; 6 (11): 1015-28.
89. Stevens DA, Merigan TC. Zoster immune globulin prophylaxis of disseminated zoster in compromised hosts. A randomized trial. *Arch Intern Med.* 1980 Jan; 140 (1): 52-4.
90. Sun C, Zhao L, Yuan Y, Xiang Y, Liu A. Detection of drug safety signal of drug-induced neutropenia and agranulocytosis in all-aged patients using electronic medical records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023 Apr; 32 (4): 416-425.
91. Takahashi K., Teraoka S., Ota K. et al. The Japanese Interferon Study Group (JISG) has established the efficacy of human interferon-beta for serious CMV pneumonitis in kidney recipients. *Japanese Interferon Study Group // Transpl. Int.* — 1992. Vol. 5 (1). P. 133-137.
92. Tao T, Chen J, Long K, Zhi L, Zhang S, Liu S, Ma Y, Yan H, Lv L, Xu Y, Wu L, Zhao L, Gao P. Severe varicella-zoster virus meningoencephalomyelitis coexisting with visceral disseminated varicella-zoster virus infection in a patient with lupus nephritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2023 Apr 7; 102 (14): e33459.
93. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31 (6): 543-7. doi: 10.1080/00365549950164409.
94. Venturini C, Houldcroft CJ, Lazareva A, Wegner F, Morfopoulou S, Amrolia PJ, Gollwala Z, Rao A, Marks SD, Simmonds J, Yoshikawa T, Farrell PJ, Cohen JI, Worth AJ, Breuer J. Epstein-Barr virus (EBV) deletions as biomarkers of response to treatment of chronic active EBV. *Br J Haematol.* 2021 Oct; 195 (2): 249-255.42
95. Vittayawacharin P, E'Leimat G, Lee BJ, Griffin S, Doh J, Nam H, Blodget E, Jeyakumar D, Kongtim P, Ciurea SO. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jun; 29 (6): 397.e1-397.
96. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8; (12): CD002898. doi: 10.1002/14651858.CD002898.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD002898.
97. Wilms L, Weßollek K, Peeters TB, Yazdi AS. Infections with Herpes simplex and Varicella zoster virus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Oct; 20 (10): 1327-1351.
98. Winston D.J., Eron L.J., Ho M., Pazin G., Kessler H., Pottage J.C., Gallagher J., Sartiano G, Ho W.G., Champlin R.E. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 85 (2). P. 147-151.
99. Wolf DG, Shimoni A, Resnick IB, Stamminger T, Neumann AU, Chou S, Efferth T, Caplan O, Rose J, Nagler A, Marschall M. Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation. *Antiviral Res.* 2011 Jun; 90 (3): 183-6.
100. Zhang Y, Lyu H, Guo R, Cao X, Feng J, Jin X, Lu W, Zhao M. Epstein–Barr virus-associated cellular immunotherapy. *Cytotherapy.* 2023 May 6: S1465-3249(23)00099-3.
101. Zheng X, Su R, Hu F, Liu Y, Li X, Gao C, Wang C. Low-dose IL-2 therapy restores imbalance between Th17 and regulatory T

cells in patients with the dermatomyositis combined with EBV/CMV viremia. *Autoimmun Rev.* 2022 Nov; 21 (11): 103186.

102. Zhu H, Zheng C. The Race between Host Antiviral Innate Immunity and the Immune

Evasion Strategies of Herpes Simplex Virus 1. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020 Sep 30; 84 (4): e00099-20.

## SUMMARY

### UPDATED GENERAL TREATMENT GUIDELINES HERPESVIRUS INFECTIONS OF HUMANS

Maltsev D.V.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

**Objective.** To systematize scientific evidence of the effectiveness of the use of various therapeutic agents in human herpesvirus infections in clinical practice.

**Materials and methods.** The presented recommendations are an update of the relevant 2012 document on the treatment of herpesvirus infections, taking into account new scientific evidence accumulated over the past decade and published in peer-reviewed medical periodicals, which are changing approaches to the treatment of herpesvirus infections. An analytical review of scientific publications devoted to the study of the classification, clinical manifestations and various analogues of nucleosides, adenine arabinoside, artesunate and immunotherapeutic interventions for the treatment or prevention of herpesvirus infections was carried out.

**Results and discussion.** Taking into account the pantropism of herpesvirus pathogens and the ability to induce multiorgan lesions with the involvement of various pathogenetic pathways, medical professionals of all specialties should be properly informed about the problem of herpesvirus infections and, accordingly, be able to timely detect, treat and prevent various forms of herpes infections. Unlike the causative agents of SARS and many other viral agents capable of infecting *Homo sapiens*, herpesviruses have a complex adaptive program of parasitism in the human body, which involves subtle reciprocal maneuvering of the causative agent during the realization of reproductive potential in response to pressure from the body's immune surveillance the host in order to evade the immune response. The basis of modern antiviral therapy for herpesvirus infections is acyclic analogues of nucleosides as specific virostatic antiherpetic chemopreparations, the main mechanism of action of which is the selective blockade of viral DNA elongation during replication (Table 2). Acyclovir is effective mostly in infections caused by alphaherpesviruses, but not by  $\beta$ - and  $\gamma$ -herpesviruses, when ganciclovir, foscarnet and cidofovir are used mainly. A distinction is made between episodic and suppressive therapy of herpesvirus infections with antiviral chemopreparations. Episodic therapy is prescribed in the case of primary infection and in case of isolated severe episodes of reactivation of latent or persistent herpesvirus in the acute phase of the pathological process. Suppressive therapy may include an induction and maintenance phase or consist only of a maintenance phase depending on the severity of the infectious lesion. Recommendations based on scientific evidence were created to regulate, stratify and optimize the provision of medical care to patients with herpes virus infections.

**Conclusions.** The evidence base of various analogues of nucleosides, adenine arabinoside, artesunate, and various immunotherapeutic interventions intended for the treatment or prevention of herpesvirus infections is reviewed. Multidisciplinary and personalization of a rational therapeutic approach in the clinical management of patients with herpes virus lesions are emphasized. Given



the unprecedented pantropism of human herpesvirus agents, these recommendations will be useful for doctors of various specialties.

**Key words:** acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valacyclovir, immunotherapy, immunoprophylaxis.

#### **АВТОРСЬКА ДОВІДКА**

##### **Мальцев Дмитро Валерійович**

К. мед. н., доцент, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця МОЗ України

**Адреса:** 01601, просп. Перемоги, 34, Київ, Україна

**Тел.:** (068)100-85-95

**E-mail:** [dmaltsev@ukr.net](mailto:dmaltsev@ukr.net)

##### **Maltsev Dmytro**

Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the laboratory of immunology and molecular biology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets NMU, Ministry of Health of Ukraine.

**Address:** 34 Peremohy ave., Kyiv 01601, Ukraine

**Tel.:** (068) 100-85-95

**E-mail:** [dmaltsev@ukr.net](mailto:dmaltsev@ukr.net)

*Стаття надійшла до редакції 20.02.2023 р.*

**ПЕДАГОГІКА**

© Айзятулов Р.Ф., Полях Я.О., Куриленко О.В., 2023

DOI: 10.37321/journaldvc.2023.1-05

УДК 616.521-036.22

**ЕКЗЕМА (методичні вказівки до практичних занять для студентів 4-го курсу медичного факультету з навчальної дисципліни «Дерматовенерологія»)**

Айзятулов Р.Ф., Полях Я.О., Куриленко О.В.

*Донецький національний медичний університет (Кропивницький, Україна)***Актуальність теми**

На теперішній час спостерігається поширення серед населення усіх країн світу захворювання на екзему. Хронічний перебіг з тенденцією до поширення та розвитку ускладнень, які можуть загрожувати життю хворого або сприяти стійкій втраті працездатності обумовлюють необхідність знання лікарями усіх спеціальностей діагностики, лікування та профілактики екземи.

**Цілі навчання. Мета (загальна)**

Вміти діагностувати основні клінічні прояви екземи. Відрізнити її одна від одної. Знати методи лікування та профілактики даного захворювання.

| <b>Конкретні цілі</b>                                                                                        | <b>Вихідний рівень знань-вмінь</b>                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ВМІТИ:</b>                                                                                                |                                                                                                                                          |
| 1. Виділити ведучі ознаки проявів тої чи іншої екземи.                                                       | 1. Знати ведучі ознаки проявів тої чи іншої екземи (кафедра внутрішньої медицини № 2).                                                   |
| 2. Скласти індивідуальну схему діагностичного пошуку й інтерпретувати одержані дані при різних видах екземи. | 2. Визначити необхідний обсяг і послідовність методів обстеження (кафедра внутрішньої медицини № 2).                                     |
| 3. Проводити диференційну діагностику усіх видів екземи.                                                     | 3. Розпізнавати основні види екземи (кафедра внутрішньої медицини № 2).                                                                  |
| 4. Обґрунтувати тактику ведення хворого і призначити загальну та місцеву терапію.                            | 4. Застосувати медикаментозні засоби загальної та місцевої терапії (кафедра внутрішньої медицини № 2; кафедра фармації та фармакології). |

**Завдання для перевірки вихідного рівня знань-умінь.****Задача 1.** До якої групи захворювань відносять екзему?

- А. Алергодерматози.
- Б. Грибкові захворювання.
- В. Міхурчасті захворювання.
- Г. Вірусні захворювання.
- Д. Колагенози.

**Задача 2.** Типовими місцями локалізації у хворих на себорейну екзему є:

- А. Шкіра волосистої частини голови, обличчя, грудей.
- Б. Шкіра навколо нігтьових валиків.
- В. Шкіра сідниць.
- Г. Ділянки шкіри нижніх кінцівок.
- Д. Шкіра колінно-ліктьових згинів.

**Задача 3.** Для професійної екземи не характерно:

- А. Ураження відкритих ділянок тіла.
- Б. Спадкова схильність.
- В. Тривалий перебіг.
- Г. В патогенезі гіперчутливість сповільненого типу.
- Д. Свербіж.

**Задача 4.** Для мікробної екземи характерний такий морфологічний елемент:

- А. Пухир.
- Б. Вегетація.
- В. Горбик.
- Г. Мікроевезикула.
- Д. Вузол.

**Задача 5.** У хворого обмежена мокнуча поверхня (екзема). Яка лікарська форма для місцевої терапії?

- А. Паста.
- Б. Мазь.
- В. Крем.
- Г. Збовтувана суміш.
- Д. Примочка.

**Задача 6.** Дисгідротична форма мікробної екземи локалізується на:

- А. Ділянках шкіри довкола інфікованих ран.
- Б. Шкірі долонь і підшов.
- В. Розгинальних поверхнях кінцівок.
- Г. Шкірі волосистої частини голови.
- Д. Шкірі обличчя.

**Задача 7.** Яка клінічна стадія не характерна для типового екзематозного процесу?

- А. Еритематозна.
- Б. Папуло-везикулярна.
- В. Мокнуття.
- Г. Кірко-лускова.
- Д. Вегетуюча.

**Джерела інформації для поповнення вихідного рівня:**

1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): иллюстрированное руководство. Донецк: Донеччина, 2002. 432 с., ил.
2. Дерматовенерология: навчальний посібник /М.О.Дудченко, К.В.Васильєва, І.Б.Попова та інш. Полтава, 2011. 319 с.
3. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Степаненко В.І. Дерматовенерология: навчальний посібник. Дніпропетровськ-Київ, 2008. 600 с., ил., 2 табл.
4. Шкірні та венеричні хвороби /Дудченко М.О., Коляденко В.Г., Скибан Г.В. та інш. Полтава-Київ, 2004. 314 с.

**Зміст навчання**

Для досягнення поставлених цілей навчання необхідно засвоїти такі теоретичні питання:

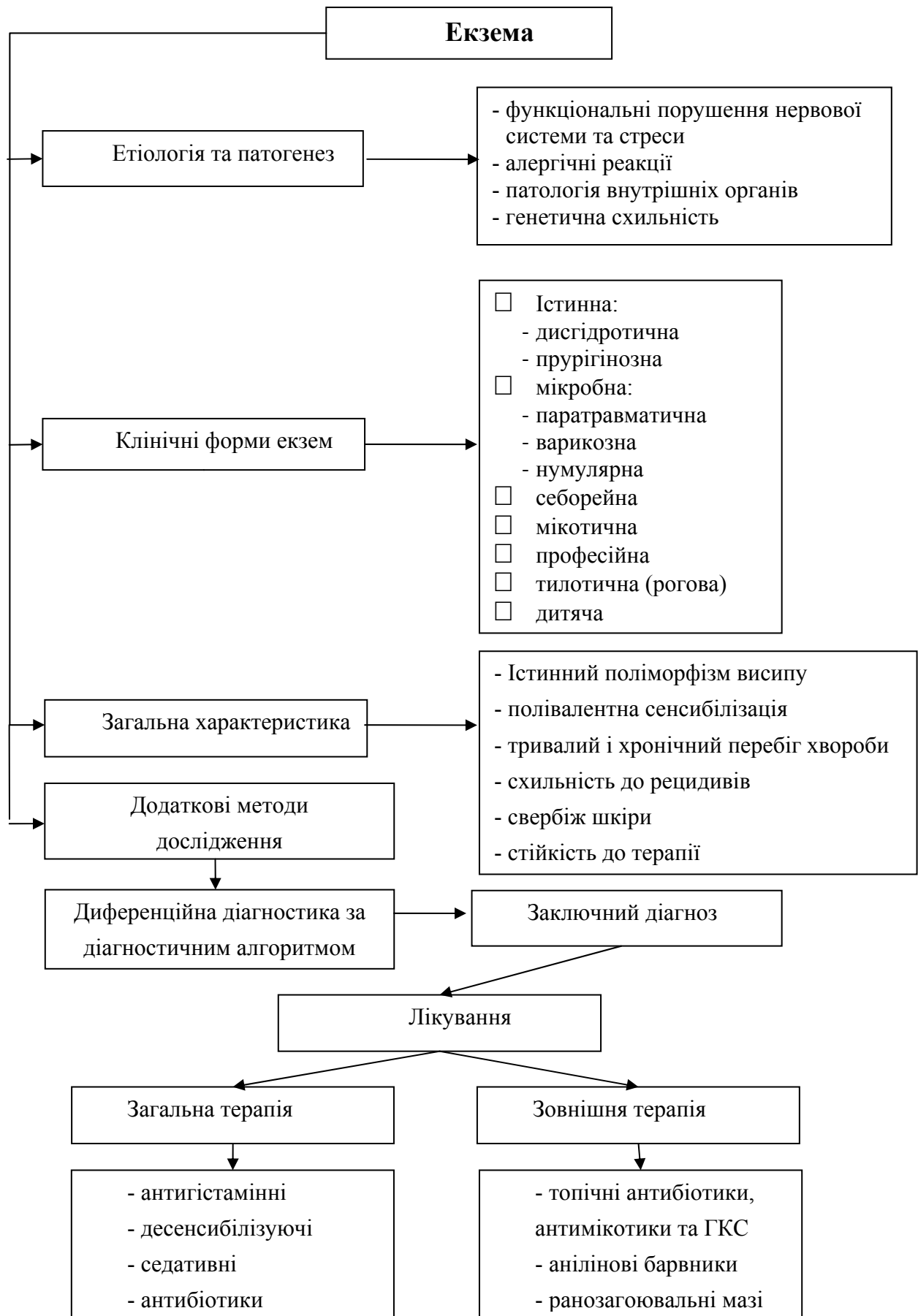
1. Визначення, етіологія і патогенез основних видів екземи.
2. Епідеміологія основних видів екземи.
3. Класифікація основних видів екземи.
4. Загальний перебіг основних видів екземи.
5. Скарги, дані загального і статевого анамнезу, дані об'єктивного дослідження основних видів екземи.
6. Методи клінічної та лабораторної діагностики основних видів екземи.
7. Клінічний перебіг основних видів екземи.
8. Діагностичні критерії основних видів екземи.
9. Диференційна діагностика основних видів екземи.

**Джерела інформації. Основна:**

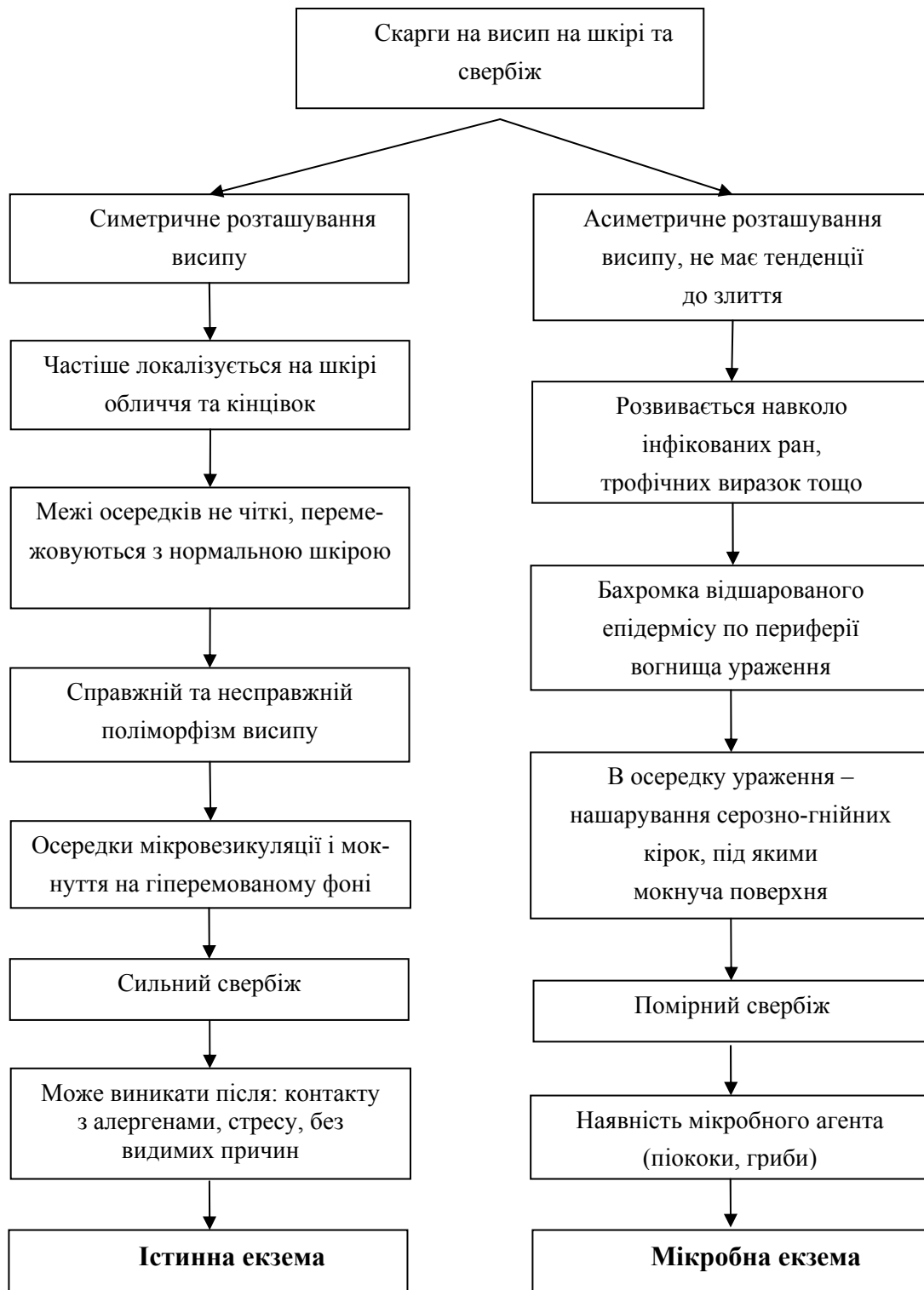
1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): иллюстрированное руководство. Донецк: Донеччина, 2002. 432 с., ил.
2. Дерматология, венерология: учебное пособие /под ред. В.И. Степаненко. Киев: КИМ, 2012. 904 с., 257 ил.
3. Кожные болезни и инфекции, передаваемые половым путем: учебное пособие /под ред. проф. Ю.Ф. Айзятупова. Донецк: «Каштан», 2013. 712 с., ил.
4. Святенко Т.В., Франкенберг А.А., Шлопов В.Г. Атлас. Кожные и венерические болезни. Днепрпетровск-Донецк, 2010. 422 с.
5. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Степаненко В.І. Дерматовенерология: навчальний посібник. Дніпропетровськ-Київ, 2008. С. 28-74.

**Додаткова:**

1. Айзятупов Р.Ф., Полях Я.О. Особенности клиники та принципи лікування екземи у осіб похилого та старечого віку. *Журнал дерматовенерології та косметології імені М.О.Торсуєва*. 2020. № 1(43). С.35-40.
2. Калюжна Л.Д. Дитяча дерматовенерология: підручник для студентів вищих навчальних закладів ІV рівня акредитації та лікарів дерматовенерологів /за ред. проф. Л.Д. Калюжної. К.: Грамота, 2014. 304 с.
3. Кутасевич Я.Ф., Іщейкін К.С., Зюбан І.В., Мангушева В.Ю. Диференційований підхід до діагностики та зовнішньої терапії екземи. *Дерматологія та венерологія*. 2018. №1(79). С. 50-55.
4. Солошенко Е.М., Гиржанова І.В. Сучасні підходи до профілактики лікарської хвороби та алергодерматозів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. №1. С. 72-76.



**Діагностичний алгоритм до теми: «Екзема»**



**Завдання для перевірки досягнення конкретних цілей навчання**

**Задача 1.** Хворий 72-х років скаржиться на висипання та свербіж шкіри лівої гомілки. Об'єктивно: на шкірі лівої гомілки візуалізується трофічна виразка, Шкіра довкола дефекту почервоніла та набрякла, місцями спостерігається мокнуття, поодинокі жовтуваті кірочки. Межі вогнища ураження чіткі. Який діагноз найбільш імовірний у даному випадку?

- А. Мікробна екзема.
- Б. Алергічний дерматит.
- В. Себорейна екзема.
- Г. Туберкульоз шкіри.
- Д. Стрептодермія.

**Задача 2.** У хворої 35-ти років після сильного нервового перенавантаження на тильній поверхні кистей з'явилися сверблячі ділянки почервоніння і набряку, невеликі запальні вузлики, міхурці, а згодом – мікроерозії із виділенням серозної рідини. Який клінічний діагноз?

- А. Мікробна екзема.
- Б. Алергічний дерматит.
- В. Істинна екзема.
- Г. Простий контактний дерматит.
- Д. Токсикодермія.

**Задача 3.** У 7-ми місячної дитини з'явився висип на обличчі, який супроводжується свербіжем. Хворіє протягом 3-х тижнів. Початок захворювання мати пов'язує зі введенням прикорму. На щоках дитини – рожево-червоного кольору інфільтровані плями, численні дрібні ерозії з серозним ексудатом на їх поверхні, нашарування серозних кірок. Ваш клінічний діагноз?

- А. Мікробна екзема.
- Б. Дитяча екзема (атопічний дерматит).
- В. Вульгарне імпетиго.
- Г. Алергічний дерматит.
- Д. Токсикодермія.

**Задача 4.** На прийом до лікаря звернувся хворий зі скаргами на висип на шкірі волосистої ділянки голови, вушних раковинах, обличчі та грудей, свербіж в місцях висипань. Об'єктивно: в ділянках висипань плями блідо-рожевого кольору, жовті лусочки. Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. Себорейна пухирчатка.
- Б. Псоріаз.
- В. Себорейна екзема.
- Г. Токсикодермія.
- Д. Поліморфна ексудативна еритема.

**Задача 5.** Хворий 52-х років скаржиться на ураження шкіри, свербіж, які з'явилися в ділянці правої гомілки на місці подряпини. Об'єктивно: в ділянці нижньої третини гомілки шкіра еритематозно змінена, поверхня вкрита пустулами, дрібними везикулами та папулами, місцями з острівцями мокнуття. Вогнище ураження чітко обмежене.

Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. Мікробна екзема.
- Б. Мікоз гладкої шкіри.
- В. Дерматит контактний.
- Г. Екзема істинна.
- Д. Вузлувата еритема.

**Задача 6.** У хворого 34-х років симетрично на шкірі тильної поверхні кистей рук, живота та стегон спостерігаються вогнища ураження різного розміру з нечіткими межами, де на еритематозному фоні візуалізуються дрібні папули, везикули, а у центрі – мікрозії та кірки, мокнуття. Ваш попередній діагноз.

- А. Короста.
- Б. Стрептодермія.
- В. Мікробна екзема.
- Г. Нейродерміт.
- Д. Істинна екзема.

#### **АВТОРСЬКА ДОВІДКА**

##### **Айзятұлов Рушан Фатіхович**

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету

**Адреса:** вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, Кіровоградська область, Україна, 25000

**Тел.:** +380 (50) 589 41 81

**Е-mail:** [rushan-ajjzjatulov@ukr.net](mailto:rushan-ajjzjatulov@ukr.net)

Aiziatulov Rushan

Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the department of Dermatovenerology and Cosmetology of Donetsk National Medical University

**Address:** 4a Yuriy Kovalenko str., Kropyvnytskyi, Kirovohrad Region, Ukraine, 25000

**Tel.:** +380 (50) 589 41 81

**Е-mail:** [rushan-ajjzjatulov@ukr.net](mailto:rushan-ajjzjatulov@ukr.net)

##### **Полях Яна Олексіївна**

К.мед.н., доцент кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету

**Адреса:** вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, Кіровоградська область, Україна, 25000

**Тел.:** +380 (95) 392 80 27

**Е-mail:** [Ya.O.Polyakh@dnmu.edu.ua](mailto:Ya.O.Polyakh@dnmu.edu.ua)

##### **Polyakh Yana**

Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and cosmetology of Donetsk National Medical University

**Address:** 4a Yuriy Kovalenko str., Kropyvnytskyi, Kirovohrad Region, Ukraine, 25000

**Tel.:** +380 (95) 392 80 27

**Е-mail:** [Ya.O.Polyakh@dnmu.edu.ua](mailto:Ya.O.Polyakh@dnmu.edu.ua)

##### **Куриленко Оксана Вікторівна**

Асистент кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету

**Адреса:** вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький, Кіровоградська область, Україна, 25000

**Тел.:** +380 (95) 401 79 06

**Е-mail:** [oksykur@gmail.com](mailto:oksykur@gmail.com)

##### **Kurylenko Oksana**

Assistant of the department of Dermatovenerology and Cosmetology Donetsk National Medical University

**Address:** 4a Yuriy Kovalenko str., Kropyvnytskyi, Kirovohrad Region, Ukraine, 25000

**Tel.:** +380 (95) 401 79 06

**Е-mail:** [oksykur@gmail.com](mailto:oksykur@gmail.com)

*Стаття надійшла до редакції 17.05.2023 р.*



## ДАЙДЖЕСТ

### ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Навчання на контрактній основі:

Спеціалізація “ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ”: тривалість 6 (шість) місяців – лікарі загальної практики-сімейні лікарі, лікарі-терапевти, лікарі-імунологи.

Спеціалізація “ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ”: тривалість 3 (три) місяці – лікарі-дерматовенерологи дитячі; лікарі-дерматовенерологи, які не працювали більше 3 (трьох) років за цією спеціальністю.

Спеціалізація “ДИТЯЧА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ”: тривалість 1 (один) місяць – лікарі-дерматовенерологи; лікарі-дерматовенерологи дитячі, які не працювали більше 3 (трьох) років за цією спеціальністю.

Курси тематичного вдосконалення: тривалість 2 (два) тижні – лікарі-дерматовенерологи, лікарі-дерматовенерологи дитячі, лікарі загальної практики-сімейні лікарі, лікарі-терапевти.

Стажування «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ»: тривалість 1 (один) місяць.

**Адреса кафедри:** вул. Юрія Коваленка, 4а, м. Кропивницький,  
Кіровоградська область, Україна, 25000  
Донецький національний медичний університет  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
д.мед.н., професор Айзятупов Рушан Фатіхович  
**Тел. моб.:** +380 (50) 589 41 81  
**E-mail:** rushan-ajjzjatulov@ukr.net

**Відповідальна особа:**  
Кандидат медичних наук, учбова доцентка Полях Яна Олексіївна  
**Тел. моб.:** +38 (095) 392 80 27  
**E-mail:** Ya.O.Polyakh@dnmu.edu.ua

## АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ

Редакція журналу “Журнал дерматовенерології та косметології імені М.О.Торсуєва” закликає авторів до активної творчої співпраці. Просимо уважно вивчити всі наведені нижче положення, тому що їх ретельне дотримання значно скоротить правку тексту та прискорить публікацію Ваших матеріалів. Статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Публікація наданих матеріалів в інших виданнях, за виключенням оформлення у вигляді тез, не допускається. Матеріали не повинні передруковуватися в цілому або частково, без письмового дозволу видавництва. Якщо в роботі використовуються ілюстрації, таблиці та інші матеріали, що були опубліковані іншими дослідниками, автору необхідно надати дозвіл на їх публікацію. Рукописи будуть прийматись на розгляд рецензентами, і якщо вони матимуть потребу в змінах, то будуть повернені для доробки. Редакція залишає за собою право на скорочення та виправлення надісланих статей і не несе відповідальності за допущені авторами помилки. Рукописи, оформлення яких не відповідає зазначеним правилам, до друку не передаються.

*Якщо в статті є прихована реклама, редакція залишає за собою право скласти з автором угоду на додаткову оплату.*

Статті представляють в 2-х примірниках, мова – українська, англійська. Обсяг статті 8-34 тис друкованих знаків з пробілами. Оформлення тексту – шрифт Times New Roman, кегель 14, міжрядковий інтервал – 2; поля – 20 мм з усіх боків; абзац – 1,25 мм. Обов'язковий електронний варіант статті – формат: doc, rtf. Нетекстові об'єкти (фотографії, діаграми, таблиці) – із застосуванням засобів Microsoft Word (Microsoft Excel Chart, Microsoft Equation). Стаття повинна бути власноручно підписана авторами на останній сторінці, мати візу керівника кафедри (інституту) на 2-му примірнику, направлення від установи, в якій проведені дослідження, та експертний висновок про можливість опублікування матеріалів у пресі та інших засобах масової інформації. Оформлення статті: на першій сторінці в лівому верхньому кутку – **УДК, назва статті** (до 10 слів) – жирний шрифт; **прізвище та ініціали авторів; установи**, де працюють автори; текст; підпис авторів. Структура тексту оригінальної статті: назва статті (Title); прізвище, ініціали авторів (Authors' Names); назви установ (Institutional Affiliations); резюме (Summary); постановка проблеми та зв'язок з науковими та практичними завданнями (Introduction); мета роботи (Objective); матеріали і методи (Materials and methods); результати та обговорення (Results and discussion); висновки (Conclusions); ключові слова до 5-6 слів (Key words); список літератури (References). Оформлення резюме – двома мовами (українською та англійською); назва статті; прізвище, ініціали авторів; короткий зміст статті; мета роботи; матеріали і методи; результати та обговорення; висновки. В резюме не можна надавати скорочення (аббревіатури). Ключові слова – двома мовами (до 5-6 слів). Кількість ілюстрацій – 5 (таблиці й малюнки). Усі графи в таблицях повинні мати назви, скорочення не допускаються. Таблиці повинні відповідати параметрам сторінки. В розділі «Список літератури» джерела повинні бути, головним чином, за останні 7 років, у тому числі публікації авторів статті. Посилання подаються відповідно до ДСТУ 8302:2015. З метою включення публікацій в реферативні аналітичні бази даних та міжнародні системи цитування, під заголовком «References» необхідно навести список літератури латиницею: англійською мовою, якщо джерело було видано англійською мовою, або в транслітерації, якщо джерело українськомовне. Наприкінці статті надають відомості про автора та співавторів українською та англійською мовами (прізвище, ініціали, посади, установи, де працюють автори, їх адреси, телефони для зв'язку, e-mail кожного зі співавторів).