

Japanese Educational and Scientific Review



No.1. (9), January-June, 2015

**“Tokyo University Press”
2015**



Japanese Educational and Scientific Review

No.1. (9), January-June, 2015

VOLUME XII

“Tokyo University Press”

2015

*O. Grynevych, Scientific & manufacturing company
“Ecopharm” Ltd, Kyiv, Ukraine, MD, PhD,
S. Kramarev, National medical university of
A. A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine, MD, PhD,
V. Matyash, L.V. Gromashevsky Research Institute of
Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine, MD, PhD,
L. Solomakha, Scientific & manufacturing company
“Ecopharm” Ltd, Kyiv, Ukraine,
O. Vygovskaya, National medical university of
A.A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine*

PROTEFLAZID: Specific activity in Epstein-Barr virus infection in a preclinical study; efficacy and safety in the clinic (systematic review)

Abstract: We analyze the specific anti-EBV (Epstein-Barr virus)-activity of the active ingredient Proteflazid extract and preparations based on it: Proteflazid[®] (drops), Flavozid[®] (syrup). Preclinical studies have shown that the active ingredient blocks DNA polymerase and thymidine kinase in EBV infected cells, induces the synthesis of endogenous α - and γ -interferons, has antioxidant activity and also apoptosis-modulating action. Efficacy of drugs for diseases caused by the Epstein-Barr virus has been clinically proven. The safety and efficacy of Proteflazid[®] (drops) and Flavozid[®] (syrup) in children (755 patients) and adult (592 patients) in the clinic has been confirmed. The unidirectional positive therapeutic effect in 16 clinical observations in the period from 2002 to 2014 was noted.

Key words: Proteflazid[®], Flavozid[®], antiviral preparations, Epstein-Barr virus infection, infectious mononucleosis, treatment.

*Гриневиц А. И., ООО НПК «ЭКОФАРМ»,
Киев, Украина, доктор мед. наук,
Крамарев С. А., Национальный медицинский
университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина, доктор мед. наук,
Матяш В. И., ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных
болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины, Киев,
Украина, доктор мед. наук,
Соломаха Л. Н., ООО НПК «ЭКОФАРМ», Киев, Украина,
Выговская О. В., Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев, Украина, кандидат мед. наук*

Протефлазид: специфическая активность при Эпштейна-Барр-вирусной инфекции в условиях доклинического изучения; эффективность и безопасность в клинике (систематический обзор)

Аннотация: Показано специфическую анти-EBV активность действующего вещества экстракта Протефлазид и препаратов на его основе: Протефлазид[®] (капли), Флавозид[®] (сироп). На доклиническом этапе исследований доказано, что действующее вещество обладает полифармакологическим действием: блокирует ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в EBV-инфицированных клетках, индуцирует синтез эндогенных α - и γ -интерферонов, обладает антиоксидантной активностью, оказывает апоптозомодулирующее действие. В клинических условиях доказана этиопатогенетическая эффективность противовирусных препаратов растительного происхождения, содержащих флавоноиды (Протефлазид[®], Флавозид[®]) при Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Подтверждена безопасность и доказана терапевтическая эффективность применения препаратов у детей (755 больных) и взрослых (592 больных) в клинике; отмечена положительная однонаправленность эффекта в 16 исследованиях за период с 2002 по 2014 г.

Ключевые слова: Протефлазид[®], Флавозид[®], противовирусные препараты, Эпштейн-Барр-вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, лечение.

Актуальность. Одной из самых распространенных форм герпесвирусной инфекции, является инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр (EBV, вирус герпеса 4 типа), принадлежащему к подсемейству *Gammaherpesvirinae* [1, 2]. Уровень инфицированности взрослого населения EBV составляет почти 90-100%, а детского, по данным разных авторов, от 50% до 80% [3]. Время первого контакта с вирусом зависит от социальных условий: в развивающихся странах, или в социально неблагоприятных семьях большинство детей инфицируется до 3-х лет, а все население – до совершеннолетия; в развитых странах инфицирование EBV может происходить позже. Первичное инфицирование EBV, в большинстве случаев, остается незаметным, протекая бессимптомно или в виде умеренного повышения активности печеночных ферментов [4, 5]. Лишь у 1/6 части пациентов наблюдаются клинические проявления в виде инфекционного мононуклеоза – острой формы Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) [6, 7]. Особенностью ЭБВ-инфекции является склонность к рецидивирующему течению, которое отмечается у 1/3 больных и развитие хронической формы заболевания [8].

Наибольшее внимание специалистов привлекает острая форма ЭБВИ, обычно протекающая благоприятно, однако не завершающаяся полной элиминацией возбудителя. Дальнейшее течение заболевания приобретает латентный характер, который может никаким образом не проявлять на протяжении всей жизни человека, но при наличии иммунодефицита или других неблагоприятных факторов, возможна реактивация инфекции с тяжелым поражением органов и систем, что клинически проявляется менингитом, энцефалитом, полирадикулоневритами, гепатитами и др. [8, 9]. В 10–25% случаев острая ЭБВИ может иметь неблагоприятные последствия с

последующим формированием лимфопролиферативных, онкогематологических заболеваний, синдрома хронической усталости, EBV-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома, аутоиммунной патологии и др. [10, 11, 12].

EBV-инфекция представляет собой иммунологический парадокс: вирус инфицирует В-лимфоциты и персистирует в этих клетках – представителях иммунной системы [13, 14]. Клинические проявления и патогенез инфекции – это результат иммунного поединка между инфицированными В-лимфоцитами и цитотоксическими лимфоцитами. EBV оказывает мощное иммуносупрессивное действие, вызывая нарушения иммунного ответа [1, 2, 3, 15]. Формирование иммунитета при ЭБВИ является сложным и многокомпонентным процессом и включает, как компенсаторную (ответ на персистирующий антиген), так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа [15, 16]. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только невозможна полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса от клетки к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем [16, 17]. Вирус способен инфицировать и длительно персистировать в иммунокомпетентных клетках, вследствие чего исключается возможность элиминации возбудителя и полной санации организма, создаются условия для развития иммунопатологических реакций с поражением различных органов и систем и клинической манифестацией иммунодефицита [9, 10, 11, 16, 17].

Многочисленные исследования подтверждают, что при поддержке EBV происходят злокачественные трансформации инфицированных клеток организма. Доказано, что такие виды рака, как рак носоглотки, гортани, кровеносной системы, почек, половых органов, нервной системы, зачастую связаны с этим вирусом [9, 10]. Механизм действия EBV заключается в том, что белок LMP-1, входящий в состав вируса, не только блокирует апоптоз, но и помогает патогенным клеткам расти, размножаться и даже мигрировать [18, 19]. На молекулярном уровне пораженные клетки не подвергаются апоптозу, благодаря чему и развивается опухолевый процесс [20]. Одна из мишеней, которую активизирует вирусный белок, – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Этот рецептор оказывает на клетку такое же воздействие, как и вирусный протеин LMP-1. То есть, вирус провоцирует и поддерживает онкогенез в организме инфицированного человека двусторонне – посредством своего белка LMP-1 и клеточного белка EGFR [10, 11, 12, 13, 20]. Если EGFR, благодаря своим функциям, запускает онкогенез, то LMP-1 (помимо вышеуказанных функций) блокирует клетки иммунной системы и поддерживает ангиогенез (формирование и рост новых сосудов), создавая благоприятные условия для роста и развития опухоли [18, 19, 20].

Подходы к лечению ЭБВИ базируются, в основном, на клинических данных. По рациональности применения приоритет отдается нуклеозидным препаратам (ацикловир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир) несмотря на то, что они имеют значительное количество противопоказаний. В то же время, в процессе лечения практикующие врачи отмечают не достаточную эффективность монотерапии

указанными препаратами и пытаются потенцировать ее специфичными иммуноглобулинами и интерферонами, что, в свою очередь, приводит еще к более грубым нарушениям гомеостатических возможностей организма, развитию устойчивых аутоимунных процессов.

В связи с разными подходами к терапии ЭБВИ, отсутствием высокоэффективных и безопасных алгоритмов лечения, развитием резистентности к ряду лекарственных препаратов, актуальным становится вопрос создания новых эффективных и достаточно безопасных схем терапии ЭБВИ [21, 22, 23].

Высоким терапевтическим требованиям соответствуют противовирусные препараты, действующим веществом которых являются флавоноиды экстракта Протефлазид: Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп), компании ООО «НПК «ЭКОФАРМ» (УКРАИНА) [24, 25].

Экстракт Протефлазид получают по технологии спиртового экстрагирования (96% этанол) растительного сырья (дикорастущие травы – *Calamagrostis epigeios* L. и *Deschampsia caespitosa* L.). Препарат содержит выделенные из злаков флавоноиды (флавоновые и флавоноловые гликозиды), представленные в виде устойчивых молекулярных комплексов: трицина (tricin), апигенина, лютеолина и кверцитина [25].

Цель работы: подтвердить эффективность и безопасность лекарственных средств на основе экстракта Протефлазид (Протефлазид®, капли, Флавозид®, сироп) в ходе лечения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, на основе систематического анализа доклинических и клинических исследований у детей и взрослых.

Материалы и методы исследования: Научные публикации по доклиническим (4 работы) и клиническим (16 работ) исследованиям; систематический анализ.

Результаты исследований и обсуждение.

Доклинические исследования. С.Л. Рыбалко (2003), С.Д. Загородняя и соавт. (2009), в исследованиях по определению цитотоксичности и специфической анти-ВЭБ активности, показали эффективность действующего вещества экстракта Протефлазид *in vitro* в культуре лимфобластоидных клеток *Raji* (В-лимфоциты человека) по отношению к вирусу Эпштейна-Барр. Антивирусную активность оценивали методом ПЦР по снижению процента геномных эквивалентов ДНК EBV на клетку. Полученные данные свидетельствуют о дозозависимости между концентрацией экстракта Протефлазид и репродукцией EBV. Внесение препарата в концентрации 0,1 мкг/мл приводит к 50% снижению количества геномных эквивалентов ДНК ВЭБ на клетку [24, 27].

Подтверждено, что экстракт Протефлазид имеет довольно высокий индекс селективности (SI – selective index). При разных растворителях и схемах использования экстракта Протефлазид, SI равен от 250 до 1500 [24, 26, 27]. В соответствии с методическими рекомендациями по доклиническим исследованиям, вещества, величины SI которых равны или выше 16, могут считаться высокоактивными и перспективными для дальнейшего изучения [29].

Установленный факт эффективности действующего вещества экстракта Протефлазид против вируса Эпштейна-Барр, в культуре клеток *Raji*, позволил отнести препарат к числу активных и перспективных для терапии заболеваний, обусловленных этим вирусом [24, 27]. Как показано в последующих исследованиях С.Л. Рыбалко (2010), Д.Б. Старосилы (2011) флавоноиды, входящие в состав экстракта Протефлазид, способны ингибировать синтез вирусоспецифических ферментов ДНК-полимеразу и тимидинкиназу в вирусинфицированных клетках [25, 26].

Следует отметить, что в ряде доклинических исследований подтверждена способность действующего вещества экстракта Протефлазид оказывать антивирусное действие и на другие герпесвирусы, в частности на ВПГ-1 (HSV-1) и ВПГ-2 (HSV-2) [24, 25, 26, 27].

В дополнение к противовирусной активности действующее вещество экстракта Протефлазид проявляет и антиоксидантное действие: повышает устойчивость клеток к свободнорадикальному стрессу при инфекциях, уменьшает негативные последствия лекарственной химиотерапии, способствует адаптации организма к неблагоприятным окружающим условиям. Доказано, что препарат более чем в 2 раза тормозит интенсивность свободнорадикальных процессов, индуцированных пероксидом водорода. На клеточном уровне показано, что Протефлазид тормозит генерацию супероксидрадикала аниона практически до нуля за 24 ч от момента применения препарата, то есть, поддерживает антиоксидантный статус клеток [24].

С.А. Крамаревым и соавт. (2013) доказано, что в патогенезе хронизации ЭБВИ большое значение имеет нарушение механизмов апоптоза [28]. Протефлазид проявляет также апоптозмодулирующую активность – способствует первичной профилактике возникновения онкологических заболеваний на фоне хронических (латентных) вирусных инфекций. Действующее вещество экстракта Протефлазид восстанавливает способность к апоптозу пораженных вирусом клеток посредством активации каспазы 9, снижая активность пролиферативных процессов в мутировавших клетках [25].

По показателям острой токсичности растительные противовирусные препараты, содержащие флавоноиды (Протефлазид[®], Флавозид[®]) относятся к классу относительно безопасных веществ. В условиях доклинического изучения не выявлено тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действий [24, 25, 26].

Клинические исследования. В клинической практике для лечения ЭБВИ Протефлазид[®] используется с 2002 года.

В.И. Матяш и соавт. (2002) разработали соответствующие схемы этиопатогенетической терапии тяжелых форм герпетической инфекции. По результатам исследований были сделаны выводы о целесообразности применения комплексной этиотропной терапии, включающей Протефлазид[®], в терапии тяжелых форм герпетической инфекции, в том числе и ЭБВИ, что позволяет достичь устойчивого эффекта по восстановлению функции пораженных органов и систем [30].

Т.О. Никифорова и соавт. (2004) провели исследование клинико-иммунологической эффективности препарата Протефлазид[®] среди пациентов с подтвержденной ЭБВИ. Как показали результаты наблюдения, прием препарата

способствовал быстрому исчезновению интоксикационного и лимфопролиферативного симптомов, восстановлению функции печени, достоверно снижал уровень IgG в крови [31].

А.И. Глей (2005, 2008) продемонстрировал эффективность препарата Протефлазид[®], как противовирусного и иммуномодулирующего средства, для лечения ИМ, вызванного EBV. Показано, что применение препарата в течении 2-х месяцев по указанной в инструкции по применению препарата схеме, сокращает сроки виремии, длительность болезни, предотвращает формирование хронической формы заболевания [32, 33].

Е.В. Усачовой и соавт. (2005) в исследовании клинической эффективности и переносимости препарата Протефлазид[®] при ИМ у детей, была подтверждена его эффективность в комплексной терапии, которая проявлялась положительной динамикой со стороны клинических симптомов заболевания и показателей гемограммы. На фоне приема лекарственного средства Протефлазид[®] было отмечено более быстрое прекращение синдрома цитолиза гепатоцитов, характеризующего проявление тяжести заболевания [34].

Е.Л. Панасюк (2006), по результатам комплексного исследования, было установлено преобладание ассоциаций герпесвирусных инфекций, в которые входят вирусы, имеющие различную чувствительность к противовирусным препаратам. В этих условиях было изучено влияние лекарственного средства Протефлазид[®] на клиническое течение заболевания, иммунологическую реактивность и динамику индукции интерферона у пациентов с разными ассоциациями герпесвирусов, в т.ч. и EBV. Доказано, что Протефлазид[®] уменьшает токсичность и повышает эффективность противовирусной терапии; установлена взаимосвязь динамики интерфероноконверсии со сроками положительной клинической динамики. По результатам исследований разработаны показания и схемы приема Протефлазида[®] с противорецидивной целью. Доказано, что длительное применение Протефлазида в период реконвалесценции безопасно и снижает в 1,9 раза частоту вирус-положительных и в 1,3 раза – вирус-негативных рецидивов. Также дана сравнительная оценка эффективности комплексных схем терапии, основанных на различных комбинациях препарата Протефлазид[®] (капли) и других средств [35].

Ю.П. Харченко, Г.А. Шаповал (2007) провели сравнительное клиническое исследование, в котором изучали эффективность применения сиропа Флавозид[®] в комплексной терапии ИМ у детей с учетом клинического и иммунного статуса. Результаты исследования показали, что использование препарата позволяет сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре в 1,5 раза, уменьшить длительность лихорадки, снизить выраженность интоксикационного синдрома, уменьшить длительность лимфопролиферативного синдрома, гепатоспленомегалии. Авторы утверждают, что Флавозид[®] угнетает активную репликацию вируса и имеет выраженный иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект [36].

С.А. Крамарев и соавт. (2008) провели клинические исследования по изучению эффективности и переносимости сиропа Флавозид[®] при ЭБВИ у детей в стадии

реактивации. Показано, что препарат в комплексной терапии заболевания повышает эффективность лечения, значительно снижая вирусемию, не вызывает побочных эффектов [37, 38].

В.В. Чопьяк и соавт. (2008) представили результаты исследования препарата Протефлазид® (капли) для лечения больных хронической ЭБВИ в стадии реактивации на фоне репликативной активности вируса (ДНК+). Пролонгированное (до двух месяцев) применение капель Протефлазид® приводит к более быстрой регрессии клинических проявлений заболевания и улучшению общего состояния больных. Специфическими молекулярно-генетическими исследованиями с использованием метода ПЦР подтверждено, что препарат обладает выраженными противовирусными свойствами. На основании комплексных иммунологических исследований сделаны выводы о том, что Протефлазид® способствовал увеличению количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+), стабилизации функциональной активности НК-клеток, снижению активности супрессивной субпопуляции регуляторных CD4+/CD25+ лимфоцитов, повышению поглощающей способности фагоцитов. Комплекс указанных факторов усиливает противовирусный ответ организма [39].

В исследованиях С.А. Крамарева, О.В. Выговской (2011) под наблюдением находились дети с ЭБВИ в стадии реактивации. По клинико-лабораторным данным показана эффективность сиропа Флавозид®, включенного в комплексную терапию заболевания [40]. При изучении эффективности, переносимости и возможных побочных эффектов препарата Флавозид® (сироп) в 2012 г. у детей, при лечении ЭБВИ в стадии активации, авторы подтвердили противовирусную активность препарата Флавозид® (сироп) в клинике. При серологическом и ПЦР исследовании на наличие EBV зарегистрированы снижение выявления анти-ВЭБ IgM VCA (антитела класса IgM к капсидному антигену вируса) и снижение выявления ДНК EBV в слюне и в крови. Препарат признан безопасным при лечении острой и хронической активной ЭБВИ у детей [41].

С.А. Крамарев и соавт. (2014) в обширном исследовании показали эффективность сиропа Флавозид® в ходе лечения инфекционного мононуклеоза EBV-этиологии, характеризующейся выраженной позитивной динамикой показателей Т-клеточного и В-клеточного иммунитета, свидетельствующей о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны органов и систем организма и соответствующей клиническому выздоровлению, отсутствию затяжного инфекционного процесса, отсутствию угрозы перехода в хроническую форму инфекции. Результаты исследований позволяют говорить о высокой клинической эффективности сиропа Флавозид®, которая проявляется достоверной противовирусной и иммунокорректирующей активностью при лечении ИМ EBV-этиологии у детей [42].

Г.А. Билецкая (2011) по результатам клинических данных показала, что использование препарата Протефлазид® в комплексной терапии детей, больных ИМ EBV-этиологии, сокращает продолжительность манифестации проявлений болезни и сроки пребывания детей в стационаре, уменьшает возможность возникновения рецидивов [43].

Т.П. Борисова, Е.Н. Толченникова (2013, 2014) оценивали эффективность комплексной противовирусной и иммуностропной терапии хронической EBV-инфекции у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита (ГФХГН). Результаты исследований свидетельствуют о положительной динамике в течении ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ, а также цитокинового статуса после проведенной комплексной противовирусной и иммуностропной терапии с включением препарата Протефлазид®. Было отмечено уменьшение частоты респираторной заболеваемости, субфебрилитета, астенического синдрома, системной лимфаденопатии, гепатомегалии, кишечного синдрома, лимфоцитоза и ликвидация спленомегалии [44, 45].

Результаты исследований на доклиническом этапе согласуются с данными полученными в практической медицине.

В таблице, представленной ниже, приведены основные результаты 16 клинических исследований в хронологическом порядке.

В клинических исследованиях, наведенных в таблице, при комплексной и монотерапии ЭБВИ, препараты Протефлазид® (капли), Флавозид® (сироп) оказывают противовирусную активность, подтверждением чего служит исчезновение из крови и слюны больных маркеров активной репликации вируса: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV в крови после курса лечения. Установленный факт подтверждают доклинические данные о специфической противовирусной активности действующего вещества экстракта Протефлазид в отношении EBV.

Протефлазид® и Флавозид® сокращают среднюю продолжительность пребывания в стационаре в 1,5 раза и в той же степени снижают выраженность нейроаутоиммунных реакций [28]. Следует отметить, что симптомы интоксикации на фоне приема препаратов становились менее выраженными и устранялись в 2,5 раза быстрее, течение заболевания было легче, а лихорадка – вдвое короче; существенно сокращалась продолжительность лимфопролиферативного синдрома, снижалась частота проявления гепатоспленомегалии.

Доказано, что Протефлазид® и Флавозид® в клинических условиях индуцируют синтез эндогенных α - и γ -интерферонов (ИФН). При ежедневном приеме (в течении 6 мес) не наступает угнетение активности α - и γ -ИФН, что свидетельствует об отсутствии рефрактерности иммунной системы к индуктору интерферона.

Иммуномодулирующая активность препаратов Протефлазид® и Флавозид® проявляется в повышении резистентности организма к вирусным инфекциям, восстановлением показателей иммунитета.

При реактивации ЭБВИ доказана эффективность и безопасность повторных курсов терапии препаратами Протефлазид® и Флавозид®.

Таблица.

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности препаратов Протефлазид® (капли), Флавозид® (сироп) у детей и взрослых в период с 2002 по 2014 гг.

№	Авторы, год, источник	Препарат	Количество пациентов		Результаты использования препаратов Протефлазид®/Флавозид® в клинической практике
			Общее	Принимавших препарат	
1	2	3	4	5	6
1	В.И. Матяш и соавт. 2002 [30]	Протефлазид®	25 взрослых	25	Достигнут устойчивый эффект по восстановлению функции пораженных органов и систем: лимфатических узлов, печени и селезенки; улучшение показателей гемограммы. На фоне лечения в течение 2–3 недель нивелировались симптомы очагового поражения головного мозга, дискоординация, улучшалась память.
2	Т.О. Никифорова и соавт. 2004 [31]	Протефлазид®	26 взрослых	14	Повышение температуры тела и общее состояние нормализовались у 76,8% больных, получавших препарат, против 50,0% лиц, группы контроля (г.к.). Уменьшение лимфаденопатии отмечалось у 35,7% больных против 25,0% – г.к. Показатели билирубина и активность аминотрансфераз у больных, принимавших препарат, нормализовались в среднем на $3,5 \pm 0,1$ дня быстрее, чем у пациентов г.к. Под влиянием препарата снизилось относительное количество лимфоцитов и мононуклеаров в крови, достоверно снижается уровень IgG в крови. Через 1 месяц только у 7,0% больных из тех, которые принимали препарат, остались гепатолиенальный синдром и лимфаденопатия против 25,0% в группе контроля.
3	А.И.Глей 2005 [32]	Протефлазид®	47 взрослых	27	Описана четкая положительная динамика в виде быстрого уменьшения в размерах лимфатических узлов и селезенки, улучшение показателей гемограммы (уменьшение количества лейкоцитов, исчезновение или уменьшение количества атипичных мононуклеаров) и биохимических показателей (нормализация или уменьшение активности трансаминаз). Через 2 месяца вирусемия отмечалась у 48% больных, принимавших препарат и у 98% в группе контроля.
4	А.И.Глей 2008 [33]	Протефлазид®	258 взрослых	112	Достоверное сокращение продолжительности вирусемии при применении в течении 2 месяцев сравнительно с больными, которые не получали противовирусной терапии
5	О.В. Усачова и соавт. 2005 [34]	Протефлазид®	38 детей	17	При почти одинаковой в обеих группах больных средней продолжительности пребывания в стационаре ($11,05 \pm 4,6$ и $11,3 \pm 4,7$), 35,3% детей, получавших препарат, были выписаны с выздоровлением, при 19,1% детей г.к. У 78,5% детей, которым был назначен препарат, отмечалось постепенное уменьшение выраженности гепатомегалии, а у 75% детей с цитолитическим синдромом динамично снижался уровень АЛТ. Препарат хорошо переносился всеми больными, побочных эффектов не отмечалось.

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
6	О.Л. Панасюк 2006 [35]	Протефлазид®	236 взрослых	159	Отмечены регресс сомато-неврологической симптоматики на $8 \pm 2,6$ день лечения; сероконверсия противовирусных антител на $2,0 \pm 0,8$ мес. лечение; повышение количества NK-клеток на 17%, функциональной активности мононуклеаров на 20%, нейтрофилов на 10% и снижением выраженности нейроаутоиммунных реакций в 1,5 раза в сравнении с г.к. Подавление активности α - и γ -ИФН не наблюдается. Применение препарата в период реконвалесценции позволяет уменьшить частоту повторных клинико-вирусологических (вирус "+") рецидивов в 1,9 раза, клинических (вирус "-") рецидивов - в 1,3 раза, уменьшить тяжесть течения болезни и ускорить достижение терапевтического эффекта при повторной терапии рецидива.
7	Ю.П. Харченко, Г.А. Шаповалова 2007 [36]	Флавозид®	60 детей	30	Использование препарата позволяет сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре в 1,5 раза, уменьшить длительность температурного периода вдвое, снизить выраженность инфекционной интоксикации, уменьшить длительность проявлений поражения лимфатической системы, частоту выявления гепатоспленомегалии. Препарат угнетает активную репликацию вируса и имеет выраженный иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект
8	О.Е. Чернышева и соавт. 2007 [46]	Флавозид®	30 детей	18	На фоне проводимого лечения удалось купировать острые явления инфекции у 67% детей, перевести рецидивирующее течение хронической ЭБВИ в латентное – у 64%.
9	С.О. Крамарев, О.В. Виговская, 2008 [37]	Флавозид®	35 детей	35	В комплексной терапии ЭБВ инфекции препарат имеет противовирусную активность, которая проявляется исчезновением из крови маркеров активной репликации вируса: анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV после курса лечения. Имела место позитивная инволюция клинических симптомов заболевания: интоксикационного синдрома, восстановление аппетита, выраженности лимфопролиферативного синдрома (размеров лимфоузлов, печени, селезенки), гематологических нарушений
10	С.О. Крамарев и соавт. 2008 [38]	Флавозид®	55 детей	55	Через 6 месяцев от начала лечения анти- EBV IgM VCA продолжали определяться в 13,3% детей, у которых этот показатель был положительным при госпитализации; ДНК EBV в крови не определялась. Побочных действий при применении препарата не зафиксировано.
11	В.В. Чопьяк и соавт. 2008 [39]	Протефлазид®	25 детей	25	Препарат обладает выраженными противовирусными свойствами, способствует увеличению Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+), стабилизации функциональной активности NK-клеток, снижению супрессивной активности субпопуляции регуляторных CD4+/CD25+ лимфоцитов, повышению поглощающей способности мононуклеарных фагоцитов в крови.
12	С.А. Крамарев, О.В. Выговская 2011 [40]	Флавозид®	60 детей	60	Из крови после курса лечения исчезают маркеры активной репликации: вируса анти-EBV IgM VCA, ДНК EBV. Достоверно уменьшается выраженность клинических симптомов: нарушений со стороны ЦНС, лихорадки, острого тонзилита, системной лимфаденопатии, гепатомегалии и гематологических нарушений.

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
13	Г.А. Билецкая и соавт. 2011 [43]	Протефлазид®	75 детей	30	Препарат в комплексной терапии детей, больных ИМ, сокращает продолжительность манифестации проявлений болезни и сроки пребывания детей в стационаре, уменьшает возможность возникновения рецидивов в три раза.
14	С.А. Крамарев, О.В. Выговская 2012 [41]	Флавозид®	80 детей	40	Зарегистрировано достоверное снижение выявления анти-EBV IgM VCA и снижение выявления ДНК EBV в слюне и в крови относительно г.к. Не было отмечено побочного действия препарата на протяжении всего срока наблюдения.
15	Т.П. Борисова, Е.Н.Толченникова , 2013 [44]	Флавозид®	54 детей	54	Отмечено наличие положительной динамики в течении ГФХГН и сопутствующей хронической ЭБВИ, а также цитокинового статуса, а также устранение субфебрилитета, астенического синдрома, существенно снижалась частота системной лимфаденопатии, гепатомегалии, кишечного синдрома, лимфоцитоза. Признаки хронической ЭБВИ после лечения устраняются у 31,5% больных по сравнению с группой контроля.
16	С.А. Крамарев и соавт. 2014 [42]	Флавозид®	243 детей	60	Показатели Т-клеточного и В-клеточного иммунитета имели позитивную динамику, свидетельствующую о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны органов и систем организма и соответствующую клиническому выздоровлению, отсутствию затяжного инфекционного процесса, отсутствию угрозы перехода в хроническую форму инфекции.

Выводы. Доклинические и клинические исследования, проведенные в различных научно-исследовательских институтах и клиниках Украины, доказали наличие у экстракта действующего вещества Протефлазид и препаратов на его основе: Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) прямого противовирусного, иммуностропного, апоптоз модулирующего и антиоксидантного механизмов действия. Указанные фармакодинамические свойства препаратов обуславливают целесообразность их назначения для эффективного этиопатогенетического лечения ЭБВИ у детей и взрослых.

Представленные исследования, касающиеся лекарственной терапии EBV, особенно в детском возрасте, противовирусными веществами природного происхождения, имеющими минимальное отрицательное влияние на компенсаторные процессы организма имеют большое значение для клинической практики.

Таким образом, систематический обзор клинических исследований, проведенных в период с 2002 по 2014 годы, с участием 1347 пациентов (592 взрослых и 755 детей), подтверждает эффективность и высокий профиль безопасности применения противовирусных препаратов Протефлазид® и Флавозид® для лечения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр (в случаях моно- или смешанной инфекций) у детей и взрослых. Во всех включенных для анализа 16 клинических исследованиях установлена положительная динамика в течении заболевания.

Анализ доклинических и клинических результатов исследований дает основания рекомендовать Протефлазид® (капли) и Флавозид® (сироп) для широкого применения в клинической практике при лечении заболеваний, вызванных вирусами Эпштейна-Барр у детей и взрослых.

Литература

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N.Engl. J. Med.*, 2000(343). – P. 81.
2. Zhang X.N. et al. Immune evasion strategies of the human gamma-herpesviruses: implications for viral tumorigenesis. *J Med Virol.*, 2012(2). – P.72.
3. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Churchill Livingstone Inc., 1997. – P. 1821.
4. Young L.S. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer.*, 2004(10). – P. 757.
5. CDC: Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. (<http://www.cdc.gov/epstein-barr/about-ebv.html>).
6. Papesch M., Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, 2001(1). – P.3.
7. Bennett N.J., Domachowske J. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. Omaha, NE: eMedicine; 2006. [Accessed 2007 Mar 26]. Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic705.htm>.
8. Kimura H. et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infec Dis*, 2003(4). – P. 527.
9. Cohen J. I. et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts. *Ann Oncol.*, 2009(9). – P. 1472.
10. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Inf. J. Hematol*, 2000(71). – P. 108.
11. Kawaguchi H. et al. Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1993(92). – P. 44.

12. Glenda C. Faulkner et al. The infectious mononucleosis and outs of EBV infection. *Trends in Microbiology*, 2000(8). – P. 185.
13. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein-Barr virus infection of epithelial cells. *Microbiology*, 2006(19). – P. 7201.
14. Jabs W.J. et al. The primary and memory immune response to Epstein-Barr virus infection in vitro is characterized by a divergent production of IL-1beta/IL-6 and IL-10. *Scand J Immunol.*, 2000(52). – P. 304.
15. Guerreiro M. et al. Human peripheral blood and bone marrow EBV-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets. *Eur. J. Immun.*, 2010(15). - P. 1566.
16. Kimura H. et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.*, 2003(4). – P. 527.
17. Sugaya N. et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis.*, 2004(5). – P. 985.
18. Ahsan N. et al. Epstein-Barr Virus Transforming Protein LMP1 Plays a Critical Role in Virus. *Journal of Virology*, 2005(7). – P. 4415.
19. Kalla M. et al. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein-Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of, the viral genome. *PNAS*, 2010(107). – P. 850.
20. Bieging K.T. et al. Epstein-Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC model of lymphomagenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009(7). – P. 945.
21. Cohen J.I. et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*, 2011(22). – P.359.
22. Okano M. et al. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2007(3). – P. 403.
23. Meerbach A. et al. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication. *Antivir. Chem. Chemother.*, 1998(3). – P. 275.
24. Отчет о научно-исследовательской работе проведение дополнительных доклинических испытаний новых форм препарата Протефлазид® (Неофлазид). (Изучение специфического действия сиропной формы Протефлазида на вирусы Эпштейна–Барр и ВИЧ–инфекции). – К., 2003.
25. Старосила Д.Б. Властивості нових сполук з рослинних флавоноїдів та механізми їх антивірусної дії. Київ, 2014. – 24 с.
26. Рыбалко С.Л. Отчет об изучении механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции «Протефлазид». Киев, 2010.
27. Загордня С.Д. и соавт. Действие протефлазида на вирус Эпштейна-Барр. *Мікробіол жур.*, 2009(1) – С. 57.
28. Крамарев С.А., Выговская О.В., Тарадий Н.Н. Состояние апоптоза при острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка*. – 2013. - № 7 (50). – С. 151 – 156.
29. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ, 2001. – С. 371.
30. Матяш В.И. и соавт. Этиопатогенетическая терапия тяжелых форм герпетической инфекции. Харьков, 2002. – С. 28.
31. Нікіфорова Т.О. та співавт. Клініко імунологічна ефективність Протефлазиду у хворих на Епштейна–Барр вірусну інфекцію. Тернопіль, 2004. — С. 158.
32. Глей А.І. Протефлазид® у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна–Барр. *Суч. інфекції*, 2005(3-4). — С. 121.
33. Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. – К., 2008.

34. Усачова О.В. та співавт. Досвід використання препарату Протефлазид при інфекційному мононуклеозі у дітей. Репродук. здор. женщ., 2005(4). – С. 192.
35. Панасюк О.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протефлазиду та ультрафіолетового опромінення крові. К., 2007.
36. Харченко Ю.П., Шаповалова Г.А. Застосування препарату Флавозид при інфекційному мононуклеозі у дітей. Совр. педиатрия, 2007(4). – С. 115.
37. Крамарев С.О., Виговська О.В. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування. Совр. педиатрия, 2008(19). – С. 103.
38. Крамарев С.О. та співавт. Використання препарату «Флавозид» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей. Совр педиатрия, 2008 (3) – С.111.
39. Чоп'як В.В. та співавт. Ефективність монотерапії препаратом протефлазид при лікуванні хворих на хронічну EBV-вірусну інфекцію в стадії реактивації // Імунол. та алерг., 2008(1). – С. 193.
40. Крамарев С.А., Виговская О.В. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна-Барр вирусной инфекцией у детей. Совр. педиатрия, 2011(5). – С. 16.
41. Крамарев С.А., Виговская О.В. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями. Клін. імунол. алергол. інфектол., 2012(4). – С. 18.
42. Крамарев С.А. и соавт. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей. Совр. педиатрия, 2014(3). — С. 18.
43. Билецкая Г.А. и соавт. Можливі шляхи корекції терапії інфекційного мононуклеозу в дітей. Тернопіль, 2011.
44. Борисова Т.П., Толченникова Е.Н. Оценка эффективности противовирусной и иммунотропной терапии у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Здоровье ребенка, 2013(46). – С. 6.
45. Борисова Т.П., Толченникова Е.Н. Хронический гломерулонефрит (гематурическая форма) и сопутствующая хроническая Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: особенности течения и терапии. Архів клін. експ. медицини, 2014(1). – С. 45.
46. Чернышева О.Е. и соавт. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояние их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Врачебная практика, 2007(1). – С. 24.