

Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека

В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца
Министерства здравоохранения Украины, Киев

Актуальность проблемы

Герпесвирусами заражено более 90% людей. По крайней мере у 20% из них эти инфекционные агенты становятся причиной тяжелого нарушения здоровья. Единоразово попав в организм человека, вирус остается в нем пожизненно в латентном или персистирующей состоянии, претерпевая реактивацию в благоприятных условиях. Формируется хроническая скрытая, рецидивирующая или прогрессирующая инфекция, которая может стать причиной временной нетрудоспособности, инвалидности или смерти.

Герпесвирусы — наиболее распространенные инфекционные агенты, поражающие человеческий организм, поэтому с ними связаны самые большие экономические затраты общества. На решение проблемы ежегодно тратятся огромные суммы денег, однако мы еще очень далеки от цели.

Тем не менее, за последние десятилетия достигнут существенный прогресс в лечении герпесвирусных инфекций человека, и каждый врач, независимо от специальности, должен быть хорошо ознакомлен с современным положением дел, учитывая актуальность, междисциплинарность и многопрофильность проблемы. Ситуация такова, что сегодня невозможно оказание качественной медицинской помощи без знаний по диагностике и терапии герпесвирусных инфекций. Обладая свойствами пантропизма, эти агенты способны поражать все органы и системы человеческого организма. Они являются распространенной причиной антен- и перинатальной патологии, способны индуцировать синдром злокачественного роста и вызывать разнообразные аутоиммунные осложнения. Как стало известно совсем недавно, именно герпесвирусы являются причиной некоторых реакций гиперчувствительности к медикаментам и височной медианной эпилепсии. В то же время у врачей все еще ощущается дефицит знаний по этой проблеме, поэтому необходима разработка специальных методических рекомендаций, адресованных широкому кругу практикующих клиницистов.

Цель настоящих рекомендаций — детально ознакомить врачей разных специальностей с современным лечением инфекций, вызванных вирусами семейства *Herpesviridae*, для повышения качества медицинского услуг пациентам с герпесвирусными заболеваниями.

Общие положения

Настоящие рекомендации базируются на принципах доказательной медицины и созданы на основе анализа научных исследований и клинических сообщений

с 1980 по 2012 г., содержащихся в международной электронной базе данных рецензируемых изданий PubMed и личных архивах авторов.

При формулировке рекомендаций по тому или иному терапевтическому вмешательству всегда указывается уровень доказательности на текущий момент (A, B, C, D). Подчеркиваются методы лечения, которые не поддерживаются результатами современных научных исследований, чтобы избежать недобросовестной клинической практики. В каждом рекомендуемом лечебном подходе выделяются сильные и слабые стороны, и, по возможности, указываются пути преодоления недостатков терапии.

Противовирусной химиотерапии, представленной в основном ациклическими аналогами гуанозина, уделяется должное место, поскольку это — основной и наиболее эффективный на сегодняшний день метод лечения герпесвирусных инфекций. В то же время особый акцент делается на современной иммунотерапии, с которой может быть связана дополнительная польза, поскольку, как свидетельствует наш опыт, практикующие врачи очень плохо ознакомлены с доступными иммунотерапевтическими возможностями.

Приводится много результатов классических исследований и конкретных клинических сообщений, которые прошли проверку временем и составляют фундамент доказательной базы современного лечения.

Отдельно рассматриваются нюансы терапии особых групп пациентов — детей раннего возраста, беременных, больных пожилого возраста и лиц с почечной недостаточностью.

Здесь подробно не рассматривается лечение аутоиммунных, аллергических и онкологических осложнений герпесвирусных инфекций, поскольку этим темам должны быть посвящены отдельные рекомендации.

Рекомендации адресованы широкому кругу врачей различных специальностей, которые по роду деятельности обязаны проводить адекватную диагностику и лечение герпесвирусных инфекций различных органов и систем, а также вызванных ними осложнений. В частности, работа предназначена семейным врачам, терапевтам, педиатрам, инфекционистам, неврологам, дерматологам, гинекологам, клиническим иммунологам.

Структура вириона и биологические свойства

Герпетические вирусы относятся к семейству *Herpesviridae*. Это ДНК (дезоксидрибонуклеиновая кислота)-содержащие

сложные вирусы, вирион которых имеет икосаэдральный тип симметрии и средний размер 250–300 нм. Самый большой размер имеет вирион цитомегаловируса. ДНК герпесвирусов представлена двухнитевой линейной молекулой, содержащей в своем составе короткий (~18%) и длинный (~82%) компоненты.

Вирион герпесвирусов построен таким образом, что икосаэдральный капсид белковой природы окружает вирусную нуклеиновую кислоту, образуя вместе с ней структуру, получившую название нуклеокапсида, или сердцевины. Капсид имеет 25 граней и состоит из 162 субъединиц (так называемых капсомеров). Снаружи вирусная частица покрыта двухслойной мембраноподобной оболочкой, именуемой суперкапсидом, или пеплосом (плащом) и состоящей из полиаминов, липидов и гликопротеиновых шипов. Последние выполняют роль рецепторного аппарата вируса. При этом между внешней мембраноподобной структурой и нуклеокапсидом располагается так называемая волокнистая оболочка, имеющая белковую природу и получившая название «тегумент».

К основным свойствам герпесвирусов необходимо отнести следующие: убиквитарность, всеобщую восприимчивость, оппортунистичность, пантропизм, способность использовать различные механизмы передачи, сложную стратегию паразитирования, иммуносупрессивность и онкогенность.

В семействе *Herpesviridae* выделяют три подсемейства:

- 1) *alphaherpesvirinae* (альфа-герпесвирусы);
- 2) *betaherpesvirinae* (бета-герпесвирусы);
- 3) *gammaherpesvirinae* (гамма-герпесвирусы).

На сегодняшний день известно 8 видов вирусов семейства герпеса, вызывающих заболевания исключительно у человека (табл. 1):

- 1) вирус простого герпеса 1-го типа, или вирус герпеса человека 1-го типа (англ.: herpes simplex virus type 1 — HSV-1; human herpes virus type 1 — HHV-1);
- 2) вирус простого герпеса 2-го типа (вирус генитального герпеса, или вирус герпеса человека 2) (HSV-2, или HHV-2);
- 3) вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса, или вирус герпеса человека 3-го типа (*varicella-zoster virus* — VZV, или HHV-3);
- 4) вирус Эпштейна — Барр, или вирус герпеса человека 4-го типа (*Epstein-Barr virus* — EBV, или HHV-4);
- 5) цитомегаловирус, или вирус герпеса человека 5-го типа (*cytomegalovirus* — CMV, или HHV-5);

6) вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6);

7) вирус герпеса человека 7-го типа (HHV-7);

8) вирус герпеса человека 8-го типа, или человеческий вирус саркомы Капоши (HHV-8, или human Kaposi's sarcoma virus — HKSV).

К подсемейству *alphaherpesvirinae* относятся HHV-1, HHV-2 и HHV-3, к подсемейству *betaherpesvirinae* — HHV-5, HHV-6, HHV-7, а к подсемейству *gammaherpesvirinae* — HHV-4 и HHV-8. При этом представители одного подсемейства обладают некоторыми общими биологическими свойствами.

Герпесвирусы различных видов отличаются по чувствительности к тем или иным терапевтическим вмешательствам. Эти отличия специально обсуждены в настоящих рекомендациях.

Цикл репродукции

Как известно, репликативный цикл любого вируса состоит из следующих этапов: адсорбция на клетке, проникновение в клетку и «раздевание», синтез вирусных частиц, полная сборка внутриклеточного вируса, высвобождение дочерних вирионов. Основные отличия репликативного цикла вирусов семейства герпеса опосредует более сложная структура генома по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусными агентами. Так, у этих вирусных агентов гены, кодирующие структурные белки, составляют всего лишь 15% ДНК, поэтому большая часть генома

заята генами, ответственными за синтез регуляторных протеинов и ферментов. По-видимому, именно эта особенность позволяет герпесвирусам реализовывать уникальную стратегию паразитизма, одну из наиболее совершенных программ в известном нам биологическом мире, включающую возможность латентного, персистентного и реактивированного состояния в зараженном организме.

Адсорбция этих вирусов на чувствительных клетках реализуется через специфические рецепторы, которые являются по структуре гликопротеиновыми шипами вирионов. Герпетические вирусы проникают в клетку посредством слияния оболочки с клеточной мембраной с последующим высвобождением нуклеокапсида в цитоплазму. После депротенинизации, происходящей в порах ядерной мембраны, ДНК вируса мигрирует в ядро, где претерпевает репликацию и транскрипцию. В частности, транскрипция включает раннюю и позднюю фазы, однако они разграничиваются достаточно нечетко. На этапах синтеза образуются различные транскрипты трех классов (α , β , γ), задействованные в обеих фазах репродукции. В ранней фазе синтезируются, соответственно, так называемые ранние белки, кодируемые проксимальной третью вирусного генома. Эти протеины проявляют регуляторные свойства, включая активацию транскрипции других участков генома, кодирующих тимидинкиназу и ДНК-полимеразу. Кроме того, в это время синтезируются так называемые матричные

белки, которые выполняют поддерживающую роль при репликации нуклеиновых кислот и сборке вирионов. Именно эти протеины образуют электронно-плотные скопления в клетке, известные как тельца включений. В позднюю фазу вирусная ДНК-полимераза индуцирует репликацию ДНК, часть которой составляет геномы дочерних популяций, а другие используются для синтеза белков капсида и гликопротеиновых шипов оболочки. Сборка дочерних популяций герпесвирусов происходит в ядре пораженных клеток, где капсидные белки соединяются с молекулами ДНК, образуя нуклеокапсиды. В дальнейшем формируются суперкапсиды из модифицированных участков ядерной мембраны, которые окружают имеющиеся нуклеокапсиды во время трансмембранной миграции вирусных частиц. При этом полные вирионы выделяются в цитоплазму путем почкования ядерной мембраны, а затем покидают клетку посредством рециклизации или через мембрану пузырьков комплекса Гольджи.

Знание цикла репродукции герпесвирусов позволит лучше понять механизм действия и целесообразность различных терапевтических вмешательств.

Клинические проявления

Герпесвирусы вызывают самые разнообразные клинические формы инфекций (см. табл. 1).

HSV-1 является причиной лабиального, назального и кожного диссеминированного герпеса, а также кератита, височного некротически-геморрагического и стволового энцефалита, неврита лицевого нерва, интерстициальной пневмонии, гепатита, миокардита, стоматита, фаринготонзиллита, гранулематозного лимфаденита, панариция, так называемой герпетической экземы.

HSV-2 вызывает генитальный герпес, менингит Моллара и миелиты на пояснично-крестцовом уровне, а также неонатальный энцефалит. Может быть причиной всех форм инфекции, характерных для HSV-1, однако отмечается реже.

VZV является причиной ветряной оспы и опоясывающего герпеса, а также ряда неврологических осложнений: серозного менингита, острой мозжечковой атаксии, неврита зрительного нерва, васкулита церебральных сосудов, инфарктов мозга, миелита, синдрома Рамсея Ханта, постгерпетической невралгии, синдрома очаговой двигательной слабости. Вирус вызывает также гигантоклеточную пневмонию и гепатит.

EBV — причина острого и хронического мононуклеоза, интерстициального пневмонита, миокардита, гепатита, синдрома «Алиса в стране чудес», ряда онкологических осложнений: лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, В-клеточных лимфом, лимфогранулематоза, рака желудка. Этот агент также вызывает лейкоплакию языка и посттрансплантационные лимфолиферативные осложнения.

CMV является причиной инфекции плода, мононуклеозоподобного синдрома, миокардита, гепатита, эпиглоттита, эзо-

Таблица 1

Классификация герпесвирусов человека и основные клинические формы вызванных ими инфекций

Подсемейство	Род	Вирус	Основные клинические формы
α -Герпесвирусы (<i>Alphaherpesvirinae</i>)	Вирусы простого герпеса (<i>Simplexvirus</i>)	Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1) Вирус простого герпеса 2-го типа (HSV-2)	Герпес слизистой оболочки и кожи, кератоконъюнктивит, гепатит, энцефалит и другие неврологические осложнения Генитальный герпес, герпес новорожденных, диссеминированный герпес
	Вирусы ветряной оспы/опоясывающего герпеса (<i>Varicellovirus</i>)	Вирус ветряной оспы (VZV, или HHV-3)	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа, опоясывающий лишай, неврологические осложнения, гигантоклеточная пневмония
β -Герпесвирусы (<i>Betaherpesvirinae</i>)	Цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	Цитомегаловирус (CMV, или HHV-5)	Врожденные аномалии плода, цитомегалия при иммунодефиците, мононуклеозоподобное заболевание
	Вирусы, образующие розеола (<i>Roseolovirus</i>)	Вирус герпеса человека 6А типа (HHV-6А) Вирус герпеса человека 6В типа (HHV-6В)	Системные болезни при синдроме приобретенного иммунного дефицита (СПИД), височная медианная эпилепсия, рассеянный склероз, лимфолиферативные злокачественные новообразования Внезапная экзантема, фебрильные судороги, мононуклеозоподобный синдром, интерстициальный пневмонит, лимбический энцефалит, а также системные болезни после трансплантации органов
	Вирус герпеса человека 7-го типа (HHV-7)	Синдром хронической усталости, неврологические осложнения, лимфолиферативные новообразования	
γ -Герпесвирусы (<i>Gammaherpesvirinae</i>)	Лимфотропные вирусы (<i>Lymphocryptovirus</i>)	Вирус Эпштейна – Барр (EBV, или HHV-4)	Инфекционный мононуклеоз, хронический мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома, лимфолиферативные заболевания
	Вирусы саркомы Капоши (<i>Rhadinovirus</i>)	Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8)	Саркома Капоши, болезнь Кастлемана, лимфомы серозных оболочек

фагита, панкреатита, энтероколита, вен-трикулоэнцефалита и диффузного много-очагового нодулярного энцефалита, менин-горадикулита, неврита периферических нервов, хориоретинита.

HHV-6 вызывает внезапную экзантему, фебрильные судороги, мононуклеозоподобный синдром, лимбический энцефалит, интерстициальный пневмонит, гигантоклеточный синцитиальный гепатит, миокардит, ряд Т-клеточных лимфом и лейкозов. Может быть причиной гиперчувствительности к медикаментам (DIHS/DRESS) и височной медианной эпилепсии. Наряду с EBV рассматривается как триггер рассеянного склероза.

HHV-7 может вызывать такие же формы инфекции, как и HHV-6, однако наиболее часто — синдром хронической усталости и иммунной дисфункции.

HHV-8 — причина саркомы Капоши, болезни Кастанеллы, лимфомы первичного экссудата, энцефаломиелимита.

Лечение

Лечение пациентов с герпесвирусной инфекцией представляет собой непростую задачу. Причиной этого является сложная стратегия паразитирования, оппортунистические свойства патогенов, полиорганный характер поражений, наличие многочисленных осложнений и мультифакторная природа некоторых поражений (например назофарингеальной карциномы). Можно выделить этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение, причем в настоящих рекомендациях акцент делается на этиотропной терапии.

К этиотропным лекарственным средствам относят ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины. Ведущее место среди этиотропных подходов занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов. Применение ациклических аналогов гуанозина при герпесвирусных инфекциях соответствует уровню доказательности А. Иммунотерапия герпесвирусных инфекций, которая объединяет препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является дополнительной, однако важной составляющей этиотропного лечения (уровень доказательности В).

Противовирусная химиотерапия Механизм действия

При инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами, применяют ацикловир. По химической структуре ацикловир является ациклическим аналогом дезоксигуанозина, естественного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате такой модификации вирусная ДНК-полимераза воспринимает молекулу препарата в качестве субстрата для синтеза вирусной ДНК. Являясь аналогом дезоксигуанозина, ацикловир должен пройти фосфорилирование для приобретения биологической активности. Собственно фосфорилирование происходит в три этапа с последовательным образованием

ацикловирмоно-, ди- и трифосфата. При этом ключевым является именно первый этап фосфорилирования, осуществляемый вирусным ферментом тимидинкиназой, причем этот процесс происходит только в инфицированных клетках, что обеспечивает высокую степень избирательности действия ацикловира и низкую токсичность препарата. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы ацикловиртрифосфат встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя тем самым репродукцию вируса.

Ацикловир

Бесспорными преимуществами ацикловира являются его высокая избирательность и низкая токсичность, а недостатками — неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях, воздействие только на реплицирующийся вирус и возможность формирования резистентности к препарату.

Риск возникновения устойчивости к ацикловиру прямо пропорционален длительности приема препарата и особенно часто отмечается у иммунодефицитных больных, что обосновывает необходимость раннего подключения иммунотерапии, способной сократить требуемый период использования противовирусного средства. Чувствительность различных герпесвирусов к ацикловиру существенно отличается. В порядке убывания чувствительности их можно расположить следующим образом: HHV-1, HHV-2, HHV-3 > HHV-4, HHV-5 > HHV-6, HHV-7. Таким образом, ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также VZV, а наименее — при патологии HHV-6- и HHV-7-этиологии. Исключением из правил является васкулит церебральных сосудов, вызванный VZV, при котором необходимо назначать валацикловир, а не ацикловир. Отличия в чувствительности к ацикловиру обусловлены разным содержанием вирусной тимидинкиназы — у HHV-6 и HHV-7 количество такого фермента наиболее низкое, что обуславливает устойчивость к препарату. Ацикловир имеет ограниченную эффективность при EBV-инфекции и может быть полезен лишь в некоторых случаях инфекционного мононуклеоза, однако неэффективен при инфекциях, вызванных HHV-6, HHV-7 и HHV-8.

Еще одним недостатком ацикловира является его низкая биодоступность, поскольку при пероральном приеме всасывается лишь около 15% действующего вещества, а период полувыведения из плазмы крови составляет только 2,0–2,5 часа. Это создает необходимость частого приема относительно высоких доз препарата (5–8 раз в сутки по 200–800 мг), что существенно снижает комплаенс терапии.

Несмотря на распространенный миф о токсичности, ацикловир хорошо переносится больными, а побочные эффекты крайне редки. При приеме препарата у некоторых пациентов может возникать везикулярная сыпь, которую можно спутать с герпетическими высыпаниями.

В настоящее время разработано три стратегии лечения при помощи ацикловира:

1) эпизодическая терапия, при которой применяют препарат *per os* в дозе 200–400 мг 5 раз в сутки (при рецидивах орального и генитального герпеса) либо 800 мг 5 раз в сутки 5–10 дней (при эпизодах опоясывающего герпеса);

2) длительная супрессивная терапия (от 6 мес до ≥1 года) препаратом в дозе 400 мг 2 раза в сутки или 200 мг 4 раза в сутки *per os* при частых рецидивах локализованного кожно-слизистого герпеса (≥6 в течение 1 года), диссеминированном кожном герпесе, при редких, но тяжелых рецидивах, а также при вторичных изменениях в психике, связанных с фобией очередного обострения (например при так называемом менструальном генитальном герпесе);

3) внутривенная (в/в) терапия ацикловиrom в дозе 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 ч на протяжении 7–14 дней (для взрослых), применяемая в случае тяжелых органных поражений, вызванных HHV-1, HHV-2 и HHV-3 (вирусный энцефалит, пневмонит, хориоретинит, гепатит и др.); новорожденным с генерализованной HHV-2-инфекцией препарат вводят в дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки 10–14 дней, а детям в возрасте от 3 мес до 12 лет — в дозе 250 мг на 1 м² поверхности тела каждые 8 ч.

Валацикловир

Валацикловир представляет собой валиновый эфир ацикловира. Это так называемое пролекарство, которое превращается в действующее вещество ацикловир под влиянием кишечного и печеночного фермента валацикловир-гидроксилазы. За счет модификации молекулы достигается повышение биодоступности (биодоступности) препарата, которая выше, чем у ацикловира в 3–5 раз и составляет 54–70%. Поэтому валацикловир можно применять реже (2–3 раза в сутки), что делает терапию для больного более удобной.

Препарат обычно хорошо переносится, побочные явления отмечаются редко.

К валацикловиру, в отличие от ацикловира, чувствительны все виды герпесвирусов, однако наиболее высокая чувствительность у представителей альфа-подсемейства.

При поверхностных инфекциях, вызванных HHV-1 и HHV-2 (лабиальный, назальный герпес, стоматит, кожный диссеминированный герпес), препарат применяют у взрослых в дозе 1000 мг/сут на протяжении 7–14 дней.

В случае VZV-инфекции (ветряная оспа, опоясывающий герпес) рекомендуемая доза валацикловира — 1500 мг/сут на протяжении 7–14 дней, однако при VZV-васкулите и гигантоклеточной пневмонии необходимо применение дозы 3–4 г/сут на протяжении 1–2 мес с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 1000 мг/сут еще на 1–2 мес. В таком же режиме с фазами индукции и поддерживающей терапии применяют препарат при других реактивированных герпесвирусных инфекциях (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7), а также при HHV-1- и HHV-2-

инфекциях, вызывающих глубокие поражения (пневмонит, гепатит и др.).

К недостаткам валацикловира относят отсутствие инфузионной формы препарата, что ограничивает его применение при тяжелых острых поражениях.

Фамциклоvir

Фамциклоvir по химической природе является диацетатом пенцикловира и относится к группе ациклических аналогов гуанозина. Хорошо всасывается в тонкой кишке и уже в кишечной стенке быстро превращается в активное соединение — пенциклоvir (биоусвояемость составляет около 77%). Период полужизни в крови такой же, как и у ацикловира (2,5 ч).

Механизм действия фамцикловира также аналогичен таковому у ацикловира и состоит в фосфорилировании до пенциклоvir-трифосфата с участием вирусной тимидинкиназы и клеточных ферментов, встраивании в полинуклеотидную цепочку ДНК вируса и блокаде дальнейшего удлинения молекулы. Отличия состоят в более выраженной селективности по отношению к зараженным клеткам (тропность тимидинкиназы вируса в 100 раз выше к пенцикловиру, чем к ацикловиру) и в более длительном периоде внутриклеточной полужизни (7–20 ч по сравнению с 0,7–1 ч у ацикловира), поэтому эффективность терапии менее зависима от концентрации препарата в сыворотке крови, чем в случае лечения ацикловиrom.

Препарат эффективен в лечении инфекций, вызванных HHV-1, HHV-2, HHV-3, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом и вирусом гепатита В. В последнее время появились сообщения об эффективности фамцикловира при HHV-6- и HHV-7-инфекциях. Важно отметить, что фамциклоvir в некоторых случаях может быть применен в случае резистентности к ацикловиру.

При оролабиальном и генитальном герпесе фамциклоvir используется в дозе 250 мг 3 раза в сутки *per os* 7 дней, при опоясывающем герпесе — 250–500 мг 3 раза в сутки на протяжении 7–14 дней. При глубоких органных поражениях доза препарата аналогична таковой у валацикловира.

Недостатком фамцикловира является высокая стоимость.

Ганциклоvir

Ганциклоvir — синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. Механизм действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы, поэтому препарат применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при которых недостаточно эффективен ациклоvir (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7).

Существенным недостатком препарата является его сравнительно высокая токсичность, поэтому ганциклоvir следует назначать строго по показаниям — при реактивированных формах указанных инфекций, которые приводят к тяжелым органным поражениям.

Как правило, лечение ганцикловиrom проводят в два этапа — индукции и поддерживающей терапии. Во время первого этапа препарат назначают в/в из расчета

5–7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 14 дней–21 дня. Поддерживающая терапия состоит в применении препарата в дозе 5 мг/кг каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг каждые 24 ч 5 дней в неделю курсом 3 мес. В некоторых случаях допустимо проведение поддерживающего курса терапии при помощи пероральной формы ганцикловира — по 1 г каждые 8 ч на протяжении 3 мес.

Вальганциклоvir

Вальганциклоvir представляет собой валиновый эфир ганцикловира. Это пролекарство, которое превращается в ганциклоvir после всасывания в кишечнике. Характеризуется более высокой биодоступностью, чем ганциклоvir (по крайней мере, в 10 раз выше, чем у этого препарата). Показан только при тяжелых инфекциях, вызванных герпесвирусами, не чувствительными к ацикловиру.

Рекомендованная доза при индукционной терапии составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Более длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности. При поддерживающем лечении рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки на протяжении 1–2 мес. Для профилактики реактивированных герпесвирусных инфекций после трансплантации органов рекомендуемая доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки с 10-го дня по 100-е сутки после пересадки.

Абсолютными противопоказаниями к назначению вальганцикловира являются абсолютное число нейтрофилов <500 в 1 мкл, число тромбоцитов <25 000 в 1 мкл, сывороточная концентрация гемоглобина <80 г/л, клиренс креатинина <10 мл/мин, повышенная чувствительность к вальганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата (из-за сходного химического строения вальганцикловира с ацикловиrom и валацикловиrom возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам). К относительным противопоказаниям следует отнести дет-

ский возраст до 12 лет, период беременности и грудного вскармливания.

Фоскарнет

Фоскарнет (фоскарнет натрий) является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы и в меньшей степени — РНК-полимеразы. При этом препарат связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, что опосредует терапевтический эффект. Эффективен по отношению к HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7, однако сравнительно высокая токсичность несколько ограничивает широкое применение этого препарата (считается средством второго ряда). Препарат вводится в/в медленно в дозе 60 мг/кг 3 раза в сутки 10–14 дней преимущественно при тяжелых органных поражениях, вызванных указанными герпесвирусами. При применении фоскарнета необходима дополнительная гидратация, в частности вводят около 1 л физиологического раствора, завершая инфузию за 15 мин до начала введения препарата. Фоскарнет редко индуцирует полинейропатию, связанную с нарушением водно-солевого обмена, которую можно спутать с герпетической.

Новыми и многообещающими противовирусными химиопрепаратами являются *цидофовир* и *бривудин*. Эти лекарственные средства обладают более высокой эффективностью, чем ациклоvir и ганциклоvir, однако хуже переносятся, что ограничивает их широкое клиническое применение. Их следует использовать при тяжелых, угрожающих жизни формах герпесвирусных инфекций при условии известной или ожидаемой резистентности к ацикловиру и ганцикловиру.

В табл. 2 систематизированы данные о применении различных специфических противовирусных препаратов при нейротропных герпесвирусных инфекциях.

Недостатками противовирусной химиотерапии являются воздействие только на реактивированный вирус и невозможность эрадикации инфекции, отсутствие эффекта

Таблица 2

Лекарственные средства, применяемые при нейротропных герпесвирусных инфекциях

Препарат	Форма	Схема дозирования	Показания	Побочные эффекты
Ациклоvir	Для в/в, перорального и местного применения, а также для использования в офтальмологии	По 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки ежедневно на протяжении 10–14 дней	Препарат первой линии при лечении герпесвирусного энцефалита и опоясывающего герпеса	Нефротоксичность, нейротоксичность, флебит, везикулярные высыпания, повышение концентрации трансаминаз
Фоскарнет	Для в/в и перорального применения	По 40 мг/кг 2–3 раза в сутки на протяжении 2–3 нед	Герпетический энцефалит, резистентный к ацикловиру	Нефротоксичность, электролитные нарушения (гипокалиемия), изъязвления полового члена, судороги
Валациклоvir	Для перорального применения	По 1000 мг каждые 8 ч в течение 7 дней	Опоясывающий герпес	Сходны с таковыми у ацикловира
Фамциклоvir	Для перорального применения	По 500 мг каждые 8 ч на протяжении 7 дней	Опоясывающий герпес	Повышенная чувствительность
Бривудин	Для перорального и местного применения	125 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	Опоясывающий герпес	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, повышенная чувствительность, протеинурия, глюкозурия

последствия, иммуносупрессивное воздействие, синергичное с вирус-индуцированной иммуносупрессией, ряд побочных эффектов (особенно у ганцикловира и вальганцикловира), развитие резистентности к препарату. Различают моно- и мультивалентную резистентность. Причинами резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса. Так, при длительном приеме вальганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру, что обусловлено селекцией мутаций либо в гене вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо в гене вирусной полимеразы (UL54). Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия. Учитывая все недостатки, монотерапия ациклическими аналогами гуанозина рекомендована только при легких формах герпесвирусных инфекций.

Другие противовирусные препараты

Среди других противовирусных препаратов наибольшую доказательную базу имеет инозин пранобекс, который можно применять *per os* в дозе 50 мг/кг на протяжении ≥ 21 дня. Однако эффективность этого лекарственного средства намного ниже, чем у ациклических аналогов гуанозина (Mindel A. et al., 1987). Нами продемонстрировано, что к инозин пранобексу в рекомендуемой дозе отмечается полная резистентность со стороны HHV-6 в 40% случаев и частичная — почти в 30% случаев (Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., 2008). Хотя этот препарат можно применять у маленьких детей, им не должны подменяться ациклические аналоги гуанозина, особенно — в случае тяжелых инфекций.

Имеется всего лишь одно исследование, которое продемонстрировало, что *амантадин* — средство против вируса гриппа — эффективен для подавления репродукции HHV-6 при применении в субмаксимальной дозе (Naesens L. et al., 2006). На данный момент нет оснований считать, что какие-либо другие противовирусные препараты эффективны при герпесвирусных инфекциях из-за отсутствия надлежащей доказательной базы.

Иммунотерапия

Основой современной иммунотерапии герпесвирусных инфекций являются препараты интерферонов и иммуноглобулинов. Назначение такой терапии, исключая отдельные показания, соответствует уровню доказательности В. Иммунотерапия не может полностью заменить противовирусную химиотерапию, однако добавление иммунотерапевтических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности к ациклическим аналогам гуанозина.

Препараты альфа-интерферонов

В лечении герпесвирусных инфекций применяют препараты альфа-, бета- и гамма-интерферонов, однако наиболь-

шую доказательную базу имеют препараты интерферона альфа. На сегодняшний день известно 14 разновидностей альфа-интерферонов. Все эти компоненты, а также небольшое количество бета- и гамма-интерферонов входят в состав препаратов так называемых естественных интерферонов. Рекомбинантные интерфероны в своем составе содержат только одну разновидность молекулы альфа-интерферона и получены генно-инженерным путем. Такие препараты, в отличие от естественных интерферонов, дешевле и безопаснее в плане передачи инфекций. Хотя теоретически естественные препараты кажутся предпочтительными из-за ожидаемой более высокой эффективности, на данный момент не проведено соответствующих сравнительных исследований, которые могли бы подтвердить это предположение.

Механизм действия

Препараты альфа-интерферонов действуют только на внутриклеточный вирус и оказывают тройное терапевтическое воздействие:

1) этиотропный эффект, причем как прямой виростатический путем непосредственной блокады репликации, транскрипции и трансляции вирусных нуклеиновых кислот, так и опосредованный вируцидный благодаря потенцированию реакций спонтанной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности цитотоксических Т-лимфоцитов;

2) являются средством базисной терапии изолированного дефицита естественных киллеров — одного из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, при которых отмечаются реактивированные герпесвирусные инфекции;

3) патогенетический эффект путем устранения вирус-индуцированной иммуносупрессии, а также профилактики лимфопролиферативных осложнений, опосредованных Т- (Sakai Y. et al., 1998) и В-лимфоцитами (Garner J.G. et al., 1984).

Описаны также отдельные симптоматические эффекты альфа-интерферонов при герпесвирусных инфекциях, например нормализация температуры тела при вирус-индуцированной гипотермии, а также устранение постгерпетической невралгии (см. ниже).

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

Проведено лишь четыре двойных слепых плацебо-контролируемых испытания альфа-интерферонов при герпесвирусных инфекциях, результаты которых соответствуют уровню доказательности А.

В первом из них, осуществленном M. Alessi и соавторами (1989), продемонстрирована эффективность человеческого лейкоцитарного альфа-интерферона естественного происхождения в виде локальных аппликаций при диссеминированном кожном герпесе HSV-1-этиологии. Такая терапия по сравнению с плацебо ускоряла заживление ран на 25–42%, причем эффект был более выраженным при применении лечения в первые 2–3 дня после появления сыпи. В соответствии с этим в мультицен-

тровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании H. Crespi и соавторы (1988) также показали пользу от местного применения лейкоцитарного альфа-интерферона в дозе 7000 МЕ/г у пациентов с генитальным (n=34) и орофациальным (n=32) герпесом по сравнению с карбоваксом (carbowaх 4000), который позиционировался как плацебо. Продемонстрировано быстрое устранение боли (p<0,05), покраснения (p<0,01), парестезий (p<0,001) и ускорение заживления везикул у пациентов группы интерферона.

D.J. Winston и соавторы (1988) провели мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное оценке эффективности терапии рекомбинантным альфа-2а-интерфероном опоясывающего герпеса у иммунокомпрометированных больных раком. Диссеминация инфекции отмечалась у 14 из 24 пациентов группы плацебо, но только у 4 из 24 — группы интерферона (p=0,003), что позволило утверждать о модифицирующем влиянии лечения на течение инфекционного процесса.

S.F. Lui и соавторы (1992) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности профилактики CMV-инфекции у пациентов после трансплантации почки. Интерферон назначали в дозе 3 млн МЕ подкожно (п/к) 3 раза в неделю в течение 6 нед, а затем 2 раза в неделю — еще 8 нед. Во время терапии интерфероном частота экскреции CMV была ниже в группе препарата (28% против 50%; p=0,065), отмечалось достоверное уменьшение количества эпизодов реактивации вируса (9% против 56%). За весь период наблюдения в группе терапии отмечалось отсроченное начало экскреции вируса (с 8,2±0,8 до 20,9±5,5 нед; p=0,04), а ее длительность была редуцирована (с 29,4±5,7 до 11,1±3,1 нед; p=0,008). Особенно эффективным было лечение у сероположительных лиц, получивших почку от серонегативных доноров.

Другие контролируемые исследования

Проведено ряд контролируемых рандомизированных исследований, результаты которых соответствуют уровню доказательности В. Т.Г. Тареева и соавторы (2000) продемонстрировали эффективность профилактики рекомбинантным альфа-интерфероном CMV- и HHV-1-поражений плода у беременных с активной инфекцией в III триместр (n=52). Кроме этого, у новорожденных группы терапии отмечали лучшие показатели клеточного иммунитета и более высокую продукцию альфа- и гамма-интерферонов. Эти результаты противоречат распространенному, однако ошибочному мнению, что интерферонотерапия угнетает синтез эндогенных интерферонов.

Y. Liu и соавторы (1998) провели рандомизированное контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности терапии рекомбинантным альфа-2а-интерфероном в дозе 1 млн МЕ/сут на протяжении 6 дней (n=44) при опоясывающем герпесе по сравнению с витаминотерапией (n=30). Заживление элементов сыпи и устранение боли происходили быстрее, а общая

длительность эпизода оказалась короче у пациентов группы интерферона ($p < 0,01$). Постгерпетическая невралгия не наблюдалась у пациентов, получавших интерферон, однако развилась у 9 больных группы витаминотерапии ($p < 0,05$).

P. Montero Mora и соавторы (1996) изучили в ходе контролируемого испытания влияние рекомбинантного альфа-2b-интерферона на острую и хроническую боль при опоясывающем герпесе и выявили большее количество хороших дней у пациентов с острой болью во время или сразу же после эпизода по сравнению с лицами, страдающими хронической постгерпетической невралгией ($p < 0,001$).

B. Yu (1993) провел рандомизированное сравнительное исследование эффективности рекомбинантного альфа-2a-интерферона в дозе 1 млн МЕ/сут ежедневно в течение 6 дней ($n=223$), ацикловира *per os* по 200 мг 5 раз в сутки 7 дней ($n=34$) и витаминотерапии ($n=48$) при опоясывающем герпесе. Показано, что монотерапия интерфероном имеет аналогичную эффективность, что и лечение ацикловиром, в плане устранения боли и сокращения длительности рецидива и эффективнее, чем витаминотерапия ($p < 0,01$).

P. Duschet и соавторы (1988) также продемонстрировали одинаковую эффективность рекомбинантного альфа-интерферона в дозе 10 млн МЕ/сут п/к ($n=64$) и ацикловира в/в в дозе 5 мг/кг 3 раза в сутки ($n=63$) в рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов с опоясывающим герпесом.

E.A. Granados Loarca и E.A. Estrada Barondo (2000) испытали рекомбинантный альфа-2b-интерферон в дозе 10 млн МЕ/нед интрадермально курсом 4–12 нед в режиме монотерапии у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом ($n=74$). Уменьшение тяжести симптомов, частоты и длительности рецидивов отмечено в 22,6% случаев. У беременных отмечалась хорошая переносимость терапии.

E. Cardamakis и соавторы (1998) провели открытое проспективное исследование эффективности рекомбинантного альфа-2a-интерферона в дозе 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю на протяжении 4 нед с последующим повторением терапии спустя 3 и 6 мес у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом ($n=97$). Продemonстрировано уменьшение количества обострений (с 7,46 до 2,64; $p < 0,001$) и длительности эпизодов (с 8,5 до 2,5 дня; $p < 0,001$) на протяжении 2 лет после терапии. У 51 пациента вообще не наблюдалось обострений генитального герпеса. Это исследование важно тем, что показывает положительные отсроченные эффекты интерферонотерапии.

Y. Wu и соавторы (1996) продемонстрировали, что рекомбинантный альфа-интерферон в дозе 1 млн МЕ/сут внутримышечно (в/м) ежедневно на протяжении 5–7 дней ($n=31$) укорачивает длительность эпизода инфекционного мононуклеоза у детей по сравнению с контрольной группой ($n=23$).

В соответствии с этим X.Y. Jin (1992) в другом мультицентровом сравнительном

рандомизированном контролируемом исследовании показал эквивалентную эффективность топического гНuI-альфа-1-интерферона (88,1%) и инсталляций ацикловира (82,9%) при герпесвирусном кератите ($n=100$).

И, наконец, Z.W. Qian и соавторы (1990) изучали эффективность терапии рекомбинантным гI-альфа-1-интерфероном цервицита, вызванного папилломавирусом 16 типа, CMV и HHV-1 в открытом проспективном исследовании. Показано, что препарат эффективен при всех инфекциях (отчетливое улучшение в 60% случаев), но более — в случае папилломавируса и HHV-1.

Сообщения о клинических случаях

Сообщения о клинических случаях соответствуют уровню доказательности C и могут быть полезны для выбора терапии в ситуациях, которые не освещены в рандомизированных исследованиях.

F. López García и соавторы (2002) сообщили об успешной и безопасной терапии HHV-1-инфекции препаратом альфа-интерферона у 70-летнего пациента.

L. Borrego и соавторы (1996) продемонстрировали эффективность альфа-интерферона, применяемого в/м, при герпетической перианальной ульцерации, резистентной к ацикловиру.

T. Nakano и соавторы (1992) сообщили об излечении от рецидивирующего миелита, вызванного VZV, у 43-летнего пациента. Ранее применяемая терапия с применением метилпреднизолона не привела к клиническому успеху.

Y. Sakai и соавторы (1998) показали эффективность терапии рекомбинантным альфа-интерфероном в дозе 100 тыс. МЕ/кг п/к 3 раза в неделю при хронической активной EBV-инфекции в виде мононуклеоза с интермиттирующей лихорадкой, цитопенией, дисфункцией печени, гепатоспленомегалией, аномальными титрами специфических антител и положительным геномом вируса. Проводимое до этого лечение с применением противовирусных препаратов, преднизолона и гамма-глобулина не приводило к достижению выздоровления, и только добавление препарата альфа-интерферона позволило достигнуть желаемого результата.

S. O'Brien и соавторы (1997) достигли 12-месячной ремиссии посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства EBV-этиологии при помощи препарата альфа-интерферона в дозе 5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю курсом 3 мес.

W.H. Wilson и соавторы (1996) поделились положительным опытом терапии 4 пациентов с лимфоматозным гранулематозом, вызванным EBV, при помощи препарата рекомбинантного альфа-2b-интерферона с выздоровлением на 36; 43 и 60-м месяце и смертью от лимфомы пациента, который самовольно прервал курс лечения на 14-м месяце.

R. Toraldo и соавторы (1995) сообщили об эффективном лечении хронического мононуклеоза EBV-этиологии у 18-летнего пациента с общим вариабельным иммунодефицитом лейкоцитарным альфа-интерфероном естественного происхождения.

Проводимая в/в иммуноглобулинотерапия, равно как и лечение ацикловиром, не позволяли контролировать вирусную инфекцию. Излечение произошло через 1 год после начала лечения.

M. Okano и соавторы (1990) описали эффективное применение рекомбинантного альфа-интерферона в дозе 2 млн МЕ/м² поверхности тела на фоне в/в иммуноглобулинотерапии в дозе 500 мг/кг у 19-летнего пациента с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом.

Y. Kawano и соавторы (2000) проводили лечение пациентов с HHV-6-менингоэнцефалитом при помощи ганцикловира, гамма-глобулина и интравентрикулярных инфузий альфа-интерферона, благодаря чему удалось устранить ДНК вируса из цереброспинальной жидкости.

Мнение экспертов

Мнение экспертов о целесообразности применения тех или иных терапевтических вмешательств, которые не прошли контролируемых исследований, определяется знанием патогенеза болезни и личным опытом терапии. Это уровень доказательности D. J.A. Cabrera-Gómez, P. López-Saura (1999) настоятельно рекомендуют широкое применение терапии альфа-интерферонами при вирусных нейроинфекциях, в том числе герпесвирусного генеза. Авторы провели исчерпывающий обзор по проблеме интерферонотерапии ряда неврологических заболеваний, продемонстрировав очевидную пользу такого терапевтического подхода.

S. Levin и соавторы (1982) на основании изучения фармакодинамики и собственного обширного клинического опыта считают препараты альфа-интерферонов средствами выбора в лечении тяжелых, угрожающих жизни вирусных инфекций как дополнение к специфическим противовирусным химиопрепаратам.

Схемы терапии

При герпесвирусных инфекциях, вызванных лимфотропными герпесвирусами, взрослым препараты альфа-интерферонов назначают в средней дозе 3–6 млн МЕ (75–100 тыс. МЕ/кг) в/м через день на ночь курсом 1–3 мес.

Детям раннего возраста препараты применяют в дозе от 250 тыс. до 1 млн МЕ.

Для профилактики CMV-инфекции у реципиентов органов и тканей рекомбинантный альфа-интерферон следует назначать в дозе 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю на протяжении 6 нед, а затем — 2 раза в неделю еще 8 нед.

При неосложненном опоясывающем герпесе рекомендуемая доза альфа-интерферонов — 1 млн МЕ в/м ежедневно № 6.

При тяжелом диссеминированном, некритическом и осложненном поражением внутренних органов и нервной системы опоясывающем герпесе суточная доза препарата может быть повышена до 10 млн МЕ и применяться на фоне в/в терапии ацикловиром.

При часто рецидивирующем генитальном герпесе назначают рекомбинантный альфа-2a-интерферон в дозе 3 млн МЕ

п/к 3 раза в неделю на протяжении 4 нед с последующим повторением терапии спустя 3 и 6 мес.

Для профилактики CMV- и HHV-1-инфекций плода беременным с реактивированной инфекцией назначают рекомбинантный альфа-интерферон в дозе 1 млн МЕ в/м через день № 10–15.

Длительные курсы интерферонотерапии сопряжены с риском развития резистентности к лечению, однако в некоторых случаях (например при изолированном дефиците естественных киллеров) являются крайне необходимыми.

При диссеминированном кожном, орофациальном и генитальном герпесе рекомендовано применять аппликации лейкоцитарного альфа-интерферона естественного происхождения в дозе 7000 МЕ/г.

Показана также местная терапия при герпетическом кератите в виде инсталляций и цервицитах HSV-1- и CMV-этиологии в форме интрацервикальных инъекций в дозе 1 млн МЕ № 5–10.

В случае HHV-6-нейроинфекции возможно проведение интратекальной терапии в дозе 0,3 МЕ/сут, используя резервуары Оммаи или Рикхама в случае неэффективности иных доступных методов терапии.

При саркоме Капоши у больных СПИДом рекомендовано применение рекомбинантных альфа-интерферонов по 36 млн МЕ в/м или п/к ежедневно длительно. После стабилизации состояния рекомендуется переход на поддерживающую терапию по 18 млн МЕ 3 раза в неделю.

Препараты альфа-интерферона целесообразно сочетать с ациклическими аналогами гуанозина. К.А. Whartenby и соавторы (1999) показали синергическое воздействие ганцикловира и рекомбинантного альфа-2а-интерферона по отношению к HSV-1. Кроме того, альфа-интерфероны помогают преодолеть резистентность к ацикловиру в некоторых случаях (Borrego L. et al., 1996).

Переносимость терапии

Гриппоподобный синдром, возникающий при применении альфа-интерферонов, следует рассматривать не как побочный эффект терапии, а как компонент терапевтического воздействия, поскольку репродукция вирусов замедляется по мере повышения температуры тела, а активность иммунной системы — возрастает. Применять жаропонижающие препараты следует только при возрастании температуры тела свыше 38,5 °С, учитывая защитные свойства гипертермии, однако у детей раннего возраста, а также у лиц с неврологическими заболеваниями (эпилепсия, рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит) применение антипиретиков оправдано при повышении температуры тела свыше 38,0 °С. Возникновение гипертермии на фоне лечения не должно быть причиной отмены препаратов. Обычно гриппоподобный синдром возникает только при первых 3 инъекциях, но у отдельных пациентов может наблюдаться длительно.

При применении альфа-интерферонов следует строго придерживаться циркадианных ритмов человеческого организма

и не назначать эти препараты утром, когда активна кора надпочечников, так как это нивелирует эффективность терапии.

Среди побочных эффектов следует выделить повышение артериального и внутричерепного давления, которое обычно незначительно, а также проэпилептогенный и проаритмогенный эффекты, которые проявляются преимущественно при использовании препаратов в очень высоких дозах (>9 млн МЕ), рекомендуемых для лечения при опухолях. У таких пациентов также может отмечаться цитопения.

Относительно пегилированных и липосомальных альфа-интерферонов не проводили контролируемых испытаний при герпесвирусных инфекциях, поэтому они не могут быть рекомендованы для терапии.

Препараты бета-интерферонов

Препараты бета-интерферонов показаны как средство базисной терапии при рассеянном склерозе с ремиттирующим течением. Лечение эффективно, по крайней мере у 60% пациентов. Как известно, это аутоиммунное осложнение ассоциировано с инфекциями, вызванными EBV и HHV-6.

Противовирусный эффект бета-интерферонов, как минимум, в 10 раз выше, чем у альфа-препаратов, однако более выраженный иммуносупрессивный эффект ограничивает их широкое применение.

В случае нейроинфекций бета-интерфероны могут иметь определенные преимущества, поскольку снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера.

На сегодняшний день проведено два рандомизированных контролируемых исследования по изучению эффективности препаратов бета-интерферонов при герпесвирусных нейроинфекциях, которые не продемонстрировали дополнительной пользы от применения этих лекарственных средств (Wintergerst U., Belohradsky B.H., 1992; Wintergerst U. et al., 2005), однако в одном из исследований (Wintergerst U., Belohradsky B.H., 1992) показана эффективность бета-интерферонов в подгруппе пациентов с тяжелой формой нейроинфекции (n=41).

Препараты гамма-интерферона

Известно несколько исследований, указывающих на более высокую эффективность в лечении при герпесвирусных инфекциях препаратов рекомбинантного гамма-интерферона, чем альфа-интерферонов. Такие лекарственные средства оказывают ограниченное прямое противовирусное воздействие, а в основном их клинический эффект опосредован усилением клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус. Гамма-интерферон следует назначать в дозе 1–3 млн МЕ в/м на ночь через день № 10–15, а при необходимости — и дольше. В частности, Т. Fujisaki и соавторы (1993) продемонстрировали терапевтический эффект препарата рекомбинантного гамма-интерферона при тяжелой хронической активной EBV-инфекции в контролируемом исследовании, поэтому препарат может быть рекомендован в таких случаях.

Препараты гамма-интерферона эффективны в лечении при некоторых опухолях, индуцированных герпесвирусами, однако требуется применение более высокой дозы лекарственного средства. I.W. Dimery и соавторы (1989) продемонстрировали клинический эффект рекомбинантного гамма-интерферона в дозе 5–6 млн МЕ/м² поверхности тела в/м ежедневно при рецидивирующей назофарингеальной карциноме в небольшом проспективном открытом исследовании (n=14). R. Mahjoubi и соавторы (1993) показали эффективность терапии рекомбинантным гамма-интерфероном в дозе 20 млн МЕ в/м 2 раза в неделю на протяжении в среднем 10 нед (от 6 до 32 нед) при рефрактерной к химиотерапии назофарингеальной карциномы (n=14). Н.С. Lane и соавторы (1989) показали эффективность терапии гамма-интерфероном у пациентов с саркомой Капоши у пациентов со СПИДом (n=16). Препарат назначали в дозе 1,0 мг/м² стартово в виде в/в инфузии, а спустя 4 дня — в виде 10-дневного курса в/м ежедневных инъекций с повторением курса через 1 нед.

Однако доказательная база таких препаратов значительно меньше, чем у альфа-интерферонов. Кроме того, широкое применение гамма-интерферона ограничено их высокой стоимостью. Рекомбинантный гамма-интерферон не может считаться средством первого ряда терапии ни при герпесвирусных инфекциях, ни при вызванных ими онкологических осложнениях. Однако применение препарата может быть полезно в случае рефрактерности или плохой переносимости альфа-интерферона, а также — резистентности опухолей к химиотерапии или наличии противопоказаний к проведению химиотерапевтического лечения. Гамма-интерферон безоговорочно показан при некоторых первичных иммунодефицитах, которые могут стать причиной реактивации герпесвирусов (изолированном дефиците гамма-интерферона, дефиците миелопероксидазы фагоцитов, хронической гранулематозной болезни, дефиците STAT-1). Классическим является сообщение J.L. Virelisier и соавторов (1978) об успешном лечении препаратом гамма-интерферона при тяжелом лимфолифопролиферативном синдроме, вызванном EVB, у пациентки с селективным дефицитом этого цитокина.

Кроме того, препараты гамма-интерферона могут назначаться как дополнение к терапии альфа-интерферонами, учитывая их синергическое действие, впервые продемонстрированное в экспериментальном исследовании В. Sainz Jr., W.P. Halford (2002) по отношению к HHV-1. Более того, D.J. Carr, S. Noisakran (2002) доказали, что противовирусный и иммуномодулирующий эффекты альфа-интерферонов частично опосредованы вторичной индукцией синтеза гамма-интерферона Т-лимфоцитами. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. Sundmacher и соавторы (1987) продемонстрировали эквивалентный эффект местного применения альфа- и гамма-интерферонов при герпесвирусном кера-

тите HSV-1-этиологии, однако сочетанное применение препаратов (по 1 капле, содержащей 1,5 млн МЕ/мл каждого) привело к усиленному клиническому эффекту.

Индукторы интерферонов

Индукторы интерферонов имеют очень ограниченную доказательную базу при герпесвирусных инфекциях, несмотря на широкое применение в клинической практике в странах постсоветского пространства. Наиболее убедительные данные получены по отношению к препарату Ampligen (Aurelian L. et al., 1987; Ablashi D.V. et al., 1994), однако его эффективность ниже, чем у интерферонов. Большинство интерферогенов, представленных на рынке, вообще не проходили надлежащих исследований при герпесвирусных инфекциях, которые удовлетворяли бы требования доказательной медицины. В недавно проведенном исследовании И.А. Шперлинг и соавторы (2010) изучили эффективность нескольких индукторов интерферона (йодантипирин, циклоферон, тилорон) у 111 женщин с рецидивирующим генитальным герпесом в качестве дополнительного лечения к ацикловиру. Показано дифференцированное усиление продукции провоспалительных цитокинов, альфа-интерферонов (йодантипирин), фактора некроза опухоли-альфа (циклоферон) и гамма-интерферона (тилорон), что было сопряжено с положительным клиническим эффектом. В целом индукторы интерферонов не могут позиционироваться как альтернатива препаратам интерферонов, а только как средства второго ряда в случае невозможности прохождения интерферонотерапии.

Иммуноглобулинотерапия

Механизм действия

В отличие от интерферонов, препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. Сегодня пересмотрена роль антител в противовирусном иммунном ответе. Установлено, что клеточные механизмы обеспечивают контроль вируса *in situ*, а гуморальные предотвращают диссеминацию патогена по биологическим средам. Препараты иммуноглобулинов имеют тройное воздействие при герпесвирусных инфекциях:

1) этиотропный эффект, причем как виростатический путем нейтрализации свободных вирионов с формированием иммунных комплексов, так и вируцидный за счет антителозависимой комплемент-опосредованной и клеточно-опосредованной цитотоксичности; критически важную роль антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности в профилактике виремии при персистирующей EBV-инфекции впервые продемонстрировали N.R. Cooper и G.R. Nemerow в 1986 г.;

2) являются базисной терапией при некоторых первичных иммунодефицитах, которые могут опосредовать реактивацию герпесвирусов (общий переменный иммунодефицит, болезнь Брутона и др.);

3) патогенетический эффект, состоящий в устранении вирус-индуцированной иммуносупрессии, например гипои́ммуноглобулинемии, вызванной EBV.

Применение иммуноглобулинотерапии при герпесвирусных нейроинфекциях связано с дополнительными преимуществами. В частности, продемонстрировано стимулирование ремиелинизации поврежденных нервных волокон под воздействием в/в иммуноглобулина. Недавно С. Ramakrishna и соавторы (2011) показали противовоспалительный эффект в/в иммуноглобулина при энцефалите, вызванном HSV-1, что связано с индукцией выработки интерлейкина-10 и обеспечивало нейропротекторный эффект. В/в иммуноглобулин может быть незаменим при оптическом неврите герпесвирусного генеза не только как противовирусное, но и противовоспалительное средство, улучшая исход болезни (Pula J.H., Macdonald C.J., 2012).

Типы препаратов

Различают препараты нормального и специфического иммуноглобулина (иммуноглобулины здорового человека и специфические иммуноглобулины), причем оба типа препаратов можно применять при герпесвирусных инфекциях. Герпесвирусы являются повсеместно распространенными, и большинство населения становится сероположительным еще до достижения 5-летнего возраста, поэтому в препаратах нормального иммуноглобулина содержится достаточно большое количество специфических антител к герпесвирусам различных видов. Этот феномен впервые продемонстрировали I. Ueno и соавторы (1987), выявив высокий титр антител к CMV в препаратах нормального иммуноглобулина для в/в введения. Также препараты иммуноглобулинов можно разделить по способу введения (для перорального, в/м, в/в, п/к, ректального применения). При герпесвирусных инфекциях доказательную базу имеют лишь препараты для в/м и в/в введения. Хотя в/в иммуноглобулинотерапия является более эффективной, препараты для в/м введения все же нельзя сбрасывать со счета. Об этом свидетельствует ряд недавних публикаций об эффективности в/м иммуноглобулинотерапии при герпесвирусных инфекциях, которые возобновили интерес к этому доступному и недорогому методу лечения.

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

На сегодняшний день проведено всего два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования эффективности иммуноглобулинотерапии при герпесвирусной инфекции, соответствующих уровню доказательности А. Как справедливо отмечают M. Prelog и соавторы (2011), проведение плацебо-контролируемых исследований иммуноглобулинов при герпесвирусных инфекциях ограничено этическими соображениями, поскольку потребность в добавлении этих препаратов к ациклическим аналогам нуклеозидов возникает при тяжелых формах инфекций, когда применение плацебо может повлечь за собой смертельный исход.

R.E. DuBois (1986) применял 10% иммуноглобулин против EBV для в/м введения в дозе 0,2 мл/кг болюсно с интервала-

ми 3 нед у пациентов с хроническим мононуклеозом, вызванным этим вирусом (n=57). Препарат в режиме монотерапии продемонстрировал объективное улучшение симптомов у 53% пациентов по сравнению с 32% в группе плацебо.

L.M. Mofenson и соавторы (1992) исследовали эффективность в/в иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг каждые 28 дней у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с количеством CD4+ Т-лимфоцитов <0,2·10⁹/л и показали сокращение эпизодов вирусных (в том числе герпесвирусных) инфекций у этой категории пациентов (36 эпизодов вирусных инфекций на 100 пациенто-лет против 54 — в группе плацебо).

Другие контролируемые исследования

Совсем недавно опубликованы результаты контролируемого исследования по типу случай — контроль (n=62), посвященного оценке эффективности терапии цитомегаловирусной инфекции плода в первой половине беременности (Nigro G. et al., 2012). Показано, что у детей, матери которых получили специфический иммуноглобулин против CMV до 20-й недели гестации, реже отмечались проявления задержки психомоторного развития и снижения слуха, чем у детей, матери которых не проходили профилактическую иммуноглобулинотерапию (p<0,001).

P.H. Toffel, J. Christensen (2002) описали мягкий синдром приобретенного иммунодефицита, вызванный EBV, у пациентов после хирургических вмешательств на придаточных пазухах носа и продемонстрировали эффективность специфического иммуноглобулина для в/м введения, состоящую в улучшении качества жизни пациентов.

M. Trkuljić и соавторы (2001) показали профилактический эффект 10% специфического иммуноглобулина против CMV для в/м введения в дозе 0,2–0,3 мл/кг (титр 1:50 000) за 6 ч до трансплантации и через 5 нед после нее как дополнение к терапии ганцикловиром у реципиентов аллогенной почки. В ранее проведенном похожем исследовании K. Dreikorn и соавторов (1985) также получен положительный результат.

N.D. Toussaint и соавторы (2011) показали, что для профилактики CMV-инфекции у серонегативных реципиентов аллогенной почки, полученной от сероположительных доноров (n=203), эффективна низкодозовая терапия валацикловиром в сочетании со специфическим иммуноглобулином для в/в введения. Апробированное комбинированное лечение имело такую же эффективность, что и монотерапия валацикловиром или вальганцикловиром в высокой дозе.

A. Séchet и соавторы (2002) показали профилактический эффект в/в поливалентного иммуноглобулина по отношению к CMV-инфекции реципиентов почки с высоким риском развития этой инфекции.

P. Zikos и соавторы (1998) провели рандомизированное испытание в/в иммуноглобулинотерапии для профилактики CMV-инфекции у реципиентов аллогенного костного мозга. Одна группа пациентов получала

специфический иммуноглобулин для в/в введения в дозе 100 мг/кг (n=64), а другая — поливалентный иммуноглобулин в дозе 600 мг/кг (n=64) с -7-го до +100-го дня трансплантации. Показано, что оба терапевтических подхода одинаково эффективны для профилактики CMV-инфекции и реакции трансплантат против хозяина, однако отличаются по стоимости.

Е. Cosmi и соавторы (2000) исследовали эффективность профилактики CMV-инфекции плода у беременных с первичной инфекцией (n=12) при помощи специфического иммуноглобулина против CMV для в/в введения в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в месяц до конца беременности. Показан выраженный профилактический эффект терапии по сравнению с контрольной группой (n=53), пациентки которой не проходили профилактического лечения. Только у одного новорожденного из исследуемой группы отмечалась врожденная CMV-инфекция, по поводу которой ему проведены курсы ганцикловира и фоскарнета. В контрольной группе только у 7 женщин родились дети без признаков врожденной CMV-инфекции (13% случаев).

The Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group (2012) исследовала эффективность иммуноглобулинотерапии CMV-инфекции плода в проспективном пилотном исследовании (n=12). Показана отчетливая польза от специфического иммуноглобулина как при в/в введении в организм матери, так и при инфузии в перитонеальную полость плода.

R. Winsnes (1976) впервые провел исследование профилактического эффекта иммуноглобулина против VZV для в/м введения у иммуноскомпрометированных детей с высоким риском заражения, в том числе — у недоношенных новорожденных в случае развития ветрянки у матери (n=130). Отмечено, что мягкая форма ветряной оспы развилась только в 2,9% случаев при введении препарата на протяжении первых 3 дней после контакта, в 37,5% случаев — на протяжении 4–5 дней, в 50% случаев — позднее 5 дней.

P. Hügler и соавторы (1992) продемонстрировали обезболивающий эффект анти-VZV иммуноглобулина для в/в введения в дозе 2 мл/кг с продолжительностью инфузии 120 мин при постгерпетической невралгии (n=10).

Сообщения о клинических случаях

Известно >200 сообщений об успешном применении при различных герпесвирусных инфекциях препаратов иммуноглобулинов для в/в и в/м введения, назначенных как с терапевтической, так и профилактической целью. Совсем недавно К.М. Thoms и соавторы (2011) сообщили об успешной терапии классической саркомы Капоши при помощи низкодозовой терапии в/м иммуноглобулином.

С. Karat и соавторы (2009) описали подострый менингоэнцефалит, вызванный HHV-6, у 26-летнего пациента и сообщили о полном устранении симптомов при помощи комбинированной терапии вальганцикловиром и в/в иммуноглобулином.

A. Sato и соавторы (2007) доложили об успешном лечении при внутриутробной CMV-инфекции с применением специфического гипериммунного иммуноглобулина в дозе 2,5 г, введенного в брюшную полость плода на 28-й неделе гестации.

О. Tokat и соавторы (2001) сообщили об излечении от тяжелой пневмонии VZV-этиологии с картиной респираторного дистресс-синдрома у 32-летнего мужчины при помощи ацикловира и в/в иммуноглобулина.

Н. Mihara и соавторы (1999) устранили гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с EBV, у беременной во II триместр благодаря тройной терапии, включающей метилпреднизолон (по 1000 мг 3 дня), в/в иммуноглобулин в дозе 200 мг/кг на протяжении 3 дней и ацикловир в дозе 750 мг/сут.

К. Kitagawa и соавторы (1992) сообщили об излечении 60-летнего пациента, прошедшего курс противоопухолевой химиотерапии, от тяжелой пневмонии CMV-этиологии при помощи ганцикловира и в/в иммуноглобулина.

H.I. Landau и соавторы (2001) достигли ремиссии классической саркомы Капоши, применяя препарат альфа-интерферона и иммуноглобулина, однако эффект терапии проявился только после отмены преднизолона. Похожую схему терапии, включающую препарат альфа-интерферона и в/в иммуноглобулина, успешно применили Y. Taguchi и соавторы (1994) при EBV-индуцированном лимфопролиферативном расстройстве у реципиента аллогенной печени.

Совсем недавно T. Tachibana и соавторы (2012) доложили о купировании иммуно-опосредованного энцефаломиелита как осложнения VZV-инфекции у реципиента аллогенного костного мозга при помощи ацикловира и в/в иммуноглобулина.

Н. Sugiura и соавторы (1991) сообщили об успешном лечении кожной болезни с включениями, индуцированной CMV, у пациента с болезнью Ходжкина с применением ацикловира и специфического иммуноглобулина.

A.O. Руденко и соавторы (2004) сообщили об эффективном применении специфического иммуноглобулина для в/м введения у пациентов с различными формами нейроинфекции, вызванной HSV-1. Это одна из немногих публикаций, в которых речь идет о дробной, а не болюсной терапии. Такой подход более опасен в плане аллергических осложнений ввиду феномена сенсibilизации к препарату.

T. Sugioka и соавторы (2012) доложили об успешном купировании стероидрезистентной тромбоцитопении при реактивированной CMV-инфекции у 30-летнего иммунокомпетентного пациента за счет в/в иммуноглобулина. В целом тромбоцитопения как осложнение герпесвирусной инфекции является показанием для назначения препаратов нормального иммуноглобулина, который способствует быстрому увеличению количества этих форменных элементов в крови.

Мнения экспертов

Ряд известных экспертов в области инфектологии рекомендуют применение

в/в иммуноглобулина в дозе 200–400 мг/кг при тяжелых инфекциях в качестве адъювантного лечения в сочетании с противомикробными химиопрепаратами (Krause I. et al., 2002; Mouthon L., Lortholary O., 2003; Laupland K.B. et al., 2004). По мнению экспертов, необходимость такой терапии продиктована недостаточной эффективностью противомикробных химиотерапевтических средств при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях.

G. Ferrara и соавторы (2012) на основании анализа клинических исследований и сообщений за последние 10 лет, а также собственного опыта настоятельно рекомендуют проводить иммуноглобулинотерапию на фоне применения антимикробных химиопрепаратов при тяжелых, рефрактерных и сложно поддающихся лечению инфекциях.

A. Shrim и соавторы (2012) рекомендуют применение специфического иммуноглобулина для профилактики внутриутробной инфекции у беременных с ветряной оспой.

M. Green и соавторы (2001) считают целесообразным применение специфического иммуноглобулина с противовирусными препаратами для профилактики ассоциированного с EBV лимфопролиферативного синдрома у реципиентов солидных органов, указывая на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Схемы терапии

Для лечения при герпесвирусных инфекциях средней тяжести, а также при невозможности проведения в/в иммуноглобулинотерапии показано применение 10% нормального или специфического иммуноглобулина для в/м введения в дозе 0,2–0,4 мл/кг (при титре антител 1:50 000) болюсно за 1–2 дня как дополнение к ациклическим аналогам гуанозина.

При тяжелых герпесвирусных инфекциях с поражением внутренних органов рекомендовано применение в/в иммуноглобулина в дозе 200–400 мг/кг за 1–5 дней.

При герпесвирусных нейроинфекциях целесообразно назначать в/в иммуноглобулин в дозе 500–600 мг/кг за 1–5 дней.

Иммуноглобулинотерапия безоговорочно показана в тех случаях, когда герпесвирусная инфекция развивается в контексте первичной или вторичной гипоиммуноглобулинемии. Доза препарата подбирается по рекомендациям, касающихся лечения того или иного иммунодефицита.

В/в иммуноглобулин также применяют как средство базисной терапии ряда аутоиммунных осложнений герпесвирусных инфекций — синдрома Гийена — Барре (400 мг/кг на протяжении 5 дней или 1 г/кг — на протяжении 2 сут), тромбоцитопенической пурпуры (400 мг/кг на протяжении 5 дней или 1 г/кг — на протяжении 2 дней), синдрома Кавасаки (1,6–2,0 г/кг на протяжении 2–4 дней), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (400 мг/кг на протяжении 5 дней), системной красной волчанки (400 мг/кг на протяжении 5 дней).

При реакциях гиперчувствительности к медикаментам (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms — DIHS/DRESS) в/в иммуноглобулин следует использовать в дозе 600 мг/кг на протяжении 5 дней как дополнение к терапии глюкокортикоидами.

Для профилактики герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей с картиной СПИДа показана в/в иммуноглобулиноterapia в дозе 400 мг/кг за 2 дня каждые 28 дней.

С целью профилактики CMV-инфекции у плода при развитии первичной инфекции у беременной в/в иммуноглобулин применяют в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в месяц до конца беременности.

Для профилактики CMV-инфекции у серонегативных реципиентов солидных органов, полученных от сероположительных доноров, применяют в/в иммуноглобулин в дозе 600 мг/кг или специфический иммуноглобулин для в/в введения в дозе 100 мг/кг 1 раз в месяц, начиная за 7 дней до предстоящей пересадки и заканчивая на 100-й день после таковой. В случае невозможности проведения в/в иммуноглобулинотерапии применяют нормальный или специфический иммуноглобулин для в/м введения в дозе 0,2–0,3 мл/кг (титр 1:50 000) 1 раз в месяц, начиная за 6 ч до трансплантации.

При развитии CMV-инфекции плода возможна интраперитонеальная инфузия нормального или специфического иммуноглобулина в дозе 2,5 г, начиная со второй половины беременности.

Для профилактики VZV-инфекции плода при ветряной оспе у матери показано введение 10% специфического иммуноглобулина для в/м введения в дозе 0,2 мл/кг сразу же после установления диагноза. После рождения ребенку повторно вводят иммуноглобулин в той же дозе. В случае развития ветряной оспы у родильницы новорожденному вводят специфический иммуноглобулин в дозе 0,2 мл/кг в промежутке между 2-м и 5-м днем от момента возможного заражения.

Переносимость терапии

Побочные эффекты при иммуноглобулинотерапии отмечают в не более чем 5% случаев, что ниже чем при применении глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов — часто назначаемых средств патогенетической терапии при герпесвирусных инфекциях. Крайне необходимо развеять миф об опасности терапии препаратами антител.

Чаще всего наблюдается гриппоподобный синдром, который обычно путают с аллергией. Устранить его можно путем замедления скорости инфузии препарата.

Анафилаксия при правильном применении отмечается крайне редко, казуистически, почти исключительно у пациентов с тотальным дефицитом IgA.

Стабилизация современных препаратов D-сорбитолом практически свела на нет развитие почечной недостаточности у лиц преклонного возраста.

Гемолитическая анемия отмечается редко при применении иммуноглобулина в очень высоких дозах, которые не показаны пациентам с герпесвирусной инфекцией.

Случаи передачи инфекций через препараты иммуноглобулинов не регистрируются с 1986 г., когда были внедрены новые технологии получения и очистки действующего вещества.

Другие иммунотерапевтические вмешательства

Имеются сообщения об эффективном применении препарата рекомбинантного интерлейкина-2 при реактивированной EBV-инфекции (Kawa-Ha K. et al., 1987; Cook R.C. et al., 1999). Также опубликованы результаты ряда исследований, демонстрирующих положительное влияние адоптивной Т-клеточной терапии при лимфопролиферативных осложнениях EBV- и CMV-инфекции (Bao L. et al., 2012; Drobrovina E. et al., 2012). Требуется дополнительные исследования по изучению эффективности и безопасности этих терапевтических подходов, однако они могут быть испробованы у отдельных пациентов с резистентными инфекциями.

Известны два небольшие плацебо-контролируемые исследования препаратов тимического происхождения в лечении пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом, которые были проведены в 80-х годах XX ст. и показали умеренную пользу от такого иммунотерапевтического вмешательства (Aiuti F. et al., 1983; 1984). Этих данных недостаточно для рутинного применения подобной терапии, однако она может быть показана в отдельных случаях при резистентности или плохой переносимости других терапевтических подходов.

Тройная терапия при герпесвирусных инфекциях

При тяжелых хронических и резистентных герпесвирусных инфекциях ациклические аналоги гуанозина недостаточно эффективны, поэтому возникает необходимость комбинированной терапии с применением иммунотерапевтических средств. Тройная терапия, включающая ациклический аналог гуанозина, альфа-интерферон и иммуноглобулин, успешно применялась в ряде клинических сообщений при герпесвирусных инфекциях, вызванных лимфотропными агентами, часто проявляющимися резистентностью к монотерапии (Okano M. et al., 1990; Toraldo R. et al., 1995; Sakai Y. et al., 1998; Kawano Y. et al., 2000).

S. Ma и соавторы (2009) сообщили об успешном использовании тройной терапии, включающей фоскарнет, в/в иммуноглобулин и преднизолон, у пациента с тяжелым хроническим мононуклеозом, сопровождающимся гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов.

Нами продемонстрирована эффективность комбинированной иммунотерапии (альфа-интерферон + иммуноглобулин) при EBV-инфекции, проявляющейся гипертрофией лимфоидных органов лимфоглоточного кольца в контролируемом нерандомизированном исследовании (Казмирчук В.Е., Мірошникова М.І., 2002). Также нами установлена эффектив-

ность тройной терапии (валациклоvir + альфа-интерферон + иммуноглобулин) при реактивированной HHV-6-инфекции с различными органными поражениями (Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., 2010) и герпесвирусной нейроинфекции, осложненной височной медианной эпилепсией (Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е., 2011).

Пример тройной противовирусной терапии при хроническом мононуклеозе EBV-этиологии у взрослого пациента с массой тела 70 кг:

1) валациклоvir в дозе 3 г/сут (по 1000 мг 3 раза в сутки) 1–2 мес с последующей поддерживающей терапией 1 г/сут (по 500 мг 2 раза в сутки) в течение 1–2 мес;

2) рекомбинантный альфа-интерферон в дозе 3 млн МЕ в/м 1 раз в 2 сут № 15–30 с повторением курса спустя 2–3 мес;

3) в/в иммуноглобулин в дозе 200 мг/кг за 5 дней подряд с 25-дневными интервалами 3–6 мес (или специфический иммуноглобулин для в/м введения в дозе 0,4 мл/кг при титре 1:50 000 болюсно за 1–3 дня с 27-дневными перерывами).

Патогенетическая терапия

Патогенетическую терапию при герпесвирусных инфекциях необходимо проводить по общим правилам, однако следует избегать полипрагмазии и назначения иммуносупрессивных препаратов. Хотя есть много сообщений о реактивации герпесвирусов во время применения глюкокортикоидов, эти препараты в низкой или средней дозе могут быть показаны в некоторых случаях герпесвирусных инфекций, а именно — при лимфопролиферативных синдромах, учитывая способность стероидов вызывать апоптоз лимфоцитов, при нейроинфекциях, учитывая их противоотечное воздействие, а также при диссеминированных инфекциях для купирования синдрома системного воспалительного ответа. При DIHS/DRESS может понадобиться высокодозовая терапия стероидами.

Следует учитывать, что ламотригин (противосудорожный препарат, применяемый в лечении при височной медианной эпилепсии) оказывает противовирусное воздействие по отношению к HHV-6 *in vitro* (Naesens L. et al., 2006), поэтому этот антиконвульсант может быть предпочтительнее при HHV-6-нейроинфекции, сопровождающейся судорожным синдромом.

Хирургические вмешательства

Хирургическое лечение может быть показанным в отдельных случаях. Так, декомпрессию краниотомию выполняют при височном долевым энцефалите для профилактики или лечения транстенториального вклинения. Ганглиотомия может быть необходимой для устранения рефрактерной постгерпетической невралгии. Удаление селезенки иногда выполняют при инфекционном мононуклеозе при угрозе разрыва этого органа или начавшемся внутреннем кровотечении. Трахеостомию также иногда проводят у больных с тяжелым инфекционным мононуклеозом при наличии фарингеальной обструкции и асфиксии. Хирургическое

лечение показано при опухолях, индуцированных герпесвирусами.

Альтернативная терапия

Акупунктура, фитотерапия, биорезонансная терапия, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови на сегодняшний день не имеют надлежащей доказательной базы при герпесвирусных инфекциях, поэтому их применение не может считаться добросовестной клинической практикой. Плазмаферез противопоказан, кроме некоторых аутоиммунных осложнений, таких как синдром Гийена — Барре и рассеянный склероз.

Особенности терапии у беременных и детей раннего возраста

При тяжелых герпесвирусных инфекциях тактика лечения беременных и детей раннего возраста не должна отличаться от общей, несмотря на ограничения в инструкциях к ациклическим аналогам гуанозина. В каждом случае следует сопоставить риски от инфекции и возможные побочные эффекты терапии. Известны >100 сообщений об успешном и безопасном применении ациклических аналогов у беременных, новорожденных и детей грудного возраста при герпесвирусных инфекциях с поражением внутренних органов и центральной нервной системы, в том числе — ганцикловира и вальганцикловира. Наиболее важные из них сделаны М. Miguelez и соавторами (1998), К. Irizarry и соавторами (2011), М. Lalezary и соавторами (2012).

М.Д. Pescovitz (1999) провел обзор литературы о применении ганцикловира в I триместр беременности, в котором подчеркнул эффективность и безопасность терапии. Несмотря на выявленное тератогенное воздействие в экспериментах на животных, на сегодняшний момент нет ни одной публикации, в которой бы шла речь о неблагоприятном воздействии ганцикловира на эмбрион или плод человека при применении препарата в терапевтических дозах. Более того, R.C. Brandy и соавторы (2002) продемонстрировали, что ганцикловир почти не проникает через плаценту при в/в введении в организм беременной.

Дозы противовирусных химиопрепаратов у новорожденных и детей грудного возраста лучше рассчитывать не на 1 кг массы тела, а на 1 м² площади поверхности тела.

При неонатальном HSV-1/2-энцефалите ацикловир применяют в/в в дозе 250 мг/м² каждые 8 ч на протяжении 10–14 дней.

При тяжелых герпесвирусных инфекциях, вызванных бета- и гамма-вирусами, вальганцикловир пациентам с площадью поверхности тела >0,5 м² назначают в дозе 50 мг/м², а с площадью ≤0,5 м² — 1,5 мг/кг.

Если говорить об иммунотерапии, то ведущую роль у беременных и детей раннего возраста должна играть иммуноглобулинотерапия. Во-первых, установлено, что в/в иммуноглобулин способствует сохранению беременности (Moraru M. et al., 2012). Во-вторых, гуморальные нарушения

иммунитета — наиболее часты у детей раннего возраста, а в возрасте 3–6 мес нередко отмечается так называемая транзиторная гипоиммуноглобулинемия младенцев. Еще в 70-х годах XX ст. в контролируемом нерандомизированном испытании нами продемонстрирована очевидная польза от низкодозовой в/м иммуноглобулинотерапии при симптомной транзиторной гипоиммуноглобулинемии младенцев (Lisiana T.A., Kazmirchuk V.E., 1974). Последние исследования подтверждают эти данные, причем акцент делается на в/в терапию (Hsueh K.C. et al., 2005; Duse M., et al., 2010). В-третьих, иммуноглобулинотерапия является эффективным средством профилактики герпесвирусных инфекций у детей с ВИЧ (Mofenson L.M. et al., 1992).

Несмотря на некоторые опасения, известны результаты нескольких исследований, указывающих на эффективность и безопасность интерферонотерапии в период беременности (Granados Loarca E.A., Estrada Barrondo E.A., 2000; Тареева Т.Г. и соавт., 2000).

Особенности терапии у лиц пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью

У лиц пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью во время противовирусной химиотерапии необходимо тщательно мониторировать уровень креатинина в сыворотке крови и/или клиренс креатинина. Коррекцию дозы препаратов проводят в зависимости от клиренса креатинина. Клиренс креатинина рассчитывается в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

$$\begin{aligned} & \text{для мужчин} = \\ & \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела [кг]}}{72 \cdot 0,011 \cdot \text{креатинин сыворотки крови [мкмоль/л]}; \\ & \text{для женщин} = 0,85 \cdot \text{показатель для мужчин.} \end{aligned}$$

В табл. 3 показан пример перерасчета дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина на примере вальганцикловира. Такой же принцип перерасчета справедлив для других ациклических аналогов гуанозина.

У лиц, находящихся на гемодиализе, рекомендованную дозу ациклических аналогов гуанозина следует снизить в 2 раза.

У пациентов пожилого возраста акцент следует делать на иммунотерапии, особенно — на интерферонотерапии, поскольку у многих из них имеется возрастной иммунодефицит, связанный с недостаточностью клеточного звена адаптивного иммунитета. В частности, этот феномен объясняет более высокую частоту эпизодов опоясывающего герпеса именно у лиц пожилого возраста. В случае сопутствующей

эссенциальной гипертензии может понадобиться усиление антигипертензивной терапии, однако далеко не всегда. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии и кардиальной аритмии может создать препятствия для назначения целевых доз препаратов альфа-интерферонов. В таких случаях разовую дозу препаратов следует снизить с 3 до 1 млн МЕ, однако необходимо учитывать, что это может удлинить курс терапии.

У пациентов пожилого возраста и лиц с почечной недостаточностью может усугубиться дисфункция почек при применении препаратов иммуноглобулина для в/в введения, стабилизированных сахарозой. В этом случае необходимо применять препараты, которые стабилизированы D-сорбитолом. Кроме того, при нестабильной стенокардии в/в иммуноглобулинотерапия может спровоцировать сердечный приступ из-за ухудшения реологических свойств крови, поэтому таким пациентам препарат следует разводить физиологическим раствором в соотношении 1:1 и вводить медленно.

Особенности терапии у пациентов с иммунодефицитом

Пациентам с иммунодефицитом следует назначать дозы ациклических аналогов гуанозина в 2 раза выше, чем пациентам с нормальным иммунным статусом. Кроме того, необходимо проводить курс лечения с максимальной продолжительностью. Применение низкодозовой терапии или преждевременная отмена противовирусного препарата чревата формированием мультивалентной резистентности вируса и развитием фатальных органных поражений.

Продemonстрирована эффективность в/в иммуноглобулинотерапии для профилактики герпесвирусных инфекций при СПИДе у детей, при миеломной болезни, В-клеточном лейкозе, а также для предупреждения CMV-инфекции у реципиентов органов и тканей.

Максимальная суточная доза альфа-интерферонов, успешно апробированная у иммуноскомпрометированных пациентов в контролируемых исследованиях, составляет 36 млн МЕ (Winston D.J. et al., 1988).

При иммунодефиците необходимо проведение базисной терапии иммунодефицитной болезни. Так, при СПИДе показана высокоактивная антиретровирусная терапия, при общем вариабельном иммунодефиците — в/в иммуноглобулинотерапия, при тяжелых комбинированных иммунодефицитах — пересадка костного мозга.

С большой осторожностью следует применять у иммуноскомпрометирован-

Таблица 3

Рекомендуемые дозы вальганцикловира для лечения при герпесвирусных инфекциях в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза для индукционной терапии	Доза для поддерживающей терапии
≥60	900 мг 2 раза в сутки	900 мг 1 раз в сутки
40–59	450 мг 2 раза в сутки	450 мг 1 раз в сутки
25–39	450 мг 1 раз в сутки	450 мг каждые 2 дня
10–24	450 мг каждые 2 дня	450 мг 2 раза в неделю

ных больных глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты в связи с иммуносупрессивными свойствами этих лекарственных средств.

Выводы

Терапия герпесвирусных инфекций должна быть достаточно агрессивной и продолжительной. Необходимо учитывать различия в чувствительности разных видов вирусов к тем или иным препаратам, а также особенности иммунного статуса пациента. Конечной целью лечения должно быть не просто подавление репродукции вируса, а установление надлежащего контроля над патогеном со стороны иммунной системы организма больного. Поэтому иммунотерапия наряду с ациклическими аналогами нуклеозидов является важной составляющей современных терапевтических вмешательств. Учитывая высокую частоту хронических инфекций, их аутоиммунных, аллергических и онкологических осложнений, выжидательная стратегия, традиционно практикуемая педиатрами при первичных герпесвирусных инфекциях, не соответствует уровню современного понимания проблемы. Врачи всех специальностей должны уметь правильно диагностировать и адекватно лечить реактивированные герпесвирусные инфекции в рамках своих полномочий. Данные рекомендации соответствуют результатам доказательных исследований, касающихся оценки эффективности различных терапевтических подходов при инфекциях, вызванных герпесвирусами. Внедрение в практику общих научно обоснованных принципов лечения позволит достичь прогресса в контроле над эпидемией герпесвирусных инфекций в человеческой популяции.

Список использованной литературы

Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. (2010) Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа. *Кліні. імунологія, алергологія, інфектологія*, 5–6(34–35): 64–70.

Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В. (2008) Имунозалежна форма мігрені. *Укр. неврол. журн.*, 2(7): 27–37.

Казмірчук В.Є., Мірошникова М.І. (2002) Лікування ускладнених форм Епштейна — Барр вірусної інфекції. *Сучасні інфекції*, 4: 8–12.

Мальцев Д.В., Казмірчук В.Є. (2011) Эффективность противирусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скронцевою епілепсією. *Міжнарод. неврол. журн.*, 4(42): 21–28.

Руденко А.О., Дяченко Н.С., Нестерова Н.В. та співавт. (2004) Застосування препарату «Імуноглобулін людини проти вірусу герпеса звичайного 1-го типу рідкий для внутрішньом'язового введення» в комплексному лікуванні уражень нервової системи. *Лік. справа. Врачеб. дело*, 5–6: 100–104.

Тареева Т.Г., Антипова И.И., Малиновская В.В. и соавт. (2000) Состояние иммунного и интерферонового статуса новорожденных при виферонотерапии беременных с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией. *Рос. иммунол. журн.*, 5(2): 193–202.

Шперлинг И.А., Венгеровский А.И., Шперлинг Н.В. (2010) Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокиновых наруше-

ний при рецидивирующем генитальном герпесе. *Эксперим. и клин. фармакология*, 73(8): 39–42.

Ablashi D.V., Berneman Z.N., Williams M. et al. (1994) Ampligen inhibits human herpesvirus-6 *in vitro*. *In Vivo*, 8(4): 587–591.

Aiuti F., Sirianni M.C., Fiorilli M. et al. (1984) A placebo-controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection in immunodeficient host: results after a 1-year follow-up. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 30(1): 11–18.

Aiuti F., Sirianni M.C., Paganelli R. et al. (1983) A placebo-controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection in immunodeficient hosts. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 21(2): 81–86.

Alecu M., Ghyka G.R., Călugăru A., Cozman G. (1989) Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatites. I. A double-blind placebo controlled study. *Med. Interne*, 27(2): 127–135.

Aurelian L., Rinehart C.L., Wachsman M. et al. (1987) Augmentation of natural immune defence mechanisms and therapeutic potential of a mismatched double-stranded polynucleotide in cutaneous herpes simplex virus type 2 infection. *J. Gen. Virol.*, 68(11): 2831–2838.

Bao L., Cowan M.J., Dunham K. et al. (2012) Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J. Immunother.*, 35(3): 293–298.

Borrego L., Castro I., Francés A. et al. (1996) Treatment of acyclovir-resistant perianal herpetic ulceration with intramuscular interferon alfa. *Arch. Dermatol.*, 132(10): 1157–1158.

Brandy R.C., Schleiss M.R., Witte D.P. et al. (2002) Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 21(8): 796–797.

Cabrera-Gómez J.A., López-Saura P. (1999) Recent advances in the treatment the nervous system disorders with interferon-alpha. *Rev. Neurol.*, 29(12): 1225–1235.

Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas I.G. et al. (1998) Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 46(1): 54–57.

Carr D.J., Noisakran S. (2002) The antiviral efficacy of the murine alpha-1 interferon transgene against ocular herpes simplex virus type 1 requires the presence of CD4(+), alpha/beta T-cell receptor-positive T lymphocytes with the capacity to produce gamma interferon. *J. Virol.*, 76(18): 9398–9406.

Cook R.C., Connors J.M., Gascoyne R.D. et al. (1999) Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with rituximab monoclonal antibody after lung transplantation. *Lancet*, 354: 1698–1699.

Cosmi E., Mazzocco M., La Torre R. et al. (2000) Therapy or prevention of fetal infection by cytomegalovirus with immunoglobulin infusion in pregnant women with primary infection. *Acta Biomed. Ateneo Parmense*, 71(1): 547–551.

Crespi H., de Mora E., Pueyo S. et al. (1988) Therapeutic use of human leukocyte interferon in dermatologic disorders caused by herpes simplex virus. Multicenter study. *Med. Cutan. Ibero Lat. Am.*, 16(6): 459–465.

Dimery I.W., Jacobs C., Tseng A. Jr. (1989) Recombinant interferon-gamma in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *J. Biol. Response Mod.*, 8(3): 221–226.

Dobrovina E., Oflaz-Sozmen B., Prockop S.E. et al. (2012) Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 119(11): 2644–2656.

Dreikorn K., Doerr H.W., Geursen R.G. (1985) Cytomegalovirus (CMV) infections in renal transplant recipients. Preliminary results of prophylaxis by an intramuscular human hyperimmune CMV IgG. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.*, 92: 15–21.

DuBois R.E. (1986) Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome. *AIDS Res.*, 2(1): S191–S195.

Duschet P., Schwarz T., Soyer P. et al. (1988) Treatment of herpes zoster. Recombinant alpha interferon versus acyclovir. *Int. J. Dermatol.*, 27(3): 193–197.

Duse M., Iacobini M., Leonardi L. et al. (2010) Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 23(1): 349–353.

Ferrara G., Zumla A., Maeurer M. (2012) Intravenous immunoglobulin (IVIg) for refractory and difficult-to-treat infections. *Am. J. Med.*, 125(10): 1036.e1–1036.e8.

Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. (1993) Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. *Ann. Intern. Med.*, 118(6): 474–475.

Garner J.G., Hirsch M.S., Schooley R.T. (1984) Prevention of Epstein-Barr virus-induced B-cell outgrowth by interferon alpha. *Infect. Immun.*, 43(3): 920–924.

Granados Loarca E.A., Estrada Barrondo E.A. (2000) Treatment of genital herpes with alfa-2b interferon. *Actas. Urol. Esp.*, 24(5): 388–392.

Green M., Reyes J., Webber S., Rowe D. (2001) The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.*, 3(2): 97–103.

Hsueh K.C., Chiu H.H., Lin H.C. et al. (2005) Transient hypogammaglobulinemia of infancy presenting as *Staphylococcus aureus* sepsis with deep neck infection. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 38(2): 141–144.

Hügler P., Heimann R., Laubenthal H. (1992) Therapy of post-herpetic neuralgia. Pain therapy using an anti-varicella zoster immunoglobulin. *Anaesthesist*, 41(12): 772–778.

Irizarry K., Honigbaum S., Demmler-Harrison G. et al. (2011) Successful treatment with oral valganciclovir of primary CMV enterocolitis in a congenitally infected infant. *Fetal. Pediatr. Pathol.*, 30(6): 437–441.

Jin X.Y. (1992) A clinical investigation of rHuIFN alpha-1 in the treatment of herpes simplex virus keratitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 28(3): 134–137.

Karam C., Revuelta M., Macgowan D. (2009) Human herpesvirus 6 meningoradiculitis treated with intravenous immunoglobulin and valganciclovir. *J. Neurovirol.*, 15(1): 108–109.

Kawa-Ha K., Franco E., Doi S. et al. (1987) Successful treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection with recombinant interleukin-2. *Lancet*, 1(8525): 154.

Kawano Y., Miyazaki T., Watanabe T. et al. (2000) HLA-mismatched CD34-selected stem cell transplant complicated by HHV-6 reactivation in the central nervous system. *Bone Marrow Transplant.*, 25(7): 787–790.

Kitagawa K., Tashiro T., Shigeno H. et al. (1992) Cytomegalovirus pneumonia treated with ganciclovir and intravenous CMV-hyperimmune globulin: case report. *Kansenshogaku Zasshi*, 66(10): 1488–1491.

Krause I., Wu R., Sherer Y. et al. (2002) In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations — a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus. Med.*, 12(2): 133–139.

Lalezary M., Recchia F.M., Kim S.J. (2012) Treatment of congenital cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. *Arch. Ophthalmol.*, 130(4): 525–527.

Landau H.J., Poiesz B.J., Dube S. et al. (2001) Classic Kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: a case report. *Clin. Cancer Res.*, 7(8): 2263–2268.

Lane H.C., Davey R.T., Sherwin S.A. et al. (1989) A phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J. Clin. Immunol.*, 9(4): 351–361.

Laupland K.B., Boucher P., Rotstein C. et al. (2004) Intravenous immunoglobulin for severe infec-

tions: a survey of Canadian specialists. *J. Crit. Care*, 19(2): 75–81.

Levin S., Hahn T., Rosenberg H., Bino T. (1982) Treatment of life-threatening viral infections with interferon alpha: pharmacokinetic studies in a clinical trial. *Isr. J. Med. Sci.*, 18(4): 439–446.

Lisiana T.A., Kazmirchuk V.E. (1974) Content of the basic immunoglobulin classes in young children with recurrent respiratory diseases. *Pediatr. Akus. Ginekol.*, 5: 8–10.

Liu Y., Wang J., Li S. (1998) Clinical trial of recombinant alpha-2a interferon in the treatment of herpes zoster. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 20(4): 264–266.

López García F., Enríquez Ascarza R., Rodríguez Martínez J.C., Sirvent Pedreño A.E. (2002) Interferon therapy for herpes simplex virus infection in a 70 years old patient. *An. Med. Interna*, 19(11): 600–601.

Lui S.F., Ali A.A., Grundy J.E. et al. (1992) Double-blind, placebo-controlled trial of human lymphoblastoid interferon prophylaxis of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 7(12): 1230–1237.

Ma C., Wong C.K., Wong B.C. et al. (2009) Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin. *J. Med. Virol.*, 81(1): 99–105.

Mahjoubi R., Bachouchi M., Munck J.N. et al. (1993) Phase II trial of recombinant interferon gamma in refractory undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck*, 15(2): 115–118.

Miguel M., Gonzalez A., Perez F. (1998) Severe cytomegalovirus hepatitis in a pregnant woman treated with ganciclovir. *Scand. J. Infect. Dis.*, 30(3): 304–305.

Mihara H., Kato Y., Tokura Y. et al. (1999) Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome during mid-term pregnancy successfully treated with combined methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki*, 40(12): 1258–1264.

Mindel A., Kinghorn G., Allason-Jones E. et al. (1987) Treatment of first-attack genital herpes — acyclovir versus inosine pranobex. *Lancet*, 1(8543): 1171–1173.

Mofenson L.M., Moye J. Jr, Bethel J. et al. (1992) Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 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*, 268(4): 483–488.

Montero Mora P., Colín D., González Espinosa A., Almeida Arvizu V. (1996) Interferon alpha 2b in pain caused by herpes zoster. Preliminary report. *Rev. Alerg. Mex.*, 43(6): 148–151.

Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. (2012) Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 68(1): 75–84.

Mouthon L., Lortholary O. (2003) Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clin. Microbiol. Infect.*, 9(5): 333–338.

Naesens L., Bonnafous P., Agut H., De Clercq E. (2006) Antiviral activity of diverse classes of broad-acting agents and natural compounds in HV-6-infected lymphoblasts. *J. Clin. Virol.*, 37(1): S69–S75.

Nakano T., Awaki E., Araga S. et al. (1992) Recurrent herpes zoster myelitis treated with human interferon alpha: a case report. *Acta Neurol. Scand.*, 85(5): 372–375.

Nigro G., Adler S.P., Parruti G. et al. (2012) Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy — a case-control study of the outcome in children. *J. Infect. Dis.*, 205(2): 215–227.

O'Brien S., Bernert R.A., Logan J.L., Lien Y.H. (1997) Remission of posttransplant lym-

phoproliferative disorder after interferon alfa therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 8(9): 1483–1489.

Okano M., Pirruccello S.J., Grierson H.L. et al. (1990) Immunovirological studies of fatal infectious mononucleosis in a patient with X-linked lymphoproliferative syndrome treated with intravenous immunoglobulin and interferon-alpha. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 54(3): 410–408.

Pescovitz M.D. (1999) Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation*, 67(5): 758–759.

Prelog M., Schönlaub J., Zimmerhackl L.B. (2011) Aciclovir and varicella-zoster-immunoglobulin in solid-organ transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.*, 26(5): 663–673.

Pula J.H., Macdonald C.J. (2012) Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin. Ophthalmol.*, 6: 1211–1223.

Qian Z.W., Mao S.J., Cai X.C. et al. (1990) Viral etiology of chronic cervicitis and its therapeutic response to a recombinant interferon. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 103(8): 647–651.

Ramakrishna C., Newo A.N., Shen Y.W., Cantin E. (2011) Passively administered pooled human immunoglobulins exert IL-10 dependent anti-inflammatory effects that protect against fatal HSV encephalitis. *PLoS Pathog.*, 7(6): e1002071.

Sainz B. Jr., Halford W.P. (2002) Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J. Virol.*, 76(22): 11541–11550.

Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y. et al. (1998) Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 20(4): 342–346.

Sato A., Hirano H., Miura H. et al. (2007) Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 33(5): 718–721.

Séchet A., Bridoux F., Bauwens M. et al. (2002) Prevention of cytomegalovirus infection and disease in high-risk renal transplant recipients with polyvalent intravenous immunoglobulins. *Transplant. Proc.*, 34(3): 812–813.

Shrim A., Koren G., Yudin M.H., Farine D.; Maternal Fetal Medicine Committee (2012) Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 34(3): 287–292.

Sugioka T., Kubota Y., Wakayama K., Kimura S. (2012) Severe steroid-resistant thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Intern. Med.*, 51(13): 1747–1750.

Sugiura H., Sawai T., Miyauchi H. et al. (1991) Successful treatment of disseminated cutaneous cytomegalic inclusion disease associated with Hodgkin's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 24(2): 346–352.

Sundmacher R., Mattes A., Neumann-Haefelin D. et al. (1987) The potency of interferon-alpha 2 and interferon-gamma in a combination therapy of dendritic keratitis. A controlled clinical study. *Curr. Eye Res.*, 6(1): 273–276.

Tachibana T., Takasaki H., Tanaka M. et al. (2012) Immune-mediated encephalomyelitis following varicella-zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*, 53(4): 465–468.

Taguchi Y., Purtilo D.T., Okano M. (1994) The effect of intravenous immunoglobulin and interferon-alpha on Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative disorder in a liver transplant recipient. *Transplantation*, 57(12): 1813–1815.

The Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group (2012) A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Reprod. Immunol.*, 95(1–2): 73–79.

Thoms K.M., Hellriegel S., Krone B. et al. (2011) Successful treatment of classic Kaposi sar-

coma with low-dose intramuscular immunoglobulins. *Br. J. Dermatol.*, 164(5): 1107–1109.

Toffel P.H., Christensen J. (2002) Epstein-Barr virus-mild acquired immune deficiency syndrome (EBV-MAIDS) in postsurgical sinusitis. *Am. J. Rhinol.*, 16(6): 291–295.

Tokat O., Kelebek N., Türker G. et al. (2001) Intravenous immunoglobulin in adult varicella pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome. *J. Int. Med. Res.*, 29(3): 252–255.

Toraldo R., D'Avanzo M., Tolone C. et al. (1995) Effect of interferon-alpha therapy in a patient with common variable immunodeficiency and chronic Epstein-Barr virus infection. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 12(5): 489–493.

Toussaint N.D., Tan M.B., Nicholls K. et al. (2011) Low-dose valaciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin to prevent cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*, 16(1): 113–117.

Trkuljić M., Ignjatović L., Hrvacević R. et al. (2001) Locally produced specific cytomegalovirus immunoglobulin for intramuscular use as a therapy in renal allograft recipients. *Vojnosanit. Pregl.*, 58(2): 131–136.

Ueno I., Eizuru Y., Minamishima Y. (1987) Evaluation and standardization of cytomegalovirus antibodies in the intravenous immunoglobulin preparations. *Kansenshogaku Zasshi*, 61(9): 1023–1029.

Virelisier J.L., Lenoir G., Griscelli C. (1978) Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinemia and immunoblastic proliferation associated with selective defect in immune interferon secretion. *Lancet*, 11(8083): 231–234.

Whartenby K.A., Darnowski J.W., Freeman S.M. et al. (1999) Recombinant interferon alpha-2a synergistically enhances ganciclovir-mediated tumor cell killing in the herpes simplex virus thymidine kinase system. *Cancer Gene Ther.*, 6(5): 402–408.

Wilson W.H., Kingma D.W., Raffeld M. et al. (1996) Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*, 87(11): 4531–4537.

Winsnes R. (1978) Efficacy of zoster immunoglobulin in prophylaxis of varicella in high-risk patients. *Acta Paediatr. Scand.*, 67(1): 77–82.

Winston D.J., Eron L.J., Ho M. et al. (1988) Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer. *Am. J. Med.*, 85(2): 147–151.

Wintergerst U., Belohradsky B.H. (1992) Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children. *Infection*, 20(4): 207–212.

Wintergerst U., Kugler K., Harms F. et al. (2005) Therapy of focal viral encephalitis in children with aciclovir and recombinant beta-interferon — results of a placebo-controlled multicenter study. *Eur. J. Med. Res.*, 10(12): 527–531.

Wu Y., Luo C., Lu Z. et al. (1996) Curative effect of interferon-alpha in children with infectious mononucleosis. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 27(1): 82–84.

Yu B. (1993) Treatment of herpes zoster: recombinant alpha-2a-interferon versus acyclovir and vitamin therapy. *Clinical Study Group on Interferon. Chin. Med. Sci. J.*, 8(1): 38–40.

Zikos P., Van Lint M.T., Lamparelli T. et al. (1998) A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HDIGG) vs. Cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT). *Haematologica*, 83(2): 132–137.

Адрес для переписки:

Мальцев Дмитрий Валериевич
04080, Киев, ул. Туровская, 26
Институт иммунологии и алергологии
Национального медицинского
университета им. А.А. Богомольца