

Академія медичних наук України
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського

Панасюк Олена Леонідівна

**ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРОТЕФЛАЗИДУ**

14.01.13 — інфекційні хвороби

Київ — 2007

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ	9
1.2. Основні принципи лікування хворих на герпесвірусні інфекції	9
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1. Характеристика обстежених хворих	19
2.2. Характеристика досліджуваного препарату і методів лікування.....	27
2.3. Дизайн дослідження	28
2.3.1. Критерії включення і виключення пацієнтів	28
2.3.2. Принципи і алгоритм розподілу пацієнтів у групи.....	28
2.3.3. Оцінка ефективності терапії.....	30
2.4. Методи дослідження	31
2.4.1. Клінічний метод.....	31
2.4.2. Спеціальні методи дослідження.....	35
2.4.3. Статистичний метод	37
РОЗДІЛ 3 ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОТЕФЛАЗИДУ	39
3.1. Клінічна ефективність протекфлазиду	39
3.2. Небажані явища терапії протекфлазидом	47
3.3. Інтерферогенна й імуномодуляторна активність протекфлазиду у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією.....	48
3.3.1. Імуномодуляторна активність протекфлазиду	48
3.3.2. Інтерферогенні властивості протекфлазиду	53
РОЗДІЛ 4 ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	56
4.1. Протирецидивна ефективність протекфлазиду	56
ВИСНОВКИ.....	62
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	64
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	66

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

NK (CD16)	— натуральні кілери
NSE	— нейроспецифічна енолаза
АЕ	— арахноенцефаліт
АНПП	— ациклічні нуклеозидні противірусні препарати
АТ	— антитіло
АЦ	— ацикловир
ВВЗ (VZV)	— вірус варіцела-зостер
ВВС	— вірус везикулярного стоматиту
ВГЧ-6 (HHV6)	— вірус герпесу 6 типу
ВГЧ-7 (HHV7)	— вірус герпесу 7 типу
ВГЧ-8 (HHV8)	— вірус герпесу 8 типу
ВЕБ (EBV)	— вірус Епштейна-Барр
ВІЛ	— вірус імунодефіциту людини
ВК (UQ)	— верхній кuartиль
ВПГ-1 (HSV1)	— вірус герпесу 1 типу
ВПГ-2 HSV2	— вірус герпесу 2 типу
ГВ	— герпесвіруси
ГВІ	— герпесвірусні інфекції
ГГ	— генітальний герпес
ГЕ	— герпетичний енцефаліт
ГЕБ	— гематоенцефалітний бар'єр
ГІ	— герпетична інфекція
ГЦ	— ганцикловир
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	— електрокардіографія
ЕМПР	— енцефаломієлополірадикулоневрит
ЗБМ	— загальний білок мієліну
ІФ	— інтерферон
ІФА	— імуноферментний аналіз

КТ	— комп'ютерна томографія
МГ	— молекулярна гібридизація
Ме	— медіана
МЕ	— менінгоенцефаліт
МРТ	— магніто-резонансна томографія
МФА	— метод флюоресцентних антитіл
НК (LQ)	— нижній кuartиль
НС	— нервова система
НСТ-тест	— тест з нітросинім тетразолієм
НЯ	— небажані явища
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	— протеплазид
РЕМ	— розсіяний енцефаломієліт
РІМФ	— реакція імунофлюоресценції
СД16 (CD16)	— натуральні кілери
СД20 (CD20)	— В-лімфоцити
СД3 (CD3)	— Т-лімфоцити
СД4 (CD4)	— Т-лімфоцити хелпери
СД8 (CD8)	— Т-лімфоцити цитотоксичні/супресори
ССС	— серцево-судинна система
УЗД	— ультразвукове дослідження
УЗДГ	— ультразвукова доплерографія
ЦК	— імунні комплекси, що циркулюють
ЦМ	— цитотоксичність моноклеарів
ЦМВ (CMV)	— цитомегаловірус
ЦМВІ	— цитомегаловірусна інфекція
ЦНС	— центральна нервова система
ЦПД	— цитопатична дія
ЧН	— черепні нерви

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній інфектології герпесвірусні інфекції (ГВІ) посідають одне з провідних місць як за різноманітністю клінічних форм, так і за складністю діагностики і лікування. З понад 100 відомих нині типів герпесвірусів (ГВ) для людини патогенними є 8 типів: HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV HHV6, HHV7, HHV8 [44].

За даними ВООЗ від 65 до 90% населення Землі інфіковано одним або кількома типами ГВ, а від герпесвірусних хвороб з рецидивами потерпають в різних країнах від 2 до 12% людей [6, 52, 135]. Інфікованість і захворюваність на ГВІ щороку зростають [114]. Подібна несприятлива тенденція помічена і в Україні [60, 79, 81, 115, 151]. Найважливішими причинами такої невтішної динаміки можна вважати збільшення в структурі населення кількості осіб з імунологічними порушеннями, осіб літнього віку, зростання числа хронічних захворювань, несприятливу дію на людську популяцію низки екологічних чинників, а також появу ацикловірстійких форм, мутантів ГВ [141].

Для всіх типів ГВ характерною є здатність до тривалої персистенції в організмі людини з можливістю розвитку захворювання навіть після багаторічного латентного періоду [132]. Універсальний пантропізм ГВ зумовлює значний поліморфізм клінічних проявів, складність патогенезу і здатність уражати практично всі органи людини [44]. На цьому тлі ГВ ураження НС належить до найбільш складної патології [30, 55, 79, 200, 210, 214]. Важкий перебіг, розмаїття неврологічних форм (енцефаліт, менінгіт, мієліт, невроксит), висока вірогідність летального результату (до 80%), інвалідизації хворих (50%), ураження осіб молодого і середнього віку, дозволяють вважати проблему герпесвірусної нейроінфекції не тільки медичною, а й соціальною [30, 55, 79, 83, 200, 214]. Прогноз і результат перебігу недуги багато в чому залежать від своєчасного встановлення діагнозу і призначення противірусної терапії.

Незважаючи на розмаїття хімічних противірусних препаратів, питання терапії ГВІ як і раніше залишається відкритим: немає єдиного препарату або схеми лікування, яка дозволяє досягти надійних результатів, уникнути ускладнень і

рецидивів захворювання [81, 97, 134]. Проблему терапії ускладнює поява резистентних штамів ГВ до АНПП і недостатня ефективність традиційної схеми лікування для хронічних форм ГВІ з рецидивами, особливо для CMV- і EBV-інфекцій [144, 153, 205].

У зв'язку з цим, зараз і далі тривають дослідження комплексного використання противірусних і імунобіологічних (інтерферонів, інтерферогенів, імуноглобулінів і імуномодуляторів) препаратів, але кожна схема терапії має свої переваги і недоліки (токсичність, алергізація організму і висока вартість лікування).

У даному аспекті, на нашу думку, перспективним варіантом лікування, доступним для багатьох хворих, може стати терапія із застосуванням препарату «Протефлазид».

Протефлазид — вітчизняний противірусний препарат рослинного походження, містить в своєму складі флавоноїди, які володіють противірусною дією (в результаті блокування вірус-специфічних ферментів — тимідинкінази, ДНК-полімерази ГВ), інтерферогенною (відносно α - й γ -ІФ) і апоптозомодуляторною активністю [106, 109].

У зв'язку з цим, ми вважаємо, що раціонально провести поглиблене вивчення терапевтичної ефективності протефлазиду у лікуванні пацієнтів з ГВІ і розробити ефективні схеми моно- і комплексного лікування, які можуть сприяти підвищенню якості лікування, зниженню частоти залишкових явищ, рецидивів захворювання і вартості лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках НДР Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України «Вивчення патогенетичних механізмів і шляхів фармакологічної корекції уражень центральної і периферичної нервової системи герпесвірусної етіології» (номер держреєстрації — 015U000016) у відділеннях інтенсивної терапії, детоксикації і нейроінфекції.

Мета дослідження: Створити схему етіопатогенетичної терапії ГВІ (типів I, IV, V і їх асоціацій) на основі застосування протефлазиду.

Завдання дослідження:

1. Дослідити терапевтичну, імуномодуляторну, інтерфероногенну ефективність протезлазиду у пацієнтів з ГВІ.
2. Створити моно- і комплексні методи етіопатогенетичної терапії для різних клінічних форм ГВІ.

Об'єкт дослідження: пацієнти з ГВІ; біологічні субстрати (кров, сироватка крові, СМР).

Предмет дослідження: етіологія, патогенез, клінічні прояви ГВІ; клінічна і імунологічна ефективність моно- і комплексної етіопатогенетичної терапії ГВІ ПТ з використанням УФОК.

Методи дослідження: загальні клінічні і лабораторні; спеціальні імунологічні, імунобіологічні (ІФА); молекулярно-біологічні (ПЛР); визначення рівня α -, γ -ІФ в динаміці; інструментальні методи (МРТ головного і спинного мозку); статистичні.

Наукова новизна результатів дослідження.

Вперше вивчений вплив ПТ на клінічний перебіг, імунологічну реактивність і динаміку індукції інтерферону у пацієнтів з ГВІ. Доведено, що ПТ зменшує токсичність і підвищує ефективність противірусної терапії. Встановлено взаємозв'язок динаміки інтерфероноконверсії з термінами позитивної клінічної динаміки.

Розроблені показання і схеми прийому ПТ з протирецидивною метою. Доведено, що тривале застосування ПТ в період реконвалесценції безпечно і знижує в 1,9 раза частоту вірус «+» і в 1,3 раза — вірус «-» рецидивів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований двоетапний курс лікування пацієнтів з ГВІ (основний і протирецидивний) з диференційованим підходом до вибору схеми етіопатогенетичної терапії і обґрунтована необхідність диспансерного спостереження за тими, хто перехворів.

Розроблені показання для призначення ПТ в монотерапії, в поєднанні з АНПП. Доведена можливість зниження дози АНПП на 20% за рахунок комплексної етіопатогенетичної дії ПТ.

Впровадження результатів досліджень. Результати роботи були впроваджені в лікувально-діагностичний процес у відділеннях інтенсивної терапії, детоксикації і нейроінфекції ІЕІХ ім. Л. В. Громашевського АМН України. За

матеріалами дисертації Український центр наукової інформації і патентно-ліцензійної роботи МОЗ України видав інформаційний лист «Методика використання препарату «Протефлазид» в лікуванні хворих з герпесвірусною інфекцією» (№42-2004).

Особистий внесок автора. Автор самостійно проводила планування дослідження, інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури. Встановила мету і завдання дослідження. Особисто проводила клінічний підбір пацієнтів, динамічне спостереження і лікування хворих на ГВІ, збирала біологічний матеріал для клінічних, імунологічних і вірусологічних досліджень. Самостійно провела статистичну обробку матеріалу, аналіз і узагальнення отриманих результатів.

Апробація результатів роботи. Матеріали роботи викладені і обговорені на науково-практичній конференції «Актуальні питання інфектології» (м. Київ, 2003), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми госпітальної медицини» (м. Севастополь, 2004), засіданні Київського міського і обласного товариств інфекціоністів (м. Київ, 2004), науково-практичній конференції, присвяченій 250-річчю головного військового клінічного госпіталю (м. Київ, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 робіт, 5 з них — статті в журналах, рекомендованих ВАК України для публікації матеріалів дисертаційних досліджень, методичні рекомендації, 6 нововведень.

Об'єм і структура звіту. Звіт викладений на 89 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури (235 джерел, 85 з них — зарубіжні).

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ

ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

ГВІ — це група інфекційних захворювань, викликаних структурно однорідною групою вірусів, що належать до сімейства Herpesviridae [18]. Дане сімейство включає понад 100 представників, з яких для людини найбільш патогенними є ВПГ 1 і 2 типу, вірус варицела-зостер (ВВЗ), ЦМВ, ВЕБ, вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЧ-6), вірус герпесу людини 7-го типу (ВГЧ-7), вірус герпесу людини 8-го типу (ВГЧ-8) [6, 44, 135].

За даними численних досліджень встановлено, що від 65 до 90% населення земної кулі інфіковано одним або кількома типами ГВ [114, 137]. У 30–50% хворих на герпес протягом перших 2–3 років виникають рецидиви захворювання, а від хронічного перебігу недуги з рецидивами страждають в різних країнах від 2 до 12% людей [7, 18, 44, 134]. У США щороку реєструються 98 млн. випадків лабіального герпесу, 9 млн. — генітального герпесу з рецидивами, понад 5000 герпетичного енцефаліту і майже 50000 офтальмогерпесу [135, 148, 190, 200, 214]. ГВІ посідають друге місце (16%) після грипу (36%), як причина смерті від вірусних інфекцій [6, 54, 67, 79, 114]. За даними глобального огляду ГВ досліджень, інфікованість і захворюваність щороку зростають [35, 67, 79, 114]. До найважливіших причин такої несприятливої динаміки належать зростання в структурі населення кількості осіб з імунологічними порушеннями, хронічними захворюваннями, несприятлива дія на людство урбанізації, низки екологічних чинників, поява ацикловірстійких форм, мутантів ГВ. [144, 153, 205, 219].

1.2. Основні принципи лікування хворих на герпесвірусні інфекції

Терапія ГВІ належить до однієї з найбільш складних і багатокомпонентних в інфектології і фармакології [60, 134, 140, 219]. Це пов'язано з тим, що нині не існує єдиного препарату і схеми лікування, які були б досить ефективними проти всіх вірусів даного сімейства, дозволяли б досягти надійних результатів терапії, уникнути ускладнень і рецидивів.

За даними зарубіжних дослідників [162, 168, 219], кількість потенційних пацієнтів, що потребують профілактики і лікування ГВІ, в розвинених країнах світу становить 5–8%, а в слаборозвинених — до 15% від загальної кількості населення [67, 97, 134, 168]. На цей час показаннями до терапії герпесвірусних захворювань вважаються [97, 134]: 1) вірогідність активації присутніх в організмі людини латентних герпесвірусів (ВІЛ-інфіковані, хворі після трансплантації органів, онкохворі, цукровий діабет) [218]; 2) гостре або рецидивне ГВ захворювання, вірогідність інфікування вагітної, плоду, ураження нервової системи і внутрішніх органів [39, 124, 157]. У цих випадках можливо призначення препаратів, як з лікувальною, так і з профілактичною метою, навіть у тих випадках, коли немає прямого лабораторного підтвердження реактивації вірусів, але є загроза життю хворого або діагноз встановлений клінічно.

У терапії ГВІ застосовують 4 групи антивірусних препаратів: 1) хіміопрепарати; 2) ІФ; 3) індуктори ІФ; 4) імуномодулятори [67, 97, 134].

Хіміопрепарати нині належать до найбільш вивчених і широко вживаних препаратів в лікуванні ГВІ [97, 162, 179, 219]. Впровадження хімічних противірусних препаратів дозволило зменшити летальність ГВ уражень нервової системи з 80–100% до 50%, а у випадках комплексної терапії до 2–5% [60, 97, 191, 195]. Сучасні противірусні хіміопрепарати, з урахуванням патогенезу ГВІ, на думку деяких авторів [134], повинні мати одночасно важко сумісні властивості: 1) високу біодоступність; 2) специфічність противірусної дії; 3) відсутність канцерогенності; 4) здатність взаємодіяти тільки з внутріклітинними включеннями-мішенями (віріонами) і не ушкоджувати здорові клітини організму; мати дозозалежний ефект; 5) добре виводитися з організму і не мати загальнотоксичних властивостей. Але для практики найважливішими серед цих властивостей є противірусна вибірковість дії препарату і відсутність або мінімальна токсичність [201]. За хімічною структурою всі противірусні препарати розподілені на кілька груп: ациклічні аналоги нуклеозидів (а-, вал-, ган-, фам-, пенцикловір), аналоги піримідинових нуклеозидів (йодоксиридин, трифлуоромідин, бривудин, соривудин), ациклічні фосфонати нуклеозидів (цидофовір, адефовір), карбоциклічні аналоги нуклеозидів (лобукавір), аналоги

пірофосфату (фоскарнет) [97, 162, 179, 215]. В Україні зареєстровані і дозволені до клінічного застосування тільки ацикловір, валцикловір, ганцикловір і йодоксиуридин у вигляді очних крапель [97].

Мішенню дії АЦ, як і інших протівірусних препаратів, є ферменти вірусів, що призводить до переривання процесу їх розмноження [97, 134, 162, 195, 215]. Їхня протівірусна активність у порядку зменшення така: ВПГ1, ВПГ2, ВВЗ, ВЕБ, ВГЧ6, ВГЧ7, ВГЧ8, ЦМВ і складає для ВПГ-інфекцій 75–90%, ВВЗ-інфекцій — 60–80%, ЦМВ — 30–70% [91, 126]. У літературі наведено дані про можливість проведення тривалої супресивної терапії АЦ (6–12 місяців) у пацієнтів з частими рецидивами або у хворих на тлі імунодефіцитного стану. Але ці дані викликають сумнів, оскільки АЦ має низьку біодоступність (15–20%) за умови орального застосування. Достатні концентрації АЦ в крові і СМР створюються лише за умови внутрішньовенного введення, а тривалі, безсистемні курси застосування препарату, переважно з внутрішньовенним введенням препарату, можуть призвести до формування резистентних штамів ГВ (від 4,7% до 25% випадків) [38, 67, 97, 189]. Особливо часто ацикловір стійкі штами зустрічаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [38, 189].

Деякі дослідники [222] спостерігали розвиток рецидивів після відміни АЦ й інших хімічних протівірусних препаратів. Швидке зниження концентрації препарату в крові може викликати реактивацію вірусів в період до 10 днів після відміни препарату [222]. Особливу проблему такі ранні рецидиви являють для пацієнтів з ГВ нейроінфекцією, оскільки кожна наступна реактивація вірусів призводить до погіршення стану і наростанню невідворотних морфологічних змін в тканинах головного мозку. Однак, незважаючи на недоліки у фармакокінетиці, АЦ як і раніше вважається золотим стандартом протівірусної терапії [61, 62, 97, 126, 162, 196, 219].

Валцикловір є L-валініновий ефір АЦ і має вищу біодоступність (70–80%), що дозволяє скоротити кратність прийому з 5 до 1–2 разів на добу. Встановлено, що за клінічною ефективністю лікування гострих і профілактики ГВІ, що рецидивують, даний препарат на 25–40% переважає АЦ [97]. На цей час це основний хімічний

протівірусний препарат, який широко використовується як для лікування під час гострого періоду, так і для проведення пролонгованої супресивної терапії [81, 184]. Так, за даними Пейтіл Р. (1999) одноразовий прийом препарату в добовій дозі 500 міліграм тривалим курсом протягом 16–48 тижнів давав значний супресивний ефект, запобігаючи або затримуючи 69–85% рецидивів ГГ. Але широке застосування даного препарату обмежує його висока вартість і можливість розвитку токсичних гепатитів і нефриту від тривалого застосування.

Ганцикловір — ациклічний нуклеозид, синтетичний аналог гуаніну, який також ефективно пригнічує реплікацію ГВ [134]. ГЦ ефективніший проти ЦМВ, у якого відсутній ген тимідинкінази, проте, незважаючи на широкий спектр чутливих до нього вірусів, даний препарат має високу гемо- і гепатотоксичність, що обмежує його застосування [91, 97]. Це зумовлено тим, що ГЦ, на відміну від АЦ, є оптимальним субстратом для клітинної тимідинкінази і фосфорилується ними. Завдяки цьому він включається в пул фосфорильованих нуклеозидів в неінфікованих клітинах. Особливо інтенсивно цей процес здійснюється в клітинах, що швидко діляться, наприклад в клітинах кісткового мозку. З цим пов'язана його гемотоксичність. Експериментальні дослідження показали, що ГЦ може викликати також хромосомні мутації в клітинах ссавців і пригнічувати сперматогенез у чоловіків і репродуктивну функцію у жінок. У зв'язку з цим під час лікування і протягом 90 днів після його закінчення пацієнтам рекомендується користуватися контрацептивними засобами. Препарат також без життєвих показань не рекомендується вводити новонародженим, дітям до 2-років, хлопчикам до 9 років і вагітним жінкам [81, 97].

Ще до однієї проблеми застосування даного препарату належить розвиток стійкості ЦМВ до ГЦ (до 38% у хворих з ВІЛ-інфекцією) [38]. Для попередження резистентності рекомендується комбіноване застосування протівірусних препаратів з різним механізмом дії (фоскарнет, цидофовір, відарабін), але в результаті такої терапії істотно зростає їх токсичність.

Відарабін (Ара А), фоскарнет, цидофовір, адефовір, трифлюридин, соривудин, бривудин — препарати, не зареєстровані на Україні. За кордоном дана група

препаратів застосовується, в основному, тільки в терапії захворювань, викликаних АЦ-резистентними штамми, оскільки ширше призначення обмежує їх висока токсичність [91, 177, 189].

Отже, незважаючи на значні відкриття у області протівірусної терапії і достатнє розмаїття етіотропних препаратів, лікування хронічних форм ГВІ з рецидивами нині складна проблема, оскільки монотерапія ГВІ хімічними протівірусними препаратами не дає стійкого терапевтичного ефекту. На підставі цього і результатів вивчення патогенезу ГВІ, дослідники з різних країн дійшли думки про необхідність комплексного застосування антигерпетичних препаратів і імунобіологічних засобів (інтерферонів, індукторів ІФ, імуномодуляторів і імуноглобулінів) [80, 81].

Імунотерапія, так само як і інтерферонотерапія в даний час, є основними напрямками патогенетичного підходу до лікування ГВІ [81]. У інтерферонотерапії ГВІ використовують ІФ і їх індуктори.

Серед ІФ в терапії ГВІ зараз використовуються переважно ІФ, створені генною інженерією, різні субтипи α -2-ІФ (Інtron-А, роферон, бєрофор, егіферон, ферон, реаферон, реальдирон) [81, 96]. Незважаючи на патогенетичну обґрунтованість застосування ІФ, дана терапія не позбавлена побічних ефектів і негативних наслідків системного характеру. Так, за даними деяких авторів [81, 96, 145], небажані ефекти при терапії ІФ спостерігаються приблизно в 90% випадків. Найчастіше це грипоподібний синдром (75–90%), цитолітичний криз з підвищенням рівня трансаміназ в 5–20 разів (10–45%), явища внутрішньопечінкового холестазу (12–15%), диспептичні розлади (14–18%), тромбоцито- і лейкопенія (9–17%). ІФ здатні також підсилювати явища астєнічного синдрому, викликати судоми, запаморочення, парестезії, порушувати пізнавальні функції (33%), посилювати депресивний синдром аж до суїцидальних спроб [96, 145]. Окрім цього, ІФ не рекомендують призначати пацієнтам з важким ураженням нервової системи і з активними аутоімунними процесами, що обмежує їх застосування у пацієнтів з нейроінфекцією, особливо для хронічного перебігу з рецидивами. Серйозною проблемою інтерферонотерапії є також неоднакова чутливість ГВ до дії ІФ [97].

Високо чутливими є ВПГ1 і ВПГ2. Питання про чутливість ЦМВ, ВЕБ, ВГЧ6, ВГЧ7, ВГЧ8 до ІФ відкрите, оскільки відсутні чіткі експериментальні дані і підтвердження випадків їх клінічної ефективності [97].

Велике значення в комплексній терапії має застосування індукторів інтерферону і імуномодуляторів [68, 73, 77, 113, 119, 144], оскільки індуктори ендогенного ІФ мають ряд переваг перед рекомбінантними ІФ: 1) активні відносно широкого спектру ДНК- і РНК-вірусів; 2) не мають антигенності; 3) не викликають гіперінтерферонемії; 4) індукують синтез α - і γ -ІФ; 5) продукція ІФ контролюється організмом. Індуктори ІФ рекомендовано застосовувати як в гострий період, в комплексній терапії з противірусними препаратами, так у вигляді монотерапії в міжрецидивний період.

Група імуномодуляторів, так само, як і індукторів ІФ, достатньо велика. Механізм дії імуномодуляторів, в більшості випадків пов'язаний з їх здатністю впливати на активність внутріклітинних АМФ/ЦАМФ. Встановлено також, що ці препарати, беручи участь практично в усіх імунних реакціях, можуть збільшувати утворення антитіл, стимулювати фагоцитоз, підсилювати цитотоксичну активність лімфоцитів, пригнічувати гіперчутливість сповільненого типу, впливати на процеси реалізації імунологічної пам'яті [77, 144]. Крім імуномодуляторної дії, низка препаратів має здатністю включати систему інтерферону, що дозволяє розглядати їх і як індуктори ІФ [73, 144]. У терапії ГВІ найчастіше застосовуються циклоферон, неовір, аміксин, амізон, поліоксидоній, імунофан, ларифан, полудан, галавіт, ербісол [73, 77, 119, 144].

Не зважаючи на широке впровадження в практику індукторів ІФ і імуномодуляторів, дотепер ведуться суперечки про доцільність їх застосування для лікування ГВІ. Так, деякі автори [134] вважають, що механізм дії імуномодуляторів неспецифічний і до кінця не вивчений, не визначені також оптимальні показання за часом застосування і за тривалістю використання імуномодуляторів на різних фазах інфекційного процесу. Отже, дане питання, як і раніше, є недостатньо вивченим і вимагає наукового уточнення.

Особливе місце серед апробованих протигерпетичних засобів посідає протигерпетична вакцина, доцільність призначення якої останнім часом викликає значні суперечки. Під час вивчення механізму дії даної вакцини [90, 187] було встановлено, що вакцинація стимулює клітинну ланку імунітету без істотного впливу на гуморальний імунітет. Показами для вакцинації були часті рецидиви герпесу очей, шкіри, слизових оболонок [7, 90, 187]. За даними авторів, така лікувальна тактика забезпечує виражений імуностимуляторний ефект і дозволяє уникнути ускладнень. Проте, незважаючи на вказану терапевтичну ефективність, в науковому світі, як і у випадку з імуномодуляторною терапією [134], виникли суперечки про доцільність вакцинотерапії. Підставою для цього були недостатні властивості вакцини і можливість розвитку аутоімунної реакції. На думку групи вчених [134], усі досі створені вакцини здатні стимулювати продукцію антитіл, але не здатні стимулювати продукцію й активність найважливіших для протигерпетичного імунітету клітин-кілерів. Крім того, опубліковані дані про те, що протигерпетична вакциноterapia призводить до надстимуляції антитілогенезу, наслідком чого є розвиток у вакцинованих хворих системних аутоімунних захворювань, частіше всього демієлінізаційних захворювань ЦНС [134]. У США застосовується тільки жива атенуйована вакцина проти ВВЗ, що має 7–90% ефективності [226], кілька експериментальних вакцин проти ЦМВ, ВЕВ перебувають на стадії розробки [187].

У лікуванні ГВІ застосовуються також імуноглобуліни людини нормальні, неспецифічні полівалентні і специфічні. Останніми роками перевагу для проведення пасивної імунізації віддають специфічним імуноглобулінам. Цьому сприяла поява на фармакологічному ринку України серії імунобіологічних препаратів проти HSV, CMV, EBV [81, 140]. Всі імуноглобуліни раціонально використовувати на ранніх етапах для гострих форм або рецидивів ГВІ, особливо для ураженні ЦНС, або з метою профілактики інфекції [60, 81]. Таке використання імуноглобулінів, дає, на думку деяких авторів [60, 61, 140], виражений клінічний ефект: полегшує перебіг і скорочує тривалість захворювання, запобігає розвитку небажаних побічних ефектів і симптомів.

Вище викладений короткий огляд відображає, з одного боку, різноманітність препаратів і достатнє вивчення проблеми фармакотерапії ГВІ, а з другого — відсутність єдиних схем лікування, які б гарантували запобігання повторних рецидивів ГВІ. У зв'язку з цим вдосконалення схем лікування продовжується [171, 196, 198, 199, 230, 231].

Як було зазначено раніше, зараз застосовуються комплексні схеми терапії ГВІ, які включають кілька препаратів з різним механізмом дії. Але у ряді випадків навіть комплексна терапія виявляється малоефективною, окрім цього виникають складнощі у фармакологічному поєднанні і в послідовності застосування препаратів.

Вирішенням даних проблем може стати препарат «Протефлазид» («Екофарм», Україна), який одночасно має противірусний, інтерферогенний і імуномодуляторний ефект [5, 106]. ПТ — це рідкий спиртовий екстракт з диких злакових рослин *Deshampsia Caespitosa* L. і *Calamagrotis Epigeios* L., основними біологічно активними речовинами якого є флавоноїди. Одна крапля препарату містить 2–5 мкг флавоноїдних глікозидів. Препарат має противірусну дію в результаті пригнічення вірус-специфічних ферментів тимідинкінази і ДНК-полімерази у вірус-інфікованих клітинах, що призводить до зниження здатності або повного блокування реплікації вірусних білків [5, 106, 109].

За даними доклінічних і клінічних досліджень ПТ має широкий спектр противірусної дії щодо вірусів простого герпесу 1, 2, 4, 5, 6 і 8 типів, пікорнавірусів, паповавірусів, гепаднавірусів, риновірусів, реовірусів, параміксовірусів, аденовірусів [4, 24, 42, 89, 109]. Є публікації про клінічну ефективність ПТ в лікуванні хронічної хламідійної, мікоплазменої, грибкових інфекцій [21, 66, 111, 131]. ПТ індукує синтез ендогенних α - і γ -ІФ у високих титрах вже через 3 години після введення препарату, що дозволяє віднести його до групи інтерферогенних препаратів [5, 42, 89]. У експериментах і на практиці було відмічено, що препарат володіє низкою позитивних властивостей: апоптозомодуляторним; церебропротективним (нормалізує процеси збудження і гальмування в центральній НС, підвищує розумову і фізичну працездатність); антиоксидантним; детоксикаційним (інактивує алкоголь і його альдегіди, наркотичні і аміакмісткі

речовини) [85, 106, 131]. Препарат належить до мало небезпечних речовин, не має мутагенної і канцерогенної дії, що робить його безпечним для тривалого застосування, як у дітей, так і у дорослих [4, 85, 89, 110].

За умови використання per os ПТ частково всмоктується в шлунку, більшою мірою в кишечнику. Невелика кількість препарату піддається розпаду під час первинного проходження через печінку, але основна частина розподіляється по органах і тканинах, проникає в інфіковані вірусом клітини [106].

Отже, ПТ, на підставі вище викладених властивостей, може застосовуватися в терапії ГВІ як в гострий період, так і в період реконвалесценції з протирецидивною метою. У доступній нам літературі відсутні дані, що характеризують терапевтичну, імуномодуляторну, інтерферогенну і протирецидивну активність ПТ у пацієнтів з ГВІ, у зв'язку з чим подальше вивчення даних питань є доцільним.

Для успішного лікування хворих на ГВІ необхідно поєднувати специфічну етіотропну терапію з патогенетичною і симптоматичною терапіями. Під час проведення патогенетичної терапії ГВІ доцільно застосовувати не лише традиційні лікарські засоби (судинні, протизапальні, реокоректори), а й еферентні методи лікування (УФОК, плазмаферез, лазерне опромінювання крові), котрі здатні істотно потенціювати етіопатогенетичне лікування [22, 74, 88, 117, 146].

Результати проведеного аналізу літератури свідчать про те, що нині ГВІ є серйозною медико-соціальною проблемою. Це пов'язано із значною інфікованістю населення земної кулі ГВ (до 90–100%), зростанням захворюваності, складністю патогенезу і тяжкістю перебігу ГВІ. Клініко-неврологічні прояви ГВ ураження НС багатогранні, але в літературі частіше подається приклад гострих форм енцефаліту, менінгітів і практично немає даних про інші неврологічні варіанти, що спостерігаються як під час гострого, так і під час хронічного перебігу хвороби з рецидивами внаслідок моновірусної й асоційованої ГВІ. Недостатньо висвітленим, на нашу думку, є також питання імунологічних порушень під час різних клінічних варіантів ГВ нейроінфекції, не вирішені також питання контролю імунологічних показників в динаміці на тлі терапії. Але, очевидним є те, що для проведення ефективного

лікування в схеми терапії ГВІ необхідно включати препарати з імуномодуляторною, інтерфероногенною і реокоректорною дією. Терапія ГВІ, незважаючи на створення специфічних протівірусних препаратів, і досі актуальна як для інфекціоністів, так і для лікарів інших спеціалізацій. Це пов'язано з тим, що жодна зі схем терапії не гарантує повного звільнення організму від вірусів і не запобігає розвитку рецидивів і прогресуванню хвороби. Терапія ГВІ є дорогою, а у ряді випадків і токсичною, що істотно обмежує її широке застосування. У зв'язку з цим продовжується пошук нових препаратів і раціональних їх комбінацій, які б дозволяли підвищити ефективність, безпечність і доступність терапії ГВІ. У цьому аспекті перспективним варіантом лікування може стати включення до схем комплексної терапії ГВІ протівірусного препарату ПТ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених хворих

Об'єктом вивчення були пацієнти з ГВІ, що перебували на лікуванні в клініці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, відділеннях нейроінфекції, інтенсивної терапії і детоксикації. З 2002 по 2005 рр. обстежено 236 пацієнтів, зокрема чоловіків було 79, жінок — 157, віком від 18 до 66 років (середній вік становив $34,6 \pm 12,6$). У табл. 2.1 наведено розподіл пацієнтів за віком і статтю. Як видно з таблиці, у віковому аспекті переважали особи молодого віку — 104 (44,07%) і зрілого — 108 (43,22%).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Вік	Чоловіки		Жінки		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–19	18	22,78	17	10,83	35	14,83
20–29	21	26,58	48	30,57	69	29,24
30–39	14	17,72	42	26,75	56	23,73
40–49	11	13,92	35	22,29	46	19,49
50–59	14	17,72	7	4,46	21	8,90
60–69	1	1,27	8	5,10	9	3,81
Всього	79	33,47	157	66,53	236	100,00

Діагноз встановлювався на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження соматичного і неврологічного статусів пацієнтів, результатів вірусологічних (ПЛР, ІФА) і інструментальних методів дослідження (МРТ головного, спинного мозку, ЕЕГ, УЗДГ). Етіологічний чинник встановлювався шляхом виявлення маркерів реплікативної активності ГВ у крові й лікворі.

Клінічне формулювання діагнозу проводилося з урахуванням характеру ураження центральної і периферичної НС і етіологічного чинника, згідно з

класифікацією ГВ уражень НС [62]. На підставі поєднання інфекційного, загальномоозкового, лікворологічного, осередкових симптомів і даних МРТ головного мозку нами були виділені такі форми ГВ ураження НС: менінго-, арахноенцефаліт — у 150 (63,6±3,1)% хворих, розсіяний енцефаломієліт — у 43 (18,2±2,5)%, енцефаломієлополірадикулоневрит — у 43 (18,2±2,5)%. Серед пацієнтів з такими діагнозами як МЕ, АЕ і РЕМ в 2 рази більше було жінок, ніж чоловіків (72,6% і 74,4%, відповідно). Зворотня тенденція спостерігалася у пацієнтів з ЕМПР (62,8% були чоловіки). Середній вік пацієнтів з такими клінічними формами як АЕ і РЕМ був приблизно однаковий (32–36 років), на відміну від хворих з ЕМПР, середній вік яких був більший і складав 41,2±13,7 роки ($|r| > 0,22$; $p = 0,005$).

Ступінь тяжкості стану пацієнтів оцінювали за наступними критеріями [51]:

- вираженість неврологічної симптоматики (гемісферних і краніобазальних симптомів);
- рівень свідомості за шкалою Глазго;
- ступінь порушення вітальних функцій;
- вираженість соматичних порушень;
- характер і вираженість лабораторних змін.

До гострого перебігу належали випадки з тривалістю хвороби до 3 міс., до підгострого — від 3 до 6 міс., до хронічного — більше 6 міс. [141, 124]. Згідно з даними критеріями, у 131 (55,5±3,2)% пацієнтів спостерігався хронічний перебіг з рецидивами, у 76 (32,2±3,1)% — підгострий, у 29 (12,3±2,1)% — гострий. Тривалість хвороби (від моменту появи перших симптомів і до надходження хворих до стаціонару) варіювала від кількох днів до 20 років (в середньому 3,5 року). Тривалість хвороби до 1 року спостерігалася в 70 (29,7%) випадках, до 5 років — в 114 (48,3%), до 10 — в 43 (18,2%), до 15 років — в 7 (3,0%), понад 15 років — в 2 (0,8%) випадках. У переважній більшості (75,4±2,8)% пацієнтів захворювання проходило в середньотяжкій формі, у 58 (24,6±2,8)% — у тяжкій. Легкого перебігу нами зареєстровано не було.

У 136 (57,6±3,2)% пацієнтів результати одночасного тестування крові й СМР не співпадали ні за серологічним профілем, ні за типом етіопатогену. Так, ДНК ГВ методом ПЛР були виявлені у 55 (23,3±2,8)% пацієнтів (у 29 (12,3±2,1)% випадках —

в крові, в 26 (11,0±2,0)% — в СМР). Специфічні IgM методом ІФА були виявлені у 128 (54,2±3,3)% хворих (у 125 (53,0±3,3)% випадках в крові і в 3 (1,3±0,7)% — в СМР). Специфічні IgM і ДНК ГВ в крові визначалися на тлі високого рівня IgG, що свідчило про реактивацію ГВІ, яка персистувала. Підвищені титри (>1:20) специфічних IgG в СМР визначалися в 116 (49,2±3,3)% випадках, з них в 53-х (22,5±2,7)% — до кількох типів ГВ. Найчастіше (45,5±4,2)% у СМР виявлялися ознаки реплікативної активності HSV. Дещо рідше виявлялися маркери реплікації CMV (28,3±3,8)%, EBV (15,9±3,0)%, HHV6 (7,6±2,2)% і HHV8 (2,8±1,4), що узгоджується з даними інших авторів. Етіологічна структура ГВ нейроінфекцій представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

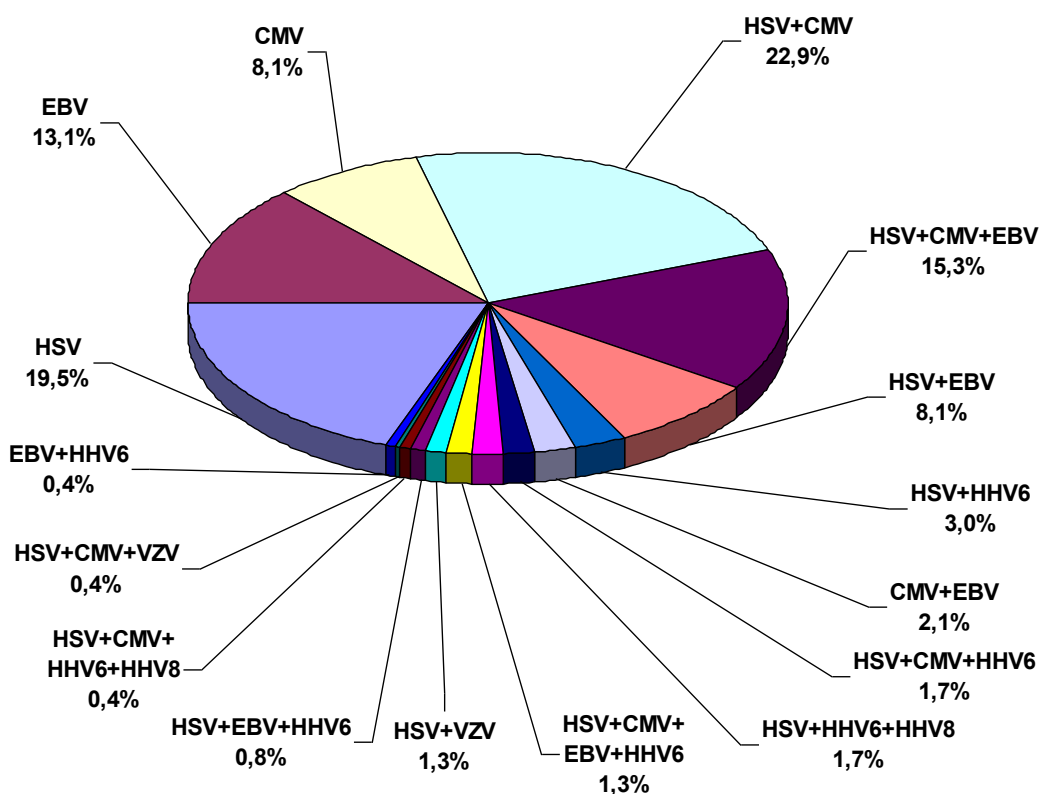
Етіологічна структура герпесвірусних уражень нервової системи

Тип вірусу/вірусів	Клінічна форма							
	ME, AE, n=150		PEM, n=43		EMIP, n=43		Всього, n=236	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV1/2	24	16,0	7	16,3	15	34,9	46	19,5
CMV	11	7,3	5	11,6	3	9,4	19	8,1
EBV	26	17,3	4	9,3	1	3,2	31	13,1
HSV1/2+CMV	40	26,7	5	11,6	9	20,9	54	22,9
HSV1/2+CMV+EBV	19	12,7	10	23,3	7	16,3	36	15,3
HSV1/2+EBV	16	10,7	2	4,7	1	2,3	19	8,1
HSV1/2+HHV6	5	3,3	2	4,7	—	—	7	3,0
CMV+EBV	2	1,3	—	—	3	7,0	5	1,7
HSV1/2+CMV+HHV6	1	0,7	3	7,0	—	—	4	1,7
HSV1/2+HHV6+HHV8	2	1,3	2	4,7	—	—	4	1,7
HSV1/2+CMV+EBV+HHV6	2	1,3	—	—	1	2,3	3	1,3
HSV1/2+VZV	1	0,7	1	2,3	1	2,3	3	1,3
HSV1/2+EBV+HHV6	1	0,7	—	—	1	2,3	2	0,8
HSV1/2+CMV+HHV6+HHV8	—	—	1	2,3	—	—	1	0,4
HSV1/2+CMV+VZV	—	—	—	—	1	2,3	1	0,4

EBV+HHV6	—	—	1	2,3	—	—	1	0,4
----------	---	---	---	-----	---	---	---	-----

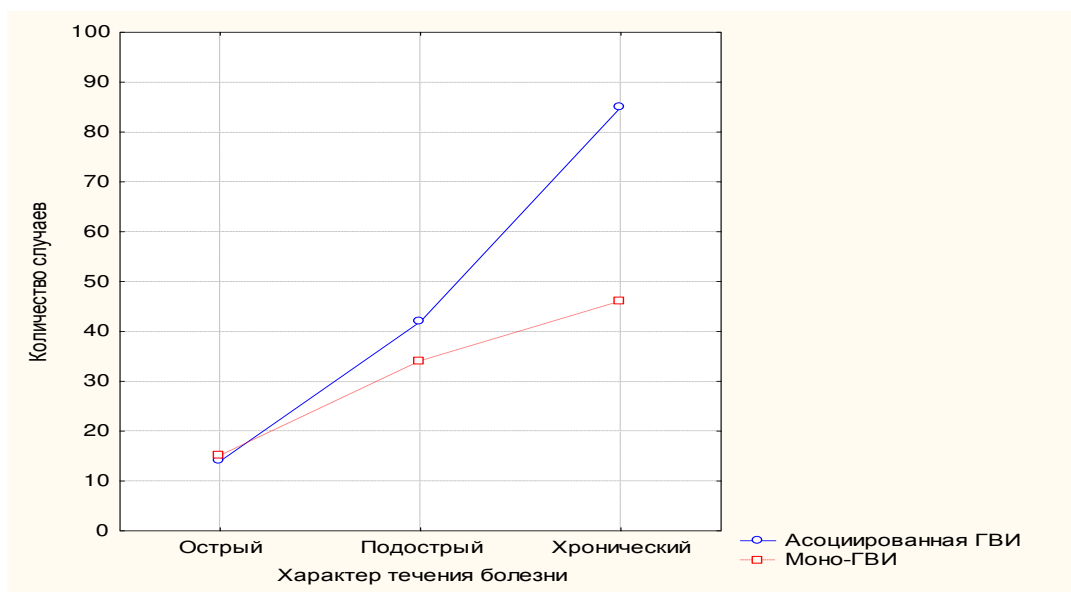
Як видно з таблиці, активна моно-ГВ інфекція була виявлена у 95 (40,3±3,2)% пацієнтів, в структурі якої найчастіше зустрічався HSV1/2 (19,5%), рідше — EBV(13,1%) і CMV(8,1%). У 141 (59,7%) хворого в одному і/або двох біологічних середовищах визначалися фрагменти ДНК і/або діагностичні титри специфічних антитіл класу IgM і IgG до кількох типів ГВ. На підставі чого у даної групи пацієнтів ми припустили наявність асоційованої ГВІ.

Всього нами було виділено 13 типів асоціацій, серед яких відмічене значне переважання трьох поєднань вірусів: HSV+CMV (22,9%), HSV+CMV+EBV (15,3%), HSV+EBV (8,1%). Разом з провідними типами ГВ (HSV, CMV, EBV) відмічене включення в асоціації маловивчених в клінічному і терапевтичному плані HHV6 (18 випадків) і HHV8 (5 випадків) типів ГВ див. мал. 2.1.



Мал. 2.1 Частота (%) виявлення різних типів герпесвірусів.

У пацієнтів з гострим початком захворювання з однаковою частотою зустрічаються випадки моногерпесвірусної ($51,7 \pm 9,4$)% і асоційованої ГВІ ($48,3 \pm 9,4$)%. У пацієнтів з підгострим перебігом частота виявлення асоційованої ГВІ дещо вища ($48,3 \pm 9,4$)%, порівняно з моновірусною ($44,7 \pm 5,7$)%. Значніша різниця даних показників у пацієнтів з хронічним перебігом захворювання, у яких частота виявлення асоційованої ГВІ в 2 рази вища ($64,9 \pm 4,2$)%, ніж моновірусної ($35,1 \pm 4,2$)% див. мал. 2.2.



Мал. 2.1. Частота виявлення моно- і асоційованої герпесвірусної інфекції залежно від характеру перебігу хвороби.

Не зважаючи на розмаїття клінічних проявів ГВІ, для кожного етіологічного типу існують свої патогномонічні неврологічні ознаки. Поєднання і вираженість даних неврологічних синдромів відображає ступінь і глибину ураження НС і визначає клінічну форму ГВІ. Під час обстеження пацієнтів було виявлено, що разом з симптомами ураження центральної і периферичної НС, також спостерігаються ознаки залучення до патологічного процесу внутрішніх органів. У патогенезі розвитку вісцеральної патології у пацієнтів з моновірусною інфекцією провідну роль грають EBV, CMV, з асоційованою ГВІ — поєднання HSV+CMV+EBV.

Основні неврологічні симптоми і синдроми, діагностовані у пацієнтів з ГВІ, представлені в табл. 2.3.

Основні неврологічні симптоми і синдроми у хворих з герпесвірусною інфекцією

Синдроми/симптоми		Менінго-, арахноенцефалі т, n=150		Розсіяний енцефаломієліт, n=43		Енцефаломієло полірадикулоне врит, n=43		Всього, n=236	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астенічний синдром		150	100	43	100	43	100	236	100
Загально мозкові симптоми	Головний біль	150	100	41	95,4	40	93,0	231	97,9
	Гиперакузія	30	20	4	9,3	4	9,3	38	16,1
	Світлобоязнь	30	20	4	9,3	4	9,3	38	16,1
Порушення свідомості	Оглушення	15	10	3	7,0	4	9,3	22	9,3
	Сопор	4	2,7	—	—	—	—	4	1,7
	Кома	2	1,3	—	—	—	—	2	0,8
Рухові порушення	Геміпарези	65	43,3	15	34,9	7	16,3	87	36,9
	Парапарези	8	5,3	5	11,6	15	34,9	28	11,9
	Тетрапарези	1	0,6	11	25,6	12	27,9	24	10,2
Чутливі порушення	Гіпестезія	29	19,3	16	37,2	20	46,5	65	27,5
	Гіперестезія	68	45,3	27	62,8	24	55,8	119	50,4
	Парестезія	127	84,7	37	86,0	39	90,7	203	86,0
Акінетико-ригідний синдром		—	—	2	4,7	2	4,7	2	0,8
Розлади мозочка		56	37,3	34	79,1	28	65,1	118	50,0

Продовження таблиці 3.3

Синдроми/симптоми		Менінго-, арахноенцефалі т, n=150		Розсіяний енцефаломієліт, n=43		Енцефаломієло полірадикуло- неврит, n=43		Всього, n=236	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Порушення функції черепних нервів (III–VII, IX, X, XII)		114	76,0	38	88,4	26	60,5	178	75,4
Епілептиподібний синдром	Фокальні судоми	9	6,0	8	18,6	1	2,3	18	7,6
	Генералізовані судоми	4	2,7	5	11,6	1	2,3	10	4,2
Бульварні розлади		3	2,0	6	14,0	8	18,6	17	7,6
Психопатологічний синдром		95	63,3	37	86,0	38	88,4	170	72,0
Порушення функції тазових органів		19	12,7	29	67,4	26	60,5	73	30,9
Когнітивні порушення		56	37,3	37	86,1	20	46,5	103	43,6
Кіркові розлади	Порушення мови	8	5,3	14	32,6	13	30,2	35	14,8
	Порушення письма	7	4,7	11	25,6	9	20,9	27	11,4
Лікворогіпертензійний синдром		93	62,0	28	65,1	17	39,5	138	58,5
Менінгеальний синдром		15	10,0	4	9,3	3	7,0	22	9,3
Вегетативні порушення		109	72,7	32	74,4	41	95,4	182	77,1
Нейроендокринний синдром		15	21,4	8	18,6	8	18,6	31	13,1

2.2. Характеристика досліджуваного препарату і методів лікування

Протефлазид — вітчизняний противірусний препарат (АТС J05 АХ), був затверджений наказом Міністерством охорони здоров'я України 14 лютого 2001 року №56. Реєстраційне свідоцтво №Р.02.01/02777 [106]. ПТ має противірусну імуномодуляторну, інтерфероногенну, церебропротекторну, антиоксидантну дії [109].

Під час первинного стаціонарного чи амбулаторного лікування ПТ призначався протягом 2 місяців в дозі — по 10 крапель тричі на день. Надалі, пацієнти з EBV, CMV інфекцією або асоційованою ГВІ, з тривалістю хвороби понад 3 роки, з важким або хронічним перебігом хвороби, що рецидивує (частота рецидивів більше 2-х разів на рік), продовжували приймати ПТ з протирецидивною метою безперервно протягом року (до 6 місяців по 10 крапель 3 рази на день, потім по 8 крапель 3 рази на добу — 3 місяці, надалі по 5 крапель 3 рази на день — 3 місяці). Протягом цього періоду вони перебували під диспансерним наглядом, з контролем вірусологічного і серологічного профілю, кожні 2–3 місяці. Пацієнти, у яких не було вище перерахованих ознак, приймали препарат з протирецидивною метою протягом 6 місяців (до 3 місяців по 10 крапель 3 рази на день, 1 місяць — по 8 крапель 3 рази на день і 2 місяці по 5 крапель 3 рази на день).

Після вживання препарату (для оцінки ефективності і контролю за всіма можливими небажаними явищами), всім пацієнтам проводився моніторинг соматичного, неврологічного статусів і динамічний контроль лабораторних показників. НЯ вважали будь-яку медичну подію у вигляді скарг, симптоматики, лабораторних відхилень або захворювань, що виникають або посилюються, порівняно з початковим станом, під час клінічного дослідження з досліджуваним лікарським засобом, незалежно від причинного зв'язку. НЯ вважалося наступне: 1) побічні лікарські реакції; 2) інші медичні події (відхилення лабораторних показників, травми); 3) реакції при передозуванні, неправильному використанні, відміні, токсичності або відсутності очікуваного фармакологічного ефекту.

2.3. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося на основі положень Гельсинської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації і правил якісної медичної практики (ICH GCP), добровільної участі, інформування пацієнтів про характер майбутнього дослідження.

2.3.1. Критерії включення і виключення пацієнтів

Включення пацієнтів до програми лікування і обстеження проводилося за спеціально розробленими критеріями відбору.

Критерії включення: 1) наявність патологічної неврологічної симптоматики, характерної для МЕ, АЕ, РЕМ, ЕМПР; 2) етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ГВ методами ПЛР і/чи ІФА в крові і/чи лікворі; 3) вік пацієнтів від 18 до 70 років; 4) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення: 1) наявність супутніх захворювань, що впливають на достовірну оцінку імунного статусу пацієнта (ВІЛ-інфекція, інсулінзалежний цукровий діабет, гематологічні захворювання, злоякісні новоутворення, ураження печінки, нирок у стадії декомпенсації); 2) застосування пацієнтами перед надходженням до стаціонару імуносупресивної терапії, інтерферонів, індукторів інтерферону, специфічних імуноглобулінів.

2.3.2. Принципи і алгоритм розподілу пацієнтів у групи

Для вирішення мети і завдань нами пацієнтів розподілили на відповідні групи: I група — 36 пацієнтів (етіопатогенетична терапія ґрунтувалася на застосуванні ПТ за спеціально розробленою схемою); II група порівняння — 77 пацієнтів (етіопатогенетична терапія базувалася на застосуванні АНПП). Набір пацієнтів до основних груп (I) і до групи порівняння (II) проводився паралельно за принципом блокової рандомізації. У виборі схеми терапії і призначенні АНПП в досліджуваній групі пацієнтів визначальними були наступні критерії: 1) виявлення методом ПЛР ДНК вірусів в СМР або крові; 2) гострий початок і важкий перебіг хвороби; 3) поширення і глибина ураження і швидкість наростання неврологічної симптоматики (ураження кіркових, підкіркових і совбурових структур, ураження периферичної нервової системи, яке прогресує); 4) наявність ускладнень, що загрожують життю, з

боку НС (набряк-набухання головного мозку, бульбарний, судомний, гідроцефальний синдроми); 5) наявність за даними МРТ множинних вогнищ демієлінізації або деструкції в головному або спинному мозку. Наявність першого критерію в поєднанні з будь-якими з 5-ти було абсолютним показанням для включення АНПП до схеми лікування.

На підставі даних критеріїв до схеми терапії пацієнтів II групи залежно від етіологічного чинника були включені АЦ або ГЦ. Пацієнтам II групи — АЦ вводили внутрішньовенно краплинно з розрахунку 20–25 мл/кг маси тіла пацієнта впродовж 10–14 днів, ГЦ (цимевен) — 10 мг/кг маси протягом 10–14 днів. Застосовувався також валтрекс з розрахунку 10–15 мг/кг маси пацієнта протягом 10–14 днів. Додатково пацієнтам II групи, в деяких випадках, також призначалася імуннозамінна (нормальний імуноглобулін людини, специфічні імуноглобуліни з підвищеним титром антитіл проти HSV, CMV, EBV) або інтерферозамінна терапія (препарати α^2 – інтерферону та їхніх індукторів).

Критеріями призначення терапії без використання АНПП і формування I групи пацієнтів були: 1) виявлення в біологічних середовищах тільки підвищених титрів специфічних антитіл класу IgM, IgG до ГВ; 2) легкий або середньотяжкий перебіг; 3) підгострий або хронічний перебіг, що рецидивує; 4) домінування в неврологічній клініці моносиндрому або стан без схильності до прогресування недуги; 5) відсутність загрозливих життю станів; 6) наявність важкої супутньої патології в стані субкомпенсації з боку печінки, нирок, лікарської хвороби, в анамнезі важких алергічних реакцій; 7) неефективність попередніх курсів противірусної терапії.

У всіх порівнюваних групах як патогенетично-симптоматична терапія застосовувалися судинні препарати (вінпоцетин, пентоксифілін, лізину есцинат), гормони (дексаметазон), нестероїдні протизапальні (диклофенак), протинабрякові (сірчанокисла магнезія, реосорбілакт), антиоксидантні і вітамінні препарати, амінокислоти (глутаргін, аскорбінова кислота, тіаміну бромід, піридоксину гідрохлорид, нікотинова кислота) в терапевтичних дозах.

Розподіл пацієнтів в досліджувані групи проводився за вище перерахованими критеріями включення і виключення і критеріями відбору. Групи за статевими (χ^2 Пірсона=0,86; МП χ^2 =0,86) і віковими (Медіанний тест=0,055) ознаками статистично не відрізнялися ($P>0,05$).

У зв'язку зі складністю етіологічної структури пацієнтів, групи статистично значущо ($P<0,05$) відрізнялися за частотою деяких вірусних асоціацій, що зустрічалися. Для подолання цього фактора нами було проведене укрупнення деяких етіологічних груп. До всіх груп входили пацієнти як з асоційованою, так і з моновірусною ГВІ. Практично з однаковою частотою в групах зустрічалися віруси з різною генетично детермінованою чутливістю до АНПП і з різними біологічними властивостями, що дозволяло на першому етапі аналізу розглядати групи як порівнянні за етіологічним чинником.

2.3.3. Оцінка ефективності терапії

Терапевтична ефективність схем лікування оцінювалася шляхом порівняльного аналізу динаміки регресії патологічних симптомів, частоти залишкових явищ, характеру зміни динаміки ДНК-негативації і сероконверсії антитіл, частоти виявлення і характеру НЯ в групах, динаміки гемостазіологічних і імунологічних показників і аналізу віддалених результатів терапії.

Для спрощенішого аналізу ефективності терапії нами була створена процентна система оцінки. Дана система ґрунтувалася на ступені зменшення вираженості патологічної неврологічної і соматичної симптоматики у пацієнтів після закінчення курсу терапії. Зникнення всіх патологічних симптомів ми оцінювали, як відмінний результат, зменшення патологічних симптомів на 75% — добрий результат, на 50% — задовільний, на 25% — незначний, а збереження всіх симптомів — відсутність терапевтичного ефекту. Дослідження проводилося за симптомами, які зустрічалися в клінічних і терапевтичних групах з частотою, що перевищувала 50%, і за симптомами, які впливали на прогноз хвороби.

2.4. Методи дослідження

Для досягнення мети і реалізації завдань дисертаційної роботи були застосовані методи клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики, а також сучасні методи статистичної обробки медичних даних.

2.4.1. Клінічний метод

Клінічне дослідження було проведено у всіх 236 пацієнтів безпосередньо під час початку стаціонарного чи амбулаторного лікування, з наступним щоденним суб'єктивним і об'єктивним моніторингом загального стану хворих, аналізом анамнезу. Диспансерне спостереження за пацієнтами тривало і під час періоду реконвалесценції (до 2 років).

Оцінка об'єктивного статусу пацієнтів базувалася на даних:

- 1) терапевтичного обстеження хворого (огляд, пальпація, перкусія, аускультация за органами і системами);
- 2) неврологічного обстеження відповідно до стандартних методик;
- 3) лабораторного загальноклінічного, біохімічного, гемостазіологічного (5022 досліджень), імунологічного обстеження крові (у 93 пацієнтів), загальноклінічного дослідження ліквору (у 187 пацієнтів);
- 4) інструментального обстеження: МРТ головного (189 досліджень) і спинного (25 досліджень) мозку; ЕЕГ(49 досліджень); УЗДГ судин головного мозку (48 досліджень); електроміографії (10 досліджень); ЕКГ (67 досліджень), УЗД органів черевної порожнини (35 досліджень); серця (20 досліджень); СКТ органів грудної клітки (8 досліджень);
- 5) консультативних висновків (кардіологів, неврологів, психіатрів, ендокринологів, нейрохірургів, гінекологів);

Загальноклінічне, гемостазіологічне, біохімічне дослідження крові в динаміці виконане у 170 пацієнтів (під час госпіталізації до клініки, з подальшим контролем через кожні 7–10 днів стаціонарного лікування). Загальноклінічне дослідження СМР провели 187 пацієнтам під час госпіталізації до стаціонару, у 22-х хворих — в динаміці. Дослідження, виконані в клініко-діагностичній лабораторії інституту відповідно до загальноновизнаних методик (атестат акредитації №ПТ–0377/04 від

20.12.2004 — зав. лабораторією Заслужений лікар України Василенко Л.Г.)
представлені в табл. 2.5.

Досліджувані константи організму і методи їх визначення

Показники, одиниці вимірювання (нормальні значення)	Методи дослідження
Еритроцити, $10^{12}/л$ (3,7–5,1±10%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Визначення кількості при постійному розведенні і об'ємі
Гемоглобін, г/л (120–160±2%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Анідний метод
Лейкоцити, $10^9/л$ (4,0–6,0±10%) - еозинофіли (0,5–5%) - лімфоцити (19–37%) - моноцити 3–11%	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Визначення кількості за умови постійного розведення і об'єму
- нейтрофіли: - сегментоядерні 47–72% - паличкоядерні 1–6%	Наказ МЗ СРСР №1175 від 21.10.79 Метод забарвлення нативних мазків крові за Май–Грюнвальдом
Тромбоцити, $10^9/л$ (180,0–400,0 ±10%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Підрахунок на 1000 еритроцитів у мазках
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год (2–15±10%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Мікрометод Панченкова
Гематокрит, г/л (0,36–0,48±3%)	Наказ МЗ СРСР №1175 від 21.10.79 Метод центрифугування
Загальний білірубін крові, мкмоль/л (8,6–24,5±10%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Метод Ієндрашика, Клеггорна і Грофа
Креатинін крові, ммоль/л (44–115±6%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Метод Поппера (кольорова реакція Яффі)
Сечовина крові, ммоль/л (2,5–6,3±8%)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Метод реакції з діацетил-моноаміном у присутності іонів заліза

Показники, одиниці вимірювання (нормальні значення)	Методи дослідження
Активність аланінамінотрансферазы, мкмоль/чл ($\times 0,01-0,68 \pm 7\%$)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Модифікований метод без активації піридоксаль фосфатом
Активність аспартатамінотрансферази, мкмоль/чл ($0,1-0,68 \pm 7\%$)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Модифікований метод без активації піридоксаль фосфатом
Протромбіновий індекс, % (95– 105 $\pm 5\%$)	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Метод Квік-Кудряшова
Ретракція кров'яного згустка, % 48–60 $\pm 1\%$	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Визначення об'єму сироватки, яка відокремилася під час рефракції
Фібриноген, г/л (2,0–4,0 $\pm 10\%$)	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Метод Рутберга, 1961
Фібринолітична активність, % 10–15 $\pm 1\%$	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Метод Кузник, Котовшикова
Час згортання крові, хв. (8,0– 12,0)	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Лі-Уайт, 1961
Час рекальцифікації, с (90–120)	Наказ МЗ СРСР №960 від 15.10.74 Бегергофа, Долі, 1954
Лейкоцити СМР, клітин/мкл Лімфоцити (8–10) Нейтрофіли (0,5–1)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Підрахунок клітин в мазку, забарвленому по Оппенгейму в полях зору (у 1 мкл)
Білок СМР, г/л (0,22–0,33)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Метод утворення кільця на межі ліквора і азотної кислоти
Визначення глобулінів в СМР + (–)	Наказ МЗ СРСР №290 від 11.04.72 Реакція Панді, Нонне-Апельта з додаванням карболової кислоти

2.4.2. Спеціальні методи дослідження

Етіологія захворювання визначалася шляхом виявлення маркерів реплікативної активності 7-ми клінічно значущих типів ГВ (HSV1/2, CMV, EBV, VZV HHV6, HHV8) методами ПЛР і ІФА. Дослідження проводилися в лабораторії «Українського діагностичного центру» (ліцензія МОЗ України 30028-ЮР) і «ДНК-лабораторії» (ліцензія МОЗ України АБ №121189), лабораторії молекулярної біохімії (атестат акредитації №ПТ-0355/01) (зав. лабораторією д.м.н. Васильєва І. Р.) і у відділі нейроімунології (атестат держстандарту №ПТ-0354/01) (зав. лабораторією проф. Лисяний Н. І.) Інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова АМН України по стандартних методиках.

Відбір матеріалу (кров, СМР) для дослідження проводився при першому зверненні або під час госпіталізації пацієнта в стаціонар, повторне обстеження — після закінчення першого курсу терапії (через 20–35 днів), з наступним контролем через кожні 2–3 місяці протягом першого року диспансерного нагляду.

Визначальним для встановлення етіології захворювання, вважалося виявлення фрагментів ДНК вірусів в лікворі і в крові методом ПЛР і/чи антитіл класу IgM до антигенів ГВ методом ІФА в діагностичних титрах, за умови сероконверсії в майбутньому. Діагностичним також вважали вияв у лікворі підвищених титрів антитіл класу IgG до ГВ (більше 1:20), за умови наявності відповідних клініко-неврологічних проявів.

Імунологічні дослідження виконувалися у відділі нейроімунології Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України (атестат держстандарту №ПТ-0354/01), зав. лабораторією д.м.н. проф. Лисяний М.І. Дослідження клітинного і гуморального імунітету було проведене у 93 пацієнтів двічі: під час госпіталізації до стаціонару (до призначення терапії) і через 1 місяць після початку прийому препарату — в основній групі, і після закінчення курсу терапії (через 2–3 тижні) — в групі порівняння. Об'єм імунологічного дослідження включав визначення кількісних показників Т- (CD3), В-лімфоцитів (CD20), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4), Т-супресорів (CD8), натуральних кілерів (CD16) методом імунофлюоресцентної мікроскопії з використанням набору моноклональних антитіл

виробництва «Клоноспектр» (Росія). Функціональну активність імунних клітин визначали за показниками проліферативної активності лімфоцитів в реакції бластної трансформації (РБТЛ) різними мітогенами, цитотоксичної активності мононуклеарів (спонтанної і антитілозалежної), фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест). Рівень ЦВК визначався методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином поліетиленгліколю, рівень аутоімунних реакцій до нейроспецифічних антигенів (ЗБМ, NSE) — методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Визначення активності ІФ проводилося в лабораторії контролю якості імунобіологічних препаратів інституту (зав. лабораторією д.м.н. Рибалко З. Л.). Активність ІФ в сироватці крові досліджували у 17 пацієнтів основної групи за схемою: до прийому препарату, в 1-й, на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й, 30-й і 40-й день прийому препарату, у 7 хворих через 6 місяців безперервного прийому препарату. Визначення активності ІФ в сироватці крові проводилося за методикою пригнічення цитопатичної дії (ЦПД) вірусу везикулярного стоматиту в культурі клітин МДВК. Вірус везикулярного стоматиту (ВВС) — штам Індіана, був одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського РАМН (м. Москва). Інфекційний титр вірусу в культурі МДВК становив 4,0–5,0 lg ТЦД₅₀. Культивування ВВС проводили в 2-добовій культурі фібробластів ембріонів курей відповідно до загальноприйнятої методики. Визначення інфекційного титру ВВС здійснювали методом кінцевих розведень. Інфекційні титри вірусу визначали в lg ІД₅₀ — кінцеве десятиразове розведення вірусу, яке в 50% заражених лунок викликало специфічну дегенерацію клітин. Культури клітин в пластикових планшетах обробляли сироваткою пацієнтів, що містила інтерферон. Через 18 годин інкубації при 37°C з подачею 5%СО₂ культуральну рідину видаляли, клітини відмивали одноразово розчином Хенкса і заражали ВВС з множинністю інфекції 100 ТЦД₅₀. Після 30-хвилинної інкубації в термостаті, клітини відмивали і заливали середовищем RPMI-1640 з 2% прогрітою ембріональною телячою сироваткою. Результати враховували через 24–48 годин. За титр ІФ брали число, зворотне його найбільшому розведенню, що викликає затримку ЦПД в 50% культур (ІС₅₀/мл). Типування ІФ проводили

згідно з маркером кислотостійкості. Враховуючи той факт, що α -ІФ є кислототривким, — тип інтерферону визначали як α -ІФ у тих випадках, коли активність ІФ без зміни рН і зі зміною рН була на одному рівні. Якщо активність ІФ не визначалася після зміни рН, то тип ІФ визначали як γ -інтерферон. Якщо активність ІФ без зміни рН була вищою на 2 порядки, ніж після зміни рН, то тип ІФ, що продукується клітинами, визначали як α - і γ -ІФ.

Автор дякує зав. лабораторією контролю якості імунобіологічних препаратів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України д.м.н. Рибалко З. Л. за професійну увагу, яка була продемонстрована під час роботи над розділами «Матеріали і методи» і «Результати власних досліджень».

2.4.3. Статистичний метод

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми “Statistica”. Залежно від завдання дослідження і типу даних були застосовані наступні статистичні методи [15, 108]:

- описової статистики — шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ , UQ) і пропорцій;
- порівняння двох незалежних груп за однією ознакою — за критерієм Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовіца, χ^2 , точним критерієм Фішера;
- порівняння двох залежних груп за однією ознакою — за критерієм Вілкоксона;
- порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою — методом ANOVA за Краскелом-Уолісом, медіанним критерієм, критерієм χ^2 ;
- порівняння трьох залежних груп за однією і більше ознаками — методом ANOVA за Фрідменом;
- одночасний аналіз взаємозв'язку двох ознак — шляхом кореляційного аналізу за Спірменом;
- одночасний аналіз трьох ознак і більше — шляхом логістичного регресійного аналізу.

Статистично значущими вважали дані з рівнем вірогідності $P < 0,05$. З метою запобігання проблемі множинних порівнянь застосували поправку Бонферроні — перерахунок рівня значущості p для множинних порівнянь. Перерахунок проводився за формулою p_0/n , де p_0 — початковий заданий рівень статистичної значущості, n — кількість парних порівнянь. Значення коефіцієнта кореляції вимірювали в інтервалі від -1 до $+1$. Силу кореляції визначали залежно від значення коефіцієнта кореляції: $|r| \leq 0,25$ — слабка кореляція; $0,25 < |r| < 0,75$ — помірна кореляція; $|r| \geq 0,75$ — сильна кореляція [108].

РОЗДІЛ 3

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОТЕФЛАЗИДУ

3.1. Клінічна ефективність протекфлазиду

Протекфлазид як основний препарат був застосований у 36 пацієнтів з такими клінічними формами як АЕ (72,2%), РЕМ (5,6%) і ЕМПР (22,2%), переважно середнього ступеня тяжкості (88,9%), з хронічним перебігом з рецидивами (61,1%). Етіологія захворювання в даній групі пацієнтів була встановлена на підставі виявлення специфічних антитіл класу IgM до ГВ в діагностичних титрах. За етіологічним чинником у пацієнтів даної групи переважало поєднання вірусів HSV+CMV (38,9%), дещо рідше зустрічалися інші типи ГВ (EBV — 11,1% HSV — 16,7%) і їх асоціацій (HSV+CMV+EBV — 5,6%; HSV+EBV — 16,7%).

При проведенні терапії нами було відмічено, що поліпшення загального самопочуття, зменшення вираженості астеничного синдрому у більшості ($83,3 \pm 6,3$)% пацієнтів відбувалось на $8 \pm 2,1$ день лікування, зменшення розмірів лімфатичних вузлів — на $9 \pm 1,7$, нормалізація температури тіла або поява періодів апірексії — на $10 \pm 1,7$ день лікувань. Збереження гарячкового синдрому і лімфаденопатії наприкінці лікування було відмічено тільки у 3 ($8,3 \pm 4,7$)% хворих.

Герпетичні висипання на шкірі або слизових оболонках під час госпіталізації до стаціонару в даній групі пацієнтів були виявлені у 19 ($52,8 \pm 8,4$)% хворих. На тлі прийому ПТ повторних висипань або розширення зони ураження не виявлено. Епітелізація шкіри відбувалася протягом $7 \pm 1,4$ днів, а слизових оболонок — $9 \pm 2,4$ днів.

З боку ССС спостерігалась наступна динаміка: зменшення вираженості кардіалгічного синдрому, стабілізація гемодинамічних показників, у 14 ($70,0 \pm 10,5$)% пацієнтів з 20-ти з даними симптомами спостерігалось на $8 \pm 4,8$ день лікування (триваліше зберігалась лабільність артеріального тиску, до $11 \pm 3,4$ днів). Триваліший час зберігалася вегетативна дисфункція до $9 \pm 4,7$ днів (з переважанням

парасимпатичної реакції). У 22 (61,1±8,2)% пацієнтів, переважно з АЕ (50,0±8,5)%, окремі ознаки вегетативної недостатності зберігалися і після курсу терапії.

З боку органів травлення: нормалізація апетиту, зменшення вираженості гастралгічного, диспептичного синдромів, було відмічено в середньому на 6±2,0 доби лікування. Нормалізація розмірів печінки за даними фізикальних оглядів відбувалася повільніше, в середньому на 10±6,4 день лікування.

У неврологічному статусі зменшення вираженості загальноомозкової симптоматики у 25 (69,4±7,8)% хворих було відмічено на 8±1,9 день терапії. Але, не зважаючи на швидку початкову динаміку, на кінець курсу терапії у 30 (83,3±6,3)% хворих, переважно з АЕ (63,9±8,1)% спостерігалось збереження видозміненого цефалгічного синдрому (з меншою інтенсивністю і періодичністю нападів). У сенсорній сфері зменшення алгічного синдрому з відновленням больової і тактильної чутливості у 19 (52,8±8,4)% пацієнтів спостерігалось на 8±3,4 день лікування. Триваліше зберігались позитивні сенсорні порушення в групі пацієнтів з ЕМПР, до 12±2,6 днів. З боку рефлекторно-рухової сфери відновлення тону, м'язової сили в кінцівках і зникнення крампі було відмічено у більшості пацієнтів (66,7±12,6)% на 9±3,3 день терапії. Відновлення симетричності й вираженості сухожилкових і періостальних рефлексів у 17 (77,3±9,1)% пацієнтів з 22, з явищами анізорефлексії, спостерігалось на 7±4,0 день. У 6 пацієнтів, переважно з ЕМПР (11,1±5,3)%, ознаки пірамідної недостатності зберігалися і після виписки із стаціонару. З боку ЧН зафіксована різна динаміка регресії патологічної симптоматики. Так, перші ознаки відновлення функції VII пари ЧН спостерігалися на 7±3,2 день, II пари — на 8±4,2 день. Відмічено, що триваліший час зберігаються симптоми ураження (алгічний синдром і сенсорні розлади) V пар ЧН (9,0±4,3 днів) і окорухові порушення — до 10±2,3 днів. Зменшення вираженості запаморочень (системного і несистемного характеру) у 19 (52,8±8,4)% пацієнтів спостерігалось на 7±4,6 день лікування, точніше виконання координаторних проб у 16 (57,1±9,5)% пацієнтів — на 8±3,5 день, регресія атактичного синдрому у 8 хворих — на 9±4,0 день лікування. У психічній сфері зменшення вираженості емоційної лабільності, неврозоподібного синдрому, відновлення сну було відмічено у 28 (77,8±7,0)% пацієнтів на 7,0±5,0 день лікування.

Під час проведення порівняльного аналізу групи пацієнтів, терапія яких базувалась на застосуванні ПТ (I) і групи пацієнтів, що одержували АНПІ (II), було відмічено, що динаміка регресії патологічних соматичних і неврологічних проявів в цих групах має як загальні риси, так і відмінності (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Тривалість клінічної симптоматики у пацієнтів
з герпесвірусною інфекцією, залежно від схеми терапії**

Симптоми/синдроми	Тривалість (днів)		P* _{I, V}
	I група, n=36	II група, n=77	
Астенічний	8±2,1	9±1,9	0,03
Загально мозковий	8±1,9	8±2,2	0,1
Рухові порушення	9±3,3	9±4,3	0,65
Чутливі порушення	8±3,4	8±5,0	0,6
Мозочкові розлади	9±4,0	9±4,0	0,09
Порушення функції черепних нервів	9±4,3	9±4,3	0,48
Психопатологічний синдром	7±5,0	8±4,4	0,04
Порушення функції тазових органів	8±3,2	8±4,4	0,07
Вегетативна дисфункція	9±4,7	10±3,5	0,01
Ліквородинамічні порушення	9±3,5	9±4,3	0,08
Когнітивні порушення	9±4,2	9±4,3	0,06
Кардіалгічний	8±4,8	8±4,7	0,078
Гемодинамічні порушення	7±4,1	9±3,1	0,001
Диспептичний	6±2,0	9±2,2	0,001
Збільшення печінки	10±6,4	11±6,9	0,06
Лімфаденопатія	9±1,7	9±3,8	0,93
Лихоманка	10±1,7	10±2,3	0,78

Примітка: «P» розраховувалося за методом Манна–Уїтні.

Як видно з табл. 3.1, в двох групах відмічена однакова динаміка (P>0,05) регресії рухових (9-й день), сенсорних розладів (8-й день), симптомів порушення функції ЧН (9-й день), когнітивних порушень (9-й день), кардіалгічного синдрому (8-

й день), загально мозкового синдрому (8-й день), ліквородинамічних порушень (9-й день). Співпадають також терміни нормалізації розмірів лімфатичних вузлів і температури тіла ($P > 0,05$). Схожу динаміку симптомів в групах можна пояснити загальними механізмами впливу препаратів на інфекційний процес, основним з яких є противірусний.

У пацієнтів контрольної групи, порівняно з дослідною групою, відмічене триваліше ($P < 0,05$) збереження астеничного синдрому (до $9 \pm 1,9$ днів), порушень в психічній сфері (до $8 \pm 4,4$ днів), вегетативної дисфункції (до $10 \pm 3,5$ днів), що супроводжується гемодинамічними порушеннями. Довше також зберігалися і патологічні симптоми з боку органів травлення ($P < 0,05$). Стабільна позитивна динаміка неврологічного і соматичного статусів на тлі терапії в I групі спостерігалася на 7–10 (в середньому на $8 \pm 2,64$ день) добу, в II групі — на $11 \pm 6,2$ день лікування ($P < 0,05$).

Як видно з табл. 3.2, де представлений аналіз резидуальних явищ в двох групах, в періоді ранньої реконвалесценції видозмінений цефалгічний синдром спостерігався у більшості пацієнтів як в I групі (83,3%), так і в II групі (94,8%) ($P > 0,05$). Найчастіше цефалгічний синдром зберігався в I групі у пацієнтів з діагнозом АЕ ($63,9 \pm 8,1$)%. Не відмічено також статистично значущих ($P > 0,05$) відмінностей в групах за частотою реєстрації залишкових сенсорних, рухових порушень, лихоманки і лімфаденопатії. Але в II групі, на відміну від I групи, в 1,5 раза частіше ($P < 0,05$) зберігалася психопатологічна симптоматика (39%) і розлади мозочка (39%). У I групі у більшій частині хворих (61,1%) відмічене збереження окремих симптомів вегетативної дисфункції ($P < 0,05$) наприкінці терапії, незважаючи на швидку регресію більшості симптомів на її початку.

Терапевтичний ефект у 16 ($44,4 \pm 8,4$)% пацієнтів був оцінений як добрий, у 20 ($55,6 \pm 8,4$)% — задовільний. Добрий і задовільний ефект з однаковою частотою зустрічався у хворих з діагнозом АЕ і РЕМ. У пацієнтів з ЕМПР найчастіше був відмічений задовільний результат терапії (у 6 з 8 хворих).

**Частота реєстрації залишкових явищ
у пацієнтів з герпесвірусним ураженням нервової системи залежно від схеми терапії**

Патологічні симптоми/синдроми	І група, n=36				ІІ група, n=77				P ₁	P ₂
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Цефалгія	36	100	30	83,3	73	94,8	63	81,8	0,65	0,32
Психопатологічний	22	61,1	8	22,2	64	83,1	30	39	0,12	0,05
Вегетативна дисфункція	24	66,7	22	61,1	68	88,3	45	58,4	0,06	0,78
Сенсорні порушення	25	69,4	17	47,2	56	72,7	17	22,1	0,87	0,92
Порушення зору	24	66,7	7	22,2	51	66,2	15	19,5	0,97	0,23
Мозочкові розлади	8	22,2	5	13,9	56	72,7	30	39	0,09	0,02
Рухові порушення	22	61,1	17	47,2	65	84,4	42	54,5	0,59	0,06
Лімфаденопатія	36	100	3	8,3	67	87,0	13	16,9	0,26	0,46
Лихоманка	30	83,3	3	8,3	52	67,5	8	10,4	0,36	0,24

Примітка. Статистична значущість визначалася за точним критерієм Фішера; P₁ — до лікування, P₂ — після лікування.

Достовірної кореляції між типом терапевтичного ефекту і такими показниками, як: вік пацієнтів ($|r|=0,15$; $p=0,33$), клінічна форма ($|r|=0,19$; $p=0,26$), етіологічний чинник ($|r|=0,05$; $p=0,73$), тяжкість ($|r|=0,13$; $p=0,42$), характер перебігу ($|r|=0,08$; $p=0,61$) і тривалість ($|r|=0,01$; $p=0,9$) хвороби, — не встановлено. Але відмічена тенденція до зниження терапевтичного ефекту з віком пацієнтів і зі збільшенням тривалості хвороби. Так, добрий терапевтичний ефект спостерігався у пацієнтів віком $32,3 \pm 12,1$ років, з середньою тривалістю хвороби до $3,2 \pm 0,9$ років, задовільний — у пацієнтів віком $36,3 \pm 13,0$ років, з тривалістю хвороби до $4,4 \pm 0,9$ років.

У табл. 3.3 представлені основні лабораторні показники пацієнтів двох груп на тлі терапії.

Як видно з табл. 3.3, в загальноклінічних, біохімічних, гемостазіологічних дослідженнях крові, проведених в динаміці в двох досліджуваних групах, відхилень показників від віково-статевої норми не виявлено ($P > 0,05$), але встановлені статистично значущі відмінності ($P < 0,05$) між групами в коливаннях лабораторних показників в процесі терапії. У загальноклінічних показниках крові в I групі відмічено статистично значуще ($P < 0,05$) підвищення рівня лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів і швидкості осідання еритроцитів на кінець курсу терапії.

Короткочасний лімфоцитоз в дослідній групі можна розцінювати, як нормалізацію відповіді імунної системи на антигенну стимуляцію в період ранньої реконвалесценції. У біохімічних показниках основної групи спостерігалось стабільне збереження рівня білірубину і креатиніну в процесі терапії ($P < 0,05$). У гемостазіологічних показниках крові I групи, порівняно з II групою, на кінець курсу терапії відмічено статистично значуще ($P < 0,05$) подовження часу рекальцифікації плазми, нормалізація фібринолітичної активності плазми, збереження стабільного рівня фібриногену, на тлі зниження вмісту в крові продуктів деградації фібрину, що можна розцінювати як стабілізацію активності системи фібринолізу і зменшення інтенсивності фібриноутворення. На кінець курсу терапії всім пацієнтам було проведено дослідження крові і/або ліквора методом ІФА.

Таблиця 3.3

Динаміка основних лабораторних показників пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, залежно від схеми терапії

Показники	I група, n=36									II група, n=77									P		
	До лікування			14-й день терапії			Після лікування			До лікування			14-й день терапії			Після лікування			P ₁	P ₂	P ₃
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ			
Білірубін	12,2	10,5	15,3	15,1	12,3	17,2	15,1	12,0	18,4	11,7	8,2	17,5	12,6	10,5	15,9	10,5	8,0	12,4	0,37	0,19	0,01
АЛТ	0,3	0,1	0,5	0,4	0,2	0,5	0,4	0,2	0,6	0,3	0,1	0,5	0,4	0,2	0,8	0,4	0,2	0,9	0,35	0,37	0,27
АСТ	0,2	0,1	0,4	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3	0,3	0,3	0,6	0,2	0,1	0,4	0,97	0,01	0,79
Сечовина	5,3	3,9	5,6	5,1	4,4	5,9	5,4	4,4	5,8	5,2	4,8	5,4	5,4	4,9	6,3	5,4	4,8	5,6	0,96	0,03	0,88
Креатинін	70,7	62,5	79,1	71,6	62,1	84,6	73,3	67,8	80,4	67,8	53,9	78,9	70,8	62,3	80,9	68,7	58,7	75,6	0,06	0,29	0,01
Еритроцити	3,5	3,2	4,3	3,7	3,4	4,5	3,5	3,1	4,4	3,4	3,2	3,5	3,0	2,9	4,2	3,5	3,1	4,0	0,01	0,01	0,8
Гемоглобін	130	120	135	132	124	140	134	122	139	134	125	140	125	125	135	120	110	134	0,17	0,06	0,01
Лейкоцити	7,4	7,1	8,0	7,2	5,6	8,7	7,5	6,5	7,9	7,2	5,4	8,9	7,8	5,6	8,9	7,2	5,5	8,9	0,03	0,22	0,97
Нейтрофіли паличкоядерні	3	2	4	2	2	3	3	2	4	3	2	4	3	2	4	3	2	4	0,95	0,57	0,72
Нейтрофіли сегментоядерні	56	51	65	56	50	64	54	48	59	56	51	64	56	50	64	54	48	61	0,87	0,77	0,92
Лімфоцити	32	22	39	35	28	38	34	29	39	33	24	38	31	24	35	28	23	34	0,74	0,08	0,01
Моноцити	7	4	9	7	5	10	7	5	10	5	4	8	5	3	7	5	4	7	0,03	0,01	0,01
ШОЕ	13	10	16	14	10	18	12	10	18	9	6	14	9	6	16	10	7	15	0,01	0,04	0,01
Тромбоцити	245	215	305	232	210	275	230	210	280	220	200	265	230	200	290	220	200	260	0,02	0,54	0,01

Продовження таблиці 3.3

Показники	I група, n=36									II група, n=77									P		
	До лікування			14-й день терапії			Після лікування			До лікування			14-й день терапії			Після лікування			P ₁	P ₂	P ₃
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ			
ПТГ	100	80	105	100	88	105	100	90	110	100	88	105	90	80	100	100	88	105	0,65	0,09	0,3
Фібриноген	3,1	2,5	3,4	2,9	2,3	3,7	3,0	2,9	3,6	3,0	2,5	3,3	2,3	2,1	3,0	2,7	2,6	3,2	0,39	0,01	0,01
Час ретракції	46,5	42,8	54,8	50,4	46,1	56,3	50,3	45,1	60,2	54,9	45,3	57,5	46,8	46,6	56,7	53,2	48,7	61,3	0,01	0,69	0,03
Час рекальцифікації	115	97	125	120	105	135	112	100	125	115	90	125	100	90	115	100	90	105	0,48	0,01	0,6
Фібринолітична активність	12,7	10,2	15,6	12,4	10,2	15,3	10,3	8,3	15,3	10,2	8,4	15,6	13,4	9,0	16,0	14,0	10,0	19,0	0,06	0,28	0,47
Фібриноген В	+++	+	++	++	-	+	++	+	++	+++	++	++	+++	++	++	++	+	++	0,56	0,01	0,54
Гематокрит	0,46	0,38	0,48	0,4	0,36	0,46	0,42	0,38	0,46	0,44	0,38	0,46	0,4	0,38	0,44	0,41	0,38	0,46	0,05	0,34	0,06
Час згортання крові	4,0	3,5	4,6	4,2	3,8	5,2	4,4	3,2	4,8	3,9	3,5	4,8	3,8	3,3	5,5	4,6	3,8	5,3	0,05	0,01	0,01

Примітка: опис проводився для кількісних ознак, розподіл яких відрізняється від нормального; достовірність відмінностей показників в групі розраховувалася за методом Фрідмена; між групами — за методом Манна-Уїтні: P₁ — до лікування, P₂ — на 14-й день терапії, P₃ — після лікування (між групами).

На тлі терапії сероконверсія антитіл класу IgM до ГВ в дослідній групі була відмічена у всіх пацієнтів. Титри антитіл класу IgM до ГВ під час повторного контролю (після закінчення основного курсу терапії, в середньому через 2–3 тижні) знижувалися на 20–30%, відносно первинного рівня ($P < 0,05$). Зниження рівня антитіл класу IgM до норми в I групі відбувалося в середньому через $2 \pm 0,8$ місяця, в II групі — протягом $1,5 \pm 0,7$ місяця ($P > 0,05$), що свідчило про природний процес сероконверсії після періоду реплікації ГВ. Відмічено, що повільніша динаміка сероконверсії спостерігається у пацієнтів з EBV етіологією і з асоційованою ГВІ ($P < 0,05$).

4.2. Небажані явища терапії протекфлазидом

Протягом усього дослідження в групах проводилась порівняльна оцінка наявності будь-якої явної токсичності у хворих, і реєструвалися всі НЯ, які могли бути пов'язані з прийомом препаратів. Так, у пацієнтів I групи на тлі прийому ПТ у вигляді НЯ найчастіше спостерігалася поява диспептичного ($11,1 \pm 5,1$)% і гастралгічного синдромів ($5,6 \pm 3,9$)%, у одиничних випадках спостерігалось посилення загальної слабкості ($5,6 \pm 3,9$)% і поява сухості і свербіння шкірних покривів ($2,8 \pm 2,8$)%. Вираженість даних НЯ зменшувалась після корекції способу або зменшення дози прийому препарату. У II групі НЯ були зареєстровані у $61,04 \pm 5,59$ % пацієнтів ($P < 0,05$). Так, диспептичний синдром на тлі прийому АНПП був відмічений у 15 ($19,5 \pm 4,5$)% пацієнтів, гастралгічний — у 9 ($11,7 \pm 3,7$)%, сухість, свербіння шкірних покривів — у 10 ($13,0 \pm 3,9$)% пацієнтів. Крім того, в II групі пацієнтів реєструвалися НЯ, які були нехарактерні для I групи. Це збільшення печінки ($16,9 \pm 4,3$)%, гемодинамічні порушення ($19,5 \pm 4,5$)%, транзиторні цитолітичний і нефротичний синдроми ($16,9 \pm 4,3$)%.

Серед пацієнтів, які одержували ПТ у вигляді монотерапії, у 6-ти нами було відмічено на 4–6 день прийому препарату появу герпетичних висипань на шкірі й слизовій носа і губ. Зона ураження була обмеженою, повторних висипань виявлено не було, а епітелізація відбувалася протягом $5 \pm 2,5$ днів. Серйозних НЯ, які б загрожували життю пацієнтів, призводили до смерті, збільшували термін

госпіталізації, призводили до недієздатності й інвалідизації, або були значущими, з медичної точки зору зареєстровано не було.

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування ПТ у вигляді монотерапії в гострий період, на відміну від терапії АНПП, супроводжується мінімальними транзиторними НЯ (диспептичним синдромом) не більше ніж у 11,1% пацієнтів.

Представлені дані свідчать про терапевтичну ефективність ПТ в лікуванні хворих з ГВІ (у $(44,4 \pm 8,4)\%$ пацієнтів терапевтичний ефект добрий, у $(55,6 \pm 8,4)\%$ — задовільний). Кращі результати були отримані в терапії пацієнтів з АЕ. ПТ, разом з противірусною дією, володіє органопротекторними властивостями, які підвищують ефекти патогенетичних препаратів. На тлі терапії ПТ терміни настання позитивної динаміки в соматичному і неврологічному статусах (на $8 \pm 2,6$ день лікування) і в сероконверсії антитіл (на $2 \pm 0,8$ місяці) в дослідній групі за більшістю показників співпадали ($P > 0,05$) з групою порівняння, що свідчило, по-перше, про терапевтичну ефективність даних схем лікування; по-друге — про схожі механізми дії препаратів.

3.3. Інтерфероногенна й імуномодуляторна активність протекфлазиду у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією

3.3.1. Імуномодуляторна активність протекфлазиду

Для вивчення імуномодуляторної активності ПТ пацієнти були розділені на дві групи — основну і групу порівняння. До основної групи увійшли 35 хворих, до групи порівняння (33 хворих) — пацієнти з II групи. У табл. 3.5 представлена динаміка імунологічних показників у пацієнтів з ГВІ, залежно від схеми терапії.

Як видно з табл. 3.5, в імунному статусі пацієнтів двох груп під час первинного обстеження спостерігалися кількісні і функціональні недостатності клітинної ланки імунітету і нейроаутоімунні реакції. Статистично значущих відмінностей в імунологічних показниках пацієнтів двох груп до початку терапії виявлено не було ($P > 0,05$).

Таблиця 3.5

Динаміка імунологічних показників, залежно від схеми терапії

Імунологічні показники	Норма	Основна група, n=35							Група порівняння, n=33						P ₁	P ₂	
		До лікування			Після лікування			P ₀	До лікування			Після лікування					P _c
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ			
Лімфоцити, %	30–36	39,3	35,0	45,0	39,2	34,0	45,0	0,8	40,1	36,0	45,0	39,8	36,0	43,0	0,88	0,8	0,2
CD-3, %	56–65	52,7	49,0	64,0	56,5	52,0	65,5	0,4	54,9	45,0	59,0	53,8	44,3	63,3	0,64	0,5	0,1
CD-4, %	25–35	30,4	24,7	34,5	33,2	27,9	35,1	0,1	32,3	25,7	39,1	34,6	29,7	37,8	0,1	0,5	0,2
CD-8, %	22–26	24,4	21,2	27,6	27,4	21,9	28,9	0,18	27,3	23,6	29,7	27,0	24,1	28,5	0,81	0,06	0,3
CD-20, %	8–10	12,2	8,3	15,9	10,2	6,9	12,9	0,01	9,7	7,6	12,0	10,5	8,8	12,8	0,36	0,07	0,5
CD-16, %	17–20	15,2	10,3	18,9	17,9	14,3	19,3	0,12	18,2	12,4	21,4	14,7	11,9	16,8	0,04	0,05	0,01
Спонтанна проліферація лімфоцитів у РБТЛ, %	0–2	4,8	2,0	6,0	3,3	2,0	4,0	0,12	5,1	2,0	8,0	4,4	2,0	6,0	0,36	0,8	0,06
Т-мітоген проліферація лімфоцитів, %	55–65	60,2	53,0	68,0	55,1	53,0	62,0	0,13	54,4	48,0	63,0	54,5	51,0	62,0	0,96	0,1	0,5
Простагландин-залежна проліферація лімфоцитів, %	65–75	69,9	59,0	82,0	62,6	56,0	73,3	0,06	60,8	49,0	76,0	58,1	54,0	64,0	0,61	0,06	0,2
В-мітоген проліферація лімфоцитів, %	30–45	47,0	39,0	56,0	45,1	38,0	54,0	0,13	45,8	32,0	55,0	39,0	31,0	47,0	0,04	0,9	0,02
Спонтанна ЦМ, %	26–34	25,0	21,0	32,0	31,5	28,0	34,0	0,03	28,0	25,0	34,0	28,5	25,0	35,0	0,25	0,3	0,9
Антитілозалежна ЦМ, %	42–50	35,6	28,0	45,0	41,3	37,0	45,0	0,07	41,6	34,0	51,0	43,8	36,5	49,0	0,83	0,1	0,2
ЦІК, УО	70–80	124,3	95,0	150,0	102,6	82,5	120,0	0,02	121,5	95,0	130,0	99,4	80,0	120,0	0,01	0,7	0,6

Продовження таблиці 3.5

Імунологічні показники	Норма	Основна група, n=35							Група порівняння, n=33						P ₁	P ₂	
		До лікування			Після лікування			P _o	До лікування			Після лікування					P _c
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ			
Спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів, УО	255,0	263,8	228,0	296,5	259,5	245,0	276,0	0,33	256,5	215,8	290,0	255,7	246,0	274,0	0,81	0,2	0,8
Індукована фагоцитарна активність нейтрофілів, %	60–70	55,5	50,6	60,7	60,1	56,0	65,4	0,003	57,5	53,1	64,7	58,0	54,5	62,6	0,76	0,09	0,4
Адгезивна активність нейтрофілів, %	35–55	39,5	32,0	48,0	43,0	34,0	53,0	0,22	41,1	34,0	48,0	39,6	33,0	46,0	0,48	0,8	0,2
Аутоантиген (ЗБМ) індукована проліферація у РБТЛ, %	0–3	8,4	5,0	12,0	6,7	5,0	10,0	0,1	6,6	6,0	10,0	7,6	6,0	9,0	0,26	0,6	0,2
Сенсибілізація нейтрофілів до альбуміну, %	5–10	20,4	12,0	31,0	16,3	10,0	16,0	0,07	17,7	8,0	25,0	13,3	8,0	15,0	0,17	0,5	0,7
Сенсибілізація нейтрофілів до ЗБМ, %	5–7	22,2	11,0	25,0	14,1	8,5	15,5	0,001	25,9	13,0	39,0	16,0	8,0	14,5	0,009	0,2	0,7
Сенсибілізація нейтрофілів до NSE, %	3–6	24,4	12,0	31,0	15,0	9,5	14,5	0,003	28,1	12,0	38,0	15,6	8,0	14,5	0,006	0,3	0,8
ІФА рівень аутоантитіл (ОБМ), УО	25–27	35,7	35,7	36,7	23,7	21,7	27,8	0,003	29,2	22,7	31,7	25,5	21,9	28,9	0,17	0,9	0,6

Примітка: Me — медіана, LQ — нижній кuartиль, UQ — верхній кuartиль; P₀ — в основній групі розраховувалось за методом Вілкоксона; P_c — в групі порівняння розраховувалось за методом Вілкоксона; P₁ — до лікування, розраховувалось за методом Манна-Уїтні; P₂ — після лікування, розраховувалось за методом Манна-Уїтні.

Під час повторного дослідження в усіх пацієнтів в імунному статусі спостерігалася позитивна динаміка у вигляді зниження рівня ЦІК на 17% і показників сенсibilізації нейтрофілів до нейроспецифічних антигенів (ЗБМ, NSE) в середньому в 2 рази від первинного значення ($P < 0,01$). Але, не зважаючи на вказану позитивну динаміку, на закінчення курсу терапії рівень ЦІК і сенсibilізації лімфоцитів до нейроспецифічних білків залишалися вищими від максимально допустимого значення на 25% і 50%, відповідно ($P < 0,05$).

На тлі терапії ПТ у пацієнтів з основної групи було відмічено статистично значуще зниження загальної кількості В-лімфоцитів на 17% ($P_o < 0,01$), і рівня аутоантитіл до тканинних антигенів (ЗБМ) на 40% від первинного значення ($P_o < 0,01$). Визначено також статистично значуще ($P_o < 0,05$) підвищення показників спонтанної ЦМ на 20% ($P_o < 0,05$) та індукованої фагоцитарної активності нейтрофілів на 10% ($P_o < 0,01$).

У групі (порівняння) під час повторного імунологічного дослідження спостерігалось статистично значуще ($P_c < 0,05$) зниження кількості натуральних кілерів на 22%, підвищення функціональної активності В-лімфоцитів в реакції бластної трансформації у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом на 15%.

Під час повторного обстеження між імунологічними показниками пацієнтів двох груп були виявлені статистично значущі відмінності ($P_2 < 0,05$). Так, у хворих основної групи, в порівнянні з II групою, на закінчення курсу лікування спостерігалось більш виражене збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD-3) на 7%, натуральних кілерів (CD-16) на 17% і підвищення функціональної активності мононуклеарів (на 20%) і нейтрофілів (10%), що свідчило про стабільну тенденцію до нормалізації клітинної ланки імунітету на тлі терапії ПТ.

Отже, ПТ володіє помірними імуномодуляторними властивостями, які виявляються в нормалізації клітинної ланки імунітету (підвищенні кількості натуральних кілерів на 17%, функціональної активності мононуклеарів (на 20%) і нейтрофілів (10%)) і зниженні вираженості нейроаутоімунних реакцій більш ніж в 1,5 рази.

3.3.2. Інтерфероногенні властивості протефлазиду

Динаміка активності ІФ в сироватці крові пацієнтів з ГВІ на тлі прийому ПТ представлена в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Динаміка активності α - і γ -інтерферонів в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією на тлі прийому протефлазиду

Час обстеження (день)	Тип інтерферону			
	pH+		pH-	
	(од/мл)	Log \pm m	(од/мл)	Log \pm m
До введення препарату	14	3,8 \pm 1,0	97	6,6 \pm 1,1
1-й	26	4,7 \pm 0,9	69	6,1 \pm 1,6
2-й	—	—	28	4,8 \pm 0,2
3-й	—	—	112	6,9 \pm 1,8
7-й	—	—	91	6,5 \pm 0,7
10-й	23	4,5 \pm 1,7	52	5,7 \pm 0,98
20-й	52	5,6 \pm 1,0	37	5,3 \pm 0,9
30-й	45	5,5 \pm 2,0	—	—
6 місяць	48	5,6 \pm 1,8	34	5,1 \pm 0,8

Як видно з табл. 3.6, під час первинного обстеження у пацієнтів визначався α - і γ -ІФ, одночасно активність α -ІФ не перевищувала 14 од/мл.

На першу добу після прийому ПТ активність α -ІФ зростала до 26 од/мл. Надалі з 2-ї по 9-у добу відбувалося зрушення активності ІФ у бік γ -ІФ ($P < 0,05$), максимальний титр якого (112 од/мл) визначався на 3-й день лікування. З 10-ої доби спостерігалось переважання індукції α -ІФ (у титрі 23–45 од/мл). Дослідження активності ІФ у пацієнтів через 6 місяців безперервного прийому препарату виявило збереження помірно підвищеного рівня α -ІФ (48 од/мл).

Аналіз взаємозв'язку динаміки активності α - і γ -ІФ з клініко-терапевтичною ефективністю показав, що стійка позитивна неврологічна і соматична динаміка у пацієнтів основної групи починалась з 9–10-ої доби терапії, що співпадало за

часом із зрушенням активності ІФ (мал. 3.1). На нашу думку 7-денний період підвищення активності γ -ІФ сприяв швидкій корекції імунологічних порушень, пригніченню реплікації вірусів і досягненню стабілізації гомеостазу. Наступний протирецидивний ефект від тривалого застосування ПТ забезпечується стабільно підвищеною активністю α -ІФ. Отже, властивість ПТ індукувати γ -ІФ і зміна індукції різних типів ІФ є одним з основних механізмів його антигерпесвірусної та імунокоректорної дії під час ГВІ в гострий період, а здатність препарату тривало підтримувати стабільно підвищений рівень α -ІФ — його основним механізмом протирецидивної дії.

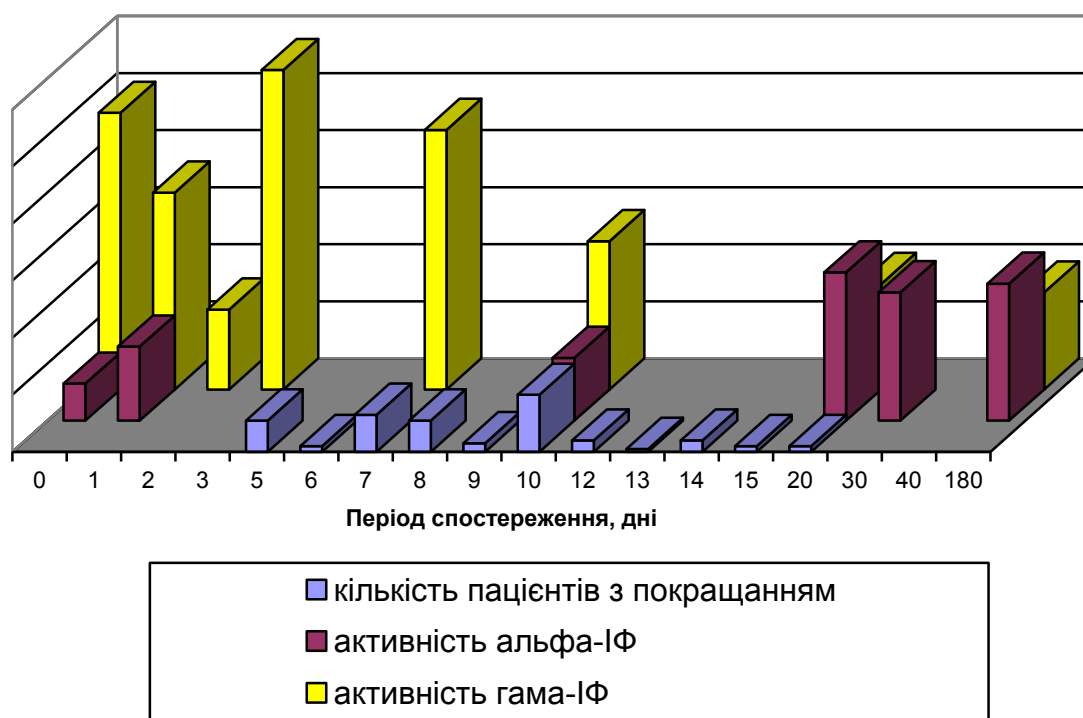


Рис. 3.1. Взаємозв'язок динаміки індукції інтерферону з термінами настання клінічного покращання у пацієнтів.

Важливим є також і той факт, що під час щоденного прийому препарату не було виявлено пригнічення активності α - і γ -ІФ, що свідчить про відсутність рефрактерності імунотропних клітин до індукції інтерферону ПТ.

Під час вивчення взаємозв'язку між імунологічними показниками і динамікою активності ІФ було відмічено, що у пацієнтів основної групи, на

відміну від групи порівняння, на тлі терапії ПТ спостерігається помірне підвищення кількості натуральних кілерів і зростання функціональної активності мононуклеарів і нейтрофілів, що можна розцінювати як наслідок дії γ -ІФ на імунні клітини організму. Це важливо тому, що у пацієнтів з ГВІ спостерігаються вірусіндуковані імунологічні порушення, які виявляються зниженням кількісних (CD-16) і функціональних показників клітинної ланки імунітету і розвитком нейроаутоімунних реакцій.

Таким чином, протезлазид в монотерапії володіє терапевтичною ефективністю щодо середньотяжких, ДНК-негативних форм ГВІ (добрий терапевтичний ефект відмічений у $44,8 \pm 8,4\%$ хворих, задовільний — у $55,6\%$ пацієнтів):

— регрес основної неврологічної і соматичної симптоматики спостерігається на $8 \pm 2,6$ день лікування ($P < 0,05$);

— сероконверсія специфічних антитіл у всіх пацієнтів завершується протягом $2 \pm 0,8$ місяців;

— корекція імунологічних порушень у вигляді підвищення загального числа натуральних кілерів (CD-16) на 17% ($P < 0,01$), збільшення функціональної активності мононуклеарів на 20% , нейтрофілів — на 10% ($P > 0,05$);

— гарна переносимість і безпека терапії (НЯ тільки в $11,1\%$ випадків). (Див. р.3.2).

ПТ володіє помірними інтерференогенними властивостями. Динаміка індукції інтерференоутворення під час лікування хворих на ГВІ характеризується переважанням активності γ -ІФ з 2-ї по 9-у добу, з подальшим підвищенням α -ІФ, починаючи з 10 доби, і протягом всього наступного періоду прийому препарату. Час інтерференоконверсії співпадає з термінами настання позитивної клінічної динаміки.

Виявлені імуномодуляторна й інтерференогенна активності ПТ, є обґрунтуванням для призначення препарату пацієнтам з ГВІ: 1) у вигляді монотерапії або в комплексній терапії тяжкого і середньотяжкого перебігу ГВ процесу для

потенціювання противірусного ефекту; 2) у вигляді тривалої протирецидивної терапії в період реконвалесценції.

РОЗДІЛ 4

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

4.1. Протирецидивна ефективність протекфлазиду

Основним критерієм терапевтичної ефективності будь-якої противірусної терапії є її протирецидивна активність. З метою вивчення протирецидивної ефективності запропонованих схем терапії, ми проводили диспансерне спостереження протягом 1–2 років за всіма (236 чоловік) пацієнтами, що брали участь в дослідженні. Протягом даного періоду реконвалесценти проходили регулярне (кожні 2–3 місяці) соматоневрологічне і вірусологічне обстеження, що дозволило оцінити характер раннього і пізнього відновного періодів.

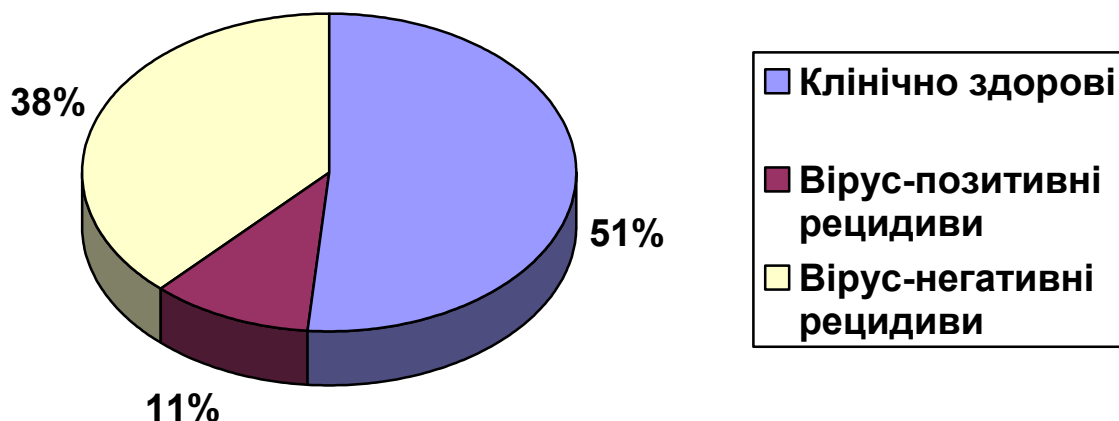
За наслідками першого курсу терапії всіх пацієнтів основної групи розділили на 3 групи (мал. 4.1):

1) пацієнти, що клінічно видужали, у яких протягом всього періоду диспансерного спостереження (до 2 років) не спостерігалось ні рецидивів, ні загострень залишкової неврологічної або соматичної патології — 121 (51,3±3,3)% людина;

2) з вірус «+» рецидивами — виявлення ознак відновлення реплікативної активності вірусів в крові і/або СМР методами ПЛР, ІФА на тлі появи нового симптому або групи симптомів з боку НС, внутрішніх органів або виразного погіршення симптомів, що вже були, після того, як стан хворого був стабільним протягом 2–3 місяців — у 25 (10,6±2,0)% осіб;

У поняття вірус «+» рецидив входило виявлення відновлення реплікації вірусів, які раніше були етіологічними чинниками захворювання у вигляді моно- або асоційованої ГВІ.

3) з вірус « \rightarrow » рецидивами — появи нового симптому або групи симптомів з боку НС, внутрішніх органів або виразного погіршення симптомів не пов'язаних з активацією вірусів, що вже були, — у 90 ($38,1 \pm 3,2$)% пацієнтів.



Мал. 4.1. Розподіл пацієнтів (%) за характером перебігу періоду реконвалесценції

Після проведення основного курсу терапії 159 пацієнтів продовжили прийом ПТ з протирецидивною метою за вище описаними схемами (див. розділ 2.2). До групи порівняння увійшли пацієнти II групи, що не одержували ПТ. За всіма ними після виписки із стаціонару було встановлене диспансерне спостереження протягом 1–2 років.

У табл. 4.1 представлена частота виникнення вірус «+» і вірус « \rightarrow » рецидивів в період реконвалесценції, залежно від характеру протирецидивної терапії.

Таблиця 4.1

Частота рецидивів, залежно від терапії в період реконвалесценції

Ознаки	Основна група, n=159		Група порівняння, n=77		P
	Абс	%	Абс	%	
Вірус «+» рецидив	13	$8,2 \pm 2,2$	12	$15,6 \pm 4,2$	0,04
Вірус « \rightarrow » рецидив	55	$34,6 \pm 3,8$	35	$45,5 \pm 5,7$	0,06

Примітка: «P» розраховувалось за методом кутового перетворення Фішера

Як видно з таблиці, в групі пацієнтів, які продовжили приймати ПТ частота вірус «+» рецидивів була в 1,9 раза рідше ($P < 0,05$), а частота вірус «-» рецидивів в 1,3 раза менше ($P > 0,05$), ніж в групі порівняння. Отже, препарат сприяє статистично значущому зниженню частоти вірус «+» рецидивів захворювання, але не впливає на частоту вірус «-».

Вірус «+» рецидиви захворювання в основній групі найчастіше реєструвалися у пацієнтів з EBV ($21,1 \pm 9,6$)% і HSV+CMV ($26,3 \pm 10,4$)% етіологією, в групі порівняння з однаковою частотою — серед пацієнтів з HSV ($33,3 \pm 14,2$)% і HSV+CMV ($33,3 \pm 14,2$)% етіологією. Вірус «+» рецидиви, як в основній, так і в групі порівняння, з однаковою частотою зустрічалися серед пацієнтів з моновірусною і з асоційованою ГВІ. У випадках з попередньою асоційованою ГВІ у 12 ($85,7 \pm 9,7$)% хворих спостерігалось відновлення реплікації одного з типів ГВ, що входили раніше до асоціації, найчастіше ($55,6 \pm 17,6$)% — CMV.

Вірус «-» рецидиви в основній групі частіше спостерігались у пацієнтів з HSV ($21,8 \pm 5,6$)%, HSV+CMV ($21,8 \pm 5,6$)% і HSV+CMV+EBV ($18,2 \pm 5,3$)% етіологією. У групі порівняння окрім вказаних типів ГВ і їх асоціацій, достатньо часто також був виявлений EBV ($14,3 \pm 6,0$)%, і поєднання вірусів HSV+EBV ($14,3 \pm 6,0$). Кореляції між етіологічним чинником і характером перебігу відновного періоду відмічено не було ($r = 0,02$; $p = 0,52$), але відмічена тенденція ускладнення перебігу періоду реконвалесценції у пацієнтів, у яких етіологічними чинниками моновірусної інфекції були HSV і EBV, а асоційованої ГВІ — поєднання вірусів HSV+CMV.

У табл. 4.2 представлена етіологічна структура ГВІ пацієнтів, у яких були зареєстровані рецидиви і загострення залишкових явищ.

Кореляційного зв'язку між клінічною формою, ступенем тяжкості захворювання і частотою вірус «+» і вірус «-» рецидивів встановлено не було ($r = 0,01$; $p = 0,7$), але відмічено, що вірус «+» рецидиви захворювання найчастіше реєструвалися в основній групі у пацієнтів з АЕ ($63,2 \pm 11,4$)% і ЕМІР

(31,6±11,0)%, переважно з середньотяжким перебігом (73,7±10,4)%, подібна тенденція спостерігалася і в групі порівняння (75,0±13,1%, 25,0±13,1% і 75,±13,1%, відповідно).

Таблиця 4.2

**Взаємозв'язок етіологічного чинника з характером перебігу
відновного періоду залежно від схеми терапії**

Тип вірусу/асоціацій	Досліджувані групи			
	Основна група, n=159		Група порівняння, n=77	
	Абс	%	Абс	%
Вірус «+» рецидив	13	8,2±2,2	12	15,6±4,2
HSV	2	10,5±7,2	4	33,3±14,2
CMV	1	5,3±5,3	2	16,7±11,2
EBV	4	21,1±9,6	1	8,3±8,3
HSV+CMV	5	26,3±10,4	4	33,3±14,2
HSV+EBV	1	5,3±5,3	—	—
HSV+CMV+EBV	—	—	1	8,3±8,3
Інші типи асоціацій	2	10,5±7,2	—	—
Вірус «-» рецидив	55	34,6±3,8	35	45,5±5,7
HSV	12	21,8±5,6	11	31,4±7,9
CMV	1	1,8±1,8	3	8,6±4,8
EBV	6	10,9±4,2	5	14,3±6,0
HSV+CMV	12	21,8±5,6	6	14,3±6,0
HSV+EBV	5	9,1±3,9	5	14,3±6,0
HSV+CMV+EBV	10	18,2±5,3	3	8,6±4,8
Інші типи асоціацій	9	16,4±5,0	2	5,7±3,9

Дещо відрізнялися етіологічні чинники пацієнтів з вірус «-» рецидивами. Так, в основній групі вірус «-» рецидиви частіше реєструвалася у пацієнтів з АЕ (59,7±6,6)% і практично з однаковою частотою — у пацієнтів з РЕМ (19,3±5,3)% і ЕМПР (21,1±5,5)%. У групі порівняння — у пацієнтів з ЕМПР, на відміну від

основної групи, практично не реєструвалися ($6,1 \pm 4,2$)%, але вище була частота загострень РЕМ ($24,2 \pm 7,6$)%. Характерним було також те, що вірус « \rightarrow » рецидиви, у вигляді наростання патологічної неврологічної симптоматики, як в основній групі, так і в групі порівняння, частіше реєструвалися у жінок ($78,2 \pm 5,6$)%. Провокаційними чинниками за цих обставин в основній групі у 29 ($52,7 \pm 6,8$)% пацієнтів був стрес, у 13 ($23,6 \pm 5,8$)% — приєднання гострої респіраторної вірусної інфекції, 13 пацієнтів ні з чим не могли зв'язати погіршення стану. Під час рецидивів тяжкість стану у 64 ($86,5 \pm 4,0$)% пацієнтів основної групи було оцінено як середньо тяжкий, у 10 ($13,5 \pm 4,0$)% — як легкий. Тяжкого перебігу серед пацієнтів основної групи зареєстровано не було. У неврологічному статусі пацієнтів даної групи в період рецидивів захворювання спостерігалось найчастіше домінування одного або кількох патологічних неврологічних синдромів. Найчастіше посилювався загально мозковий синдром ($87,8 \pm 3,8$)%, рухові ($47,3 \pm 5,8$), чутливі ($43,2 \pm 5,8$) і мозочкові розлади ($36,5 \pm 5,6$). Наростання патологічних симптомів з боку ЧН, психопатологічного синдрому, в порівнянні з первинним обстеженням, реєструвалися рідше ($24,3 \pm 5,0$ % і $43,2 \pm 5,8$ % відповідно). Позитивний клінічний ефект у 55 пацієнтів основної групи з помилковими рецидивами був досягнутий на тлі патогенетичної терапії. У 13 ($8,2 \pm 2,2$)% хворих, з вірус « $+$ » рецидивом, була застосована повторна противірусна терапія. Термін стабілізації стану на тлі терапії був відмічений на $7 \pm 2,5$ день терапії, що на 1–1,5 дня раніше, ніж при первинному курсі терапії.

У групі порівняння в період рецидивів стан у 3 ($6,4 \pm 3,6$)% пацієнтів було оцінено як тяжкий, у 38 ($80,9 \pm 5,8$)% пацієнтів — як середньотяжкий, у 6 ($12,8 \pm 4,9$)% — як легкий. На відміну від основної групи, у 3 пацієнтів цієї групи з такими діагнозами як РЕМ і ЕМПП під час повторного надходження в стаціонар, на фоні вірус « $+$ » рецидиву захворювання, спостерігалось погіршення стану, в порівнянні з попередніми оглядами. У клініці відмічене домінування осередкової неврологічної симптоматики над загально мозковою. У всіх 12 випадках вірус « $+$ » рецидиву захворювання пацієнтам була проведена комплексна етіопатогенетична терапія зі зміною противірусного препарату. У випадках вірус « \rightarrow » рецидиву

хворим був проведений курс патогенетичної терапії з включенням в схеми лікування ПТ. Стійкий позитивний клініко-неврологічний ефект був досягнутий в групі порівняння на $10 \pm 3,5$ день лікування, що на 1 день раніше ($P < 0,05$), ніж при первинному курсі терапії, але на 2 дні пізніше, ніж в основній групі ($P < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з ГВ ураженням НС існує висока вірогідність розвитку вірус «+» ($10,6 \pm 2,0$)% і вірус «-» ($38,1 \pm 3,2$)% рецидиву хвороби після проведення основного курсу терапії. Ускладнений період реконвалесценції найчастіше спостерігається у жінок ($70,4 \pm 4,3$), у пацієнтів з АЕ ($66,1 \pm 4,4$)%, ЕМПР ($66,1 \pm 4,4$)%, з середньотяжким перебігом захворювання, з такими етіологічними чинниками як HSV ($27,8 \pm 4,2$)%, EBV ($13,0 \pm 3,2$)% HSV+CMV ($24,4 \pm 4,0$)%. Відмічена тенденція до збільшення частоти вірус «+» рецидивів і скорочення міжрецидивного періоду в групах, де основний курс терапії проводився без застосування АНПП, але дане спостереження статистично незначуще ($P > 0,05$). Відсутність взаємозв'язку частоти виникнення вірус «-» рецидивів з характером проведеної етіопатогенетичної терапії, приблизно однакові терміни виникнення їх в групах, свідчать про іншу природу даних явищ. Тривале застосування ПТ після основного курсу терапії за спеціально розробленими схемами сприяє зменшенню частоти вірус «+» в 1,9 раза ($P < 0,05$) і вірус «-» рецидивів в 1,3 раза ($P > 0,05$), сприяє полегшенню ступеня тяжкості стану пацієнтів в цей період і скороченню термінів досягнення позитивної динаміки.

ВИСНОВКИ

У роботі узагальнені теоретичні і практичні дані про етіопатогенетичні і клінічні особливості герпесвірусної інфекції. Робота містить нове вирішення актуальної наукової задачі — підвищення ефективності лікування і запобігання рецидивуванню герпесвірусної інфекції шляхом проведення двоетапної етіопатогенетичної терапії із застосуванням протекфлазиду

1. У сучасній етіологічній структурі герпесвірусної інфекції переважають асоціації герпесвірусів ($59,3 \pm 3,2\%$), які частіше зустрічаються у хворих з хронічним перебігом хвороби. Домінують поєднання вірусів з різною чутливістю до ациклічних нуклеозидних противірусних препаратів (HSV+CMV — $22,9\%$ HSV+CMV+EBV — $15,3\%$ HSV+EBV — $8,1\%$), що утруднює вибір етіотропного лікування. Моногерпесвірусна інфекція зустрічається у $40,7 \pm 3,2\%$ хворих, переважно з гострим початком хвороби (у $19,5\%$ — HSV1/2, $13,1\%$ — EBV і $8,1\%$ — CMV).

2. Ураження організму при герпесвірусній інфекції має системний характер. У генезі нейроінфекційної патології провідну роль грає HSV, вісцеральної патології і гемостазіологічних порушень — EBV і CMV. У структурі патологічних проявів найчастіше мають місце астеничний (100%), цефалгічний ($97,9 \pm 1,0\%$) синдроми, недостатність функції черепних нервів ($75,4 \pm 2,8\%$), психічні ($72,0 \pm 2,9\%$), ліквородинамічні ($58,5 \pm 3,2\%$), чутливі ($53,8 \pm 3,3\%$), і вегетативні ($77,1 \pm 2,7\%$) порушення, лімфаденопатія ($94,9 \pm 1,4\%$), лихоманка ($81,4 \pm 2,5\%$) і помірне збільшення печінки ($59,8 \pm 3,2\%$).

3. У пацієнтів з герпесвірусною інфекцією спостерігається порушення клітинної і гуморальної ланки імунітету: зниження кількості NK-клітин, пригнічення активності мононуклеарів і нейтрофілів, на тлі підвищення більш ніж удвічі, порівняно з нормою, кількості імунних комплексів, що циркулюють, та аутоантитіл до основного білка мієліну і показників сенсibiliзації лімфоцитів до нейроспецифічних білків.

4. Протекфлазид в монотерапії середньотяжких і неускладнених форм герпесвірусної інфекції має помірну клініко-імунологічну ефективність, що

характеризується регресом сомато-неврологічної симптоматики на $8\pm 2,6$ день лікування; сероконверсією специфічних противірусних антитіл на $2,0\pm 0,8$ міс. лікування; підвищенням кількості NK-клітин на 17%, функціональної активності мононуклеарів на 20%, нейтрофілів на 10% і зниженням вираженості нейроаутоімунних реакцій в 1,5 раза. Небажані явища на тлі застосування протекфлазиду спостерігаються у 11% хворих. (Див.р.3.2.)

5. Динаміка індукції інтерфероноутворення на тлі прийому протекфлазиду характеризується переважанням спочатку активності γ -інтерферону, з подальшим підвищенням α -інтерферону. За умови щоденного вживання препарату пригнічення активності α - і γ -ІФ не спостерігається, що свідчить про відсутність рефрактерності імунотропних клітин до індукції ІФ.

6. У 48,7% реконвалесцентів після лікування, що застосовувалося нами, спостерігалися рецидиви, які тільки в $(21,7\pm 3,9)\%$ випадків супроводжувалися відновленням реплікативної активності вірусів. Застосування протекфлазиду в період реконвалесценції дозволяє зменшити частоту повторних клініко-вірусологічних (вірус «+») рецидивів в 1,9 раза, клінічних (вірус «-») рецидивів — в 1,3 раза, а також зменшити тяжкість перебігу хвороби і прискорити досягнення терапевтичного ефекту під час повторної терапії рецидиву.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з підозрою на герпесвірусну інфекцію рекомендується дослідження кількох біологічних середовищ одночасно (СМР, кров, слина, сеча) і комплексне клініко-лабораторне обстеження, з метою своєчасного виявлення вірусіндукованих соматичних порушень. У пацієнтів з ураженням нервової системи дослідження СМР, імунологічних і гемостазіологічних показників крові є обов'язковим.

2. Терапія пацієнтів з герпесвірусною інфекцією повинна мати 2 етапи: перший (1–2 міс.) — основний курс етіопатогенетичної терапії, другий — тривала (6–12 міс.) протирецидивна терапія протекфлазидом.

3. Протекфлазид в монотерапії (по 30 крапель на добу протягом 2-х місяців) допустимо застосовувати у пацієнтів: 1) з легким або середньотяжким перебігом без ознак швидкого прогресування хвороби; 2) з ДНК-негативними формами (виявлення тільки діагностичних титрів IgM і IgG в крові) герпесвірусної інфекції; 3) з домінуванням в клініці моносиндрому; 4) з важкою субкомпенсованою супутньою патологією; 5) з наявністю в анамнезі важких алергічних реакцій на хімічні протівірусні препарати.

4. Включення протекфлазиду до комплексних схем терапії дозволяє зменшити курсову дозу ациклічних нуклеозидних препаратів як мінімум на 20%.

5. Протекфлазид рекомендовано призначати з протирецидивною метою:

а) пацієнтам, що відповідають хоча б одному з нижче наведених критеріїв, протягом року (спочатку 3 рази на день: перші 6 міс. — по 10 крапель, потім по 8 крапель — 3 міс., надалі по 5 крапель — 2 міс.; і протягом останнього місяця — один раз на день по 5 крапель):

— наявність CMV і/або EBV інфекції;

— наявність асоційованої герпесвірусної інфекції;

— тривалість хвороби більше 3-х років;

— наявність важкого або хронічного перебігу з рецидивами захворювання (частота рецидивів більше 2-х на рік).

б) пацієнтам, у яких не було вище перерахованих ознак — протягом 6 міс. (спочатку 3 рази на день: перші 3 міс. — по 10 крапель, потім 1 міс. — по 8 крапель, 1 міс. — по 5 крапель; і останній місяць — один раз на день по 5 крапель).

6. Усім пацієнтам з герпесвірусною інфекцією з явищами ураження нервової системи рекомендовано 2-річне диспансерне одночасне спостереження інфекціоніста і невропатолога, з регулярними (протягом першого року — кожні 3 місяці) соматоневрологічним, вірусологічним та імунологічним обстеженнями, з метою своєчасного виявлення рецидиву захворювання і проведення протівірусної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агафонов А. П., Каменева С. Н., Агафонова О. А. и др. (всего 5 авторов). Вирусологические и иммунологические индексы у пациентов с рассеянным склерозом // Вестник Росс. Акад. Мед. Наук.— 2004.— №8.— С. 3–6.
2. Акимов Г. А., Лобзин В. С. и др., Клинико-патологические варианты заболеваний периферической нервной системы герпетической этиологии // Журн. неврологии и психиатрии.— 1980.— №8.— С. 1133–1139.
3. Андожская Ю. С., Кирсанова И. Н. Влияние внутрисосудистой фотомодификации крови на микроциркуляцию у больных с распространенным атеросклерозом // Эфферентная терапия. — 2003.— Том 9.— №4.— С. 51–55.
4. Антоняк С. Н., Вовк А. Д., Матяш В. І., Шевчук В. Б. / Методика застосування препарату протекфлазид при опортуністичних інфекціях у хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД: Інформаційний лист №41-2004.— Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМНУ.
5. Атаманюк В. П., Новик А. М., Рибалко С. Л., Дядюн С. Г. Новый антигерпетический препарат Протекфлазид // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобам: Тез. докл. VI з'їзду інфекціоністів України (25–27 вересня 2002 р.). — Одеса, 2002— С. 263–264.
6. Баринский И. Ф. Роль герпетических инфекций в патологии человека // Врач.— 1994.— №5.— С. 5–8.
7. Баринский И. Ф., Шубладзе А. К. Герпес: этиология, диагностика, лечение: Монография. — М.: Медицина, 1986. 269 с.
8. Баринский И. Ф., Шубладзе А. К. Этиология хронических вирусных нейроинфекций: Монография. — М.: Медицина, 1984. 166 с.
9. Барштейн Ю. А., Кононенко В. В. Порушення функції та структури гематоенцефалічного бар'єру як патогенетичний фактор розвитку герпетичної інфекції головного мозку // Інфекційні хвороби.— 1999.— №1.— С. 37–42.

10. Барштейн Ю. А., Кононенко В. В., Ярош О. О. та ін (всього 5 авторів). Значення гістогематичних бар'єрів і імунної системи в інфекційному процесі та вплив на них негативних факторів доквілля // Інфекційні хвороби.— 1995.— №2.— С. 47–50.
11. Барштейн Ю. А., Тринус Е. К., Кононенко В. В. и др. / Клинико-патогенетические и морфологические аспекты герпетического энцефалита // Доклады АН Украины.— 1992.— №3.— С. 135–141.
12. Беляков Н. А., Гуревич К. Я., Костюченко А. Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия.— 1997.— Том 3.— №4.— С. 3–6.
13. Бердычевский М. Я., Дашковская Э. М. Эффективность комплексного лечения дисциркуляторных энцефалопатий с применением ультрафиолетового облучения аутокрови // Журн. неврол. и псих.— 1991.— №1.— С. 75–78.
14. Бикбулатов Р. М., Папилова Е. И. и др. Клинические формы герпетического менингоэнцефалита у взрослых // Клин. мед.— 1982.— №10.— С. 54–58.
15. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. (+CD).— СПб.: Питер, 2003.— 688 с.: ил.
16. Веретник Г. И., Арчвадзе В. Г., Алексеев Г. И., Меленчук Г. М. Использование ультрафиолетом облученной аутокрови в лечении больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей // Вестн. хир.— 1991.— №1.— С. 36–40.
17. Ветчинникова О. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови // Врач. — 1995.— №3.— 3–7.
18. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни.— Т.1.— К.: Здоров'я 2000.— С. 157–198.
19. Волгарева Е. В., Волгарев А. П., Самойлова К. А. Влияние УФ-облученной аутологичной крови на функциональное состояние лимфоцитов периферической крови человека // Цитология.— 1990.— Том 32, №12.

20. Вотяков В. И., Коломиец А. Г. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромами иммунодефицитов // *Клин. мед.*— 1991.— №5.— С. 29–37.
21. Гармаш Л. Л., Псюк С. К., Мазорчук С. Г. та ін (всього 5 авторів). Протефлазид у лікуванні генітального герпесу // *Імунологія та алергологія.*— №3.— 2002.— С. 64–65.
22. Горбачев В. И., Зарубин М. В. Экстракорпоральная фармакотерапия // *Эфферентная терапия.*— 2002.— Том 8.— №2.— С. 12–19.
23. Горбачев В. И., Кузнецова Э. Э., Горбачева С. М. Эндотоксинрагия при острых деструктивных поражениях центральной нервной системы // *Эфферентная терапия.*— 1997.— Том 3.— №4.— С. 58–62.
24. Гошко О. Л., Матяш В. І., Шевчук В. Б. / Методика застосування препарату протефлазид в лікуванні хворих на герпетичну інфекцію: Інформаційний лист №42-2004.— Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. громашевського АМНУ.
25. Грачев Ю. В., Кукушкин М. Л. и др. Клиника и лечение герпетической тригеминальной ганглионевропатии // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 1998.— №11.— С. 4–8.
26. Гребенюк В. Н. Простой герпес (простой пузырьковый лишай) // *Русский медицинский журнал.*— №11.— С. 721–727.
27. Громов В. В., Чеботарев В. В., Иванов В. М. и др. (всего 6 авторов). Использование ультрафиолетового облучения крови в дерматологической практике // *Воен.-мед. журн.*— 1990.— №2.— С. 45–46.
28. Давыдов А. Т., Бельских А. Н., Костюченко А. Л. и др. (всего 6 авторов). Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии фармакорезистентных состояний у больных шизофренией // *Эфферентная терапия.*— 2002.— Том 8.— №1.— С. 22–30.
29. Давыдов А. Т., Нечипоренко В. В., Софронова А. Г. и др. (всего 6 авторов). Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии постинтоксика-

- ционных энцефалопатий у больных с опиатной наркоманией // Эфферентная терапия.— 2002.— Том 8.— №3.— С. 30–37.
30. Дамулин И. В. Инфекционные заболевания нервной системы. По материалам *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*. 2004.— Vol. 75, Suppl. 1// Неврологический журнал.— 2004.— №5.— С. 54–62.
31. Дашковский М. А. Влияние УФО аутокрови и течение послеоперационного периода у экологических больных // Применение ультрафиолетового облучения крови в медицине.— Саранск, 1992.— С. 69–72.
32. Деконенко Е. П., Куприянова Л. В., Мартыненко И. Н. и др. (всего 10 авторов). Вирусы герпеса как причина острого диссеминированного энцефаломиелита // Неврологический журнал.— 2004.— №3.— С. 10–15.
33. Деконенко Е. П., Лебедев А. В. Герпетические энцефалиты с психическими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии.— 1997.— №12.— С. 87–90.
34. Деконенко Е. П., Леонтьева И. Я. и др. Невриты лицевого нерва и их связь с вирусами герпеса // Журн. неврологии и психиатрии.— 2000.— №6.— С. 58–59.
35. Деконенко Е. П., Лобов М. А. и др. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса // Невр. журн.— 1999.— №4.— С. 46–52.
36. Деконенко Е. П., Мальцева Н. Н. и др. Герпетический энцефалит: клинико-вирусологический аспект // Журн. неврологии и психиатрии.— 1989.— №7.— С. 31–36.
37. Деконенко Е. П., Рудометов И. П. и др. Герпетический энцефалит при синдроме приобретенного иммунодефицита // Невр. журн. неврологии и психиатрии.— 1999.— №2.— С. 17–20.
38. Долгих М. С. Герпетические инфекции у иммунодефицитных пациентов // Терап. Архив.— 2000.— №11.— С. 59–65.
39. Долгушина Н. В., Макарацария А. Д. «Вирусные инфекции у беременных»: Руководство для врачей. — «Триада-Х», Москва, 2004. — 144 с.

40. Дракина С. А., Протас Н. И. и др. Псевдотуморозные стволые энцефалиты герпетической этиологии у взрослых // Российский мед. журн.— 1992.— №2.— С. 56–59.
41. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Монография. — М.: ООО «Медицинское и информационное агенство», 2003.— 604 с.: ил.
42. Завелевич М. П., Дядюн С. П., Рибалко С. Л. Интерфероногенна та апоптозомодулююча активність препарату «протефлазид». «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антисептиків, антибіотиків» 11–12.09.02.— С. 281–283.
43. Збаражский Ю. В. Совершенствование интенсивной терапии при бактериальных менингитах у новорожденных путем применения квантовых методов: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 1997.— 21 с.
44. Исаков В. А., Борисова В. В. и др. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. — СПб: Издательство «Лань». — 1999.— 192 с.
45. Исаков В. А., Ермоленко Д. К. и др. Эпидемиологические аспекты инфекции, связанной с вирусом герпеса человека 6-го типа // Вестник РАМН.— 1994.— №9.— С. 15–18.
46. Карандашов В. И., Петухов Е. Б. Лечебное применение ультрафиолетового облучения крови // БМЭ.— Т. 29.— 1988.— С. 531–533.
47. Карандашов В. И., Петухов Е. Б. Ультрафиолетовое облучение крови: Монография. — М.: Медицина, 1997.— 224 с.: ил.
48. Карандашов В. И., Петухов Е. Б., Зродников В. С. Квантовая терапия / Под ред. Н. Р. Палеева: Учебное пособие.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 336 с.
49. Карандашов В. И., Петухов Е. Б., Корнеев А. А., Финько И. А. УФ-облучение всей циркулирующей крови // Вестн. РАМН.— 1993.— №9.— С. 38–41.
50. Карандашов В. И., Петухов Е. Б., Мартынов М. Ю. Вязкость крови при сосудистой патологии // Микроциркуляция и гемореология: Материалы II Международной конференции.— Ярославль, 1999.— С. 200.

51. Клиническая нейрореаниматология: Руководство для врачей // А. А. Старченко; Под общ. ред. акад. РАМН, проф. В. А. Хилько — 2-е изд., доп.— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— 944 с.
52. Коломиец А. Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека: Монография. — Мн.: Наука и техника, 1986.— 262 с.
53. Коломиец А. Г., Коломиец Н. Д. Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология // Клин. мед.— 1997.— №1.— С. 10–14.
54. Коломиец А. Г., Малевич Ю. К. и др. Многоликий герпес (клинико-патогенетический полиморфизм герпетической инфекции): Монография. — Мн.: Наука и техника, 1988.— 72 с.
55. Коломиец А. Г., Протас И. И. и др. Особенности патогенеза, диагностики и терапии герпетической инфекции. ЦНС // Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение): Тез. докл. конференции.— М., 1990. С. 139–145.
56. Кононенко В. В. Герпесвірусні енцефіліти у дітей старшого віку // Дитячі інфекції: Укр. міжвідомча збірка.— 2001.— №28.— С. 178–183.
57. Кононенко В. В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих. // Лікарська справа.— 1999.— №5.— С. 61–64.
58. Кононенко В. В. Невідкладні стани у хворих на менінгіти та енцефаліти: Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика (В двох книгах).— К., 2000.— Випуск 9, кн. 1.— С. 451–460.
59. Кононенко В. В., Барштейн Ю. А., Сольська Т. В. Функціональні та структурні порушення при синдромі хронічної втоми викликаною герпесвірусами // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць., Вип. 1 (40).— Київ-Луганськ-Харків, 2002.— С. 202–208.
60. Кононенко В. В., Робак О. П., Рогожин В. О., Главацький О. Я. Магніторезонансна та комп'ютерна томографія головного мозку при герпесвірусних енцефалітах // Інфекційні хвороби.— 2004.— №3.— С. 9–15.

61. Кононенко В. В., Руденко А. О., Василенко Л. Г. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менингітів // Журнал практичного лікаря.— 2001.— №2.— С. 27–32.
62. Кононенко В. В., Руденко А. О., Чепкий Л. П. та ін. (всього 11 авторів). Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Метод. рекомендації. — МОЗ України, К., 2003.— 40 с.
63. Кононенко В. В., Ярош О. О., Барштейн Ю. А. та ін. (всього 5 авторів). Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імунокомпетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації.— Київ, 2003. 27 с.
64. Кражас Н. В. Цитомегаловирусная инфекция — современная диагностика // Клин. лаб. диагностика.— 1998.— №2.— С. 16–17.
65. Кражас Н. В., Рыбалкина Т. Н. и др. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Клин. лаб. диагностика.— 2000.— №8.— С. 15–16.
66. Крючко Т. А., Несина Н. И., Кошлакова Е. С., Костенко Ю. А. Опыт применения Протефлазида в комплексной терапии нейроинфекции у детей // Имунологія та алергологія.— 2002.— №3.— С. 38.
67. Кубанова А. А., Зудин А. Б. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности // Вестник дерматологии и венерологии.— 2000.— №3.— С. 10–16.
68. Кудратулаев К. Н. Интерферон и его индукторы в терапии рецидивирующего герпеса // Фельдшер и акушерка.— 1991.— №5.— С. 49–51.
69. Купчинский Р. А., Крылов А. А. Роль вируса Эпштейна-Барр и других герпесвирусов в этиологии и патогенезе атеросклероза и его осложнений. // Клиническая медицина.— 1993.— №1 — С. 52–55.
70. Лещинская Е. В., Мартынеко И. Н. и др. Острые менингоэнцефалиты у детей, вызванные вирусом простого герпеса 1 типа // Журн. неврологии и психиатрии.— 1981.— №4.— С. 536–542.
71. Лещинская Е. В., Папилова Е. И. и др. Хронический некротический энцефалит у детей // Арх. патологии.— 1983.— №4.— С. 20–17.

72. Лирцман И. В., Филюкова О. Б. Оценка влияния экстракорпорального ультрафиолетового облучения аутокрови больных в терминальных состояниях на некоторые показатели клеточного иммунитета // Анестезиология и реаниматология.— 1991.— №2.— С. 37–39.
73. Лобзин Ю. В., Львов Н. П. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы // Военно-мед. журн.— 2001.— №11.— С. 41–50.
74. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Мусселиус С. Г. Детоксикационная терапия: Руководство для врачей.— Серия «Мир медицины».— СПб.: Издательство «Лань», 2000.— 192 с.
75. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода: Монография. — Москва, «Триада-Х». — 2004.— 80 с.
76. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш. и др., всего 10 авторов. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач.— 2003.— №9.— С. 32–38.
77. Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б., Дидковский Н. А. Интерфероны и их индукторы. // Терапевтический архив.— 1998.— №11.— С. 35–39.
78. Малышева О. А., Ширинский В. С., Кожевников В. С., Старостина Н. М. Состояние вегетативной нервной и иммунной систем у инфицированных вирусом простого герпеса // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2001.— №3.— С. 37–40.
79. Маричев І. Л., Процап О. І., Кононенко В. В. Роль герпетичної інфекції при ураженні нервової системи // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті Л. В. Громашевського.— К., 2002.— С. 257–260.
80. Маркин В. А. Неспецифические противовирусные препараты: надежды и реалии // Военно-мед. журн.— 2000.— №8.— С. 51–60.

81. Марков И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: (Об. ст.). — К.: Издательство «АТЭк2, 2002.— 192 с. ; ил.
82. Марченко А. В. Влияние различных доз длинноволнового УФ-излучения на состав и свойства крови хирургических больных // Вестник хирургии им. Грекова.— 1990.— Т. 145.— №7. — С. 106–110.
83. Маскутова Н. А., Уманский К. Г. и др. Психические нарушения при энцефалитах, вызванных вирусом простого герпеса // Журн. неврологии и психиатрии.— 1989.— №2.— С. 7–10.
84. Матвеев В. А., Шевцова В. В. Клинико-лабораторная диагностика и исходы цитомегаловирусного энцефалита у детей // Педиатрия.— 1998.— №5.— С. 72–75.
85. Матяш В. И., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л., Василенко Л. Г. Этиопатогенетическая терапия тяжелых форм герпетической инфекции // Сучасна терапія хворих інфекційною та паразитарною патологією: Матеріали Научно-практичної конференції (12–13 марта 2002 г). — Харьков. — 2002.
86. Мачке Х. Й., Михалик М., Уголев А. А. О диагностике и лечении энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса // Журнал неврологии и психиатрии.— 1989.— Вып. 6.— С. 109–111.
87. Михайленко А. А. Клиническая дифференциация герпетических ганглионевритов//Клин. мед.— 1987.— №10.— С. 116–119.
88. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Ю. С. Гольдфарб, В. И. Казачков, С. Г. Мусселиус и др. (всего 6 авторов) / Под ред. Е. А. Лужникова.— М.: Медицина, 2001.— 304 с.
89. Нестерова Н. В., Дяченко Н. С., Атаманюк В. П., Новик А. М., Шаламай А. С., Рыбалко С. Л., Загородняя С. Д., Баранова Г. В.. Разработка препаратов, активных против вируса Эпштейна-Барр. // Анали Мечніковського інституту: Матеріали научної конференції. — Харьков, 2003.— №4–5.— С. 151–152.
90. Новицкий В. А., Пушкарская Н. Л. и др. Герпетические вакцины // Вопросы вирусологии.— 1987.— №3.— С. 261–277.

91. Носик Н., Чешик С. Лекарственная терапия при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях // Врач.— 1995.— №1.— С. 18–20.
92. Палеев Н. Р., Ветчинникова О. Н., Плаксина Г. В., Бручеева И. С. Эффективность экстракорпорального ультрафиолетового облучения аутокрови в лечении хронических неспецифических заболеваний легких // Вестн. РАМН.— 1993.— №3.— С. 3–6.
93. Палеев Н. Р., Черняков В. Л., Бойков А. К., Ветчинникова О. Н. Ультраструктурные изменения эритроцитов, облученных ультрафиолетовым светом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.— 1990.— Т. 109.— №1.— С. 69–72.
94. Петухов Е. Б., Александрова Н. П., Кошкин В. М. Повышение вязкости крови у больных с хронической артериальной недостаточностью конечностей и ее коррекция методом инфузий УФ-облученной кровью // Клин. хир.— 1988.— №7.— С. 26–29.
95. Пономарева Е. Н., Хмара М. Е. и др. Клинические особенности прогрессирующей фокальной эпилепсии герпетической этиологии // Врач. дело.— 2000.— №5.— С. 106–110.
96. Попов В. Ф. Лекарственные формы интерферонов: Монография. — М.: «Триада-Х», 2002. — 136 с.
97. Посібник з хіміотерапії вірусних інфекцій: Навчально-методичний посібник для лікарів / за ред. Дзюблик І. В.— К., 2004.— 176 с.
98. Прилуцкий А. С., Лесниченко Д. А., Майлян Э. А. Применение индукторов интерферона с целью снижения вирусовыделения при цитомегаловирусной инфекции // Імунологія та алергологія.— 2004.— №2.— С. 7–8.
99. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Варианты герпетических энцефалитов //Журн. неврологии и психиатрии.— 1988.— №2.— С. 27–32.
100. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Клинико-лабораторная диагностика генерализованной герпетической инфекции // Герпесвирусные инфекции: Тез. докл. конференции.— М., 1990.— С. 23–28.

101. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Клинические формы острых герпетических поражений ЦНС у взрослых // Журн. неврологии и психиатрии.— 1992.— №2.— С. 44–47.
102. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Клинический полиморфизм герпетических поражений центральной нервной системы//Клин. мед.— 1989.— №2.— С. 33–37.
103. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Хронические формы герпетических поражений ЦНС у взрослых // Журн. неврологии и психиатрии.— 1991.— №2.— С. 30–33.
104. Протас И. И., Коломиец И. Г. и др. Хронический герпетический энцефалит с прогрессирующим эпилептическим синдромом // Журн. неврологии и психиатрии.— 1993.— №4.— С. 18–21.
105. Протас И. И., Хмара М. Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии.— 2002.— №2.— С. 73–75.
106. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. — НПК «Экофарм». Киев. — 2002. 69 с.
107. Рахманова А. Г., Американцева Н. Ф. и др. Применение аутотрансфузий ультрафиолетового облучения крови при тяжелых формах вирусного гепатита В. // Советская медицина.— 1991.— №6.— С. 61–63.
108. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA: Монография. — М., МедиаСфера, 2003. — 312 с.
109. Рибалко С. Л., Дядюн С. Г., Атаманюк В. П., Новик А. М. Вивчення антигерпетичної активності протефлазиду// Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антисептиків, антибіотиків: Матеріали наукової конференції (11–12.09.02). — Київ. 2002. — С. 350–353.
110. Рибалко С. Л., Завелевич М. П., Атаманюк В. П. Нешкідливість препарату «протефлазид» дослідження кісткового мозку мишей та культури клітин // Вісник Вінницького державного медичного університету, 2002.— С. 273–275.

111. Ромащенко О. В., Руденко А. В., Шалковский С. И. та ін. (всього 5 авторів). Діагностика та лікування запальних захворювань урогеніталій у жінок. Актуальні проблеми нефрології: Сборник научных статей XIV Всеукраинской научно-практической нефрологической конференции (2–4 октября 2003). — С. 276–283.
112. Ронцупкин Д. И., Амосов А. К. и др. Изменение агрегационного взаимодействия клеток крови при УФ-облучении // Вопр. испол. оптич.— С. 36–42.
113. Руденко А. А., Берестовая Т. Г. Индукторы интерферона в лечении гриппа. // Журнал практичного лікаря.— 2001.— №6.— С. 51–53.
114. Руденко А. О., Муравська Л. В. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема // Інфекційні хвороби.— 2001.— №2.— С. 5–11.
115. Руденко А. О., Муравська Л. В., Берестова Т. Г. та ін. (всього 8 авторів). Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень // Сучасні інфекції.— 2003.— №2.— С. 37–43.
116. Руженков В. А., Дронова Т. Г. Обоснование применения ультрафиолетового облучения крови при лечении хронического алкоголизма // Эфферентная терапия, 2002.— Том 8.— №1.— С. 32–35.
117. Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Шевченко Ю. Л., Шабалин В. Н., Заривчацкий М. Ф., Селиванов Е. А. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003.— 608 с.
118. Самойлова К. А., Снопов С. А., Оболенская К. Д. и др. (всего 6 авторов). Пусковые механизмы лечебных эффектов аутотрансфузий УФ-облученной крови (мембранотропное действие на эритроциты и тромбоциты) // Вестн. хир.— 1989.— №12. — С. 51–61.
119. Сельков С. А., Павлов О. В. и др. Эффективность таблетированой (кишечно-растворимой) формы циклоферона в терапии герпетической инфекции // Лечащий врач.— 1999.— №2–3.— С. 10–11.

120. Семенова Т. Б., Губанова Е. И. Современные представления о клинике, особенностях эпидемиологии и лечении простого герпеса // Лечащий врач.— 1999.— №2–3.— С. 10–16.
121. Семенова Т. Б., Федорва С. М. и др. Лечение рецидивирующего герпеса // Вестник дерматологии и венерологии.— 1991.— №2.— С. 67–68.
122. Смирнов Ю. А., Говоркова Е. А., Правдина Н. Ф. и др. (всего 5 авторов). Действие УФ-облучения на репродукцию вируса гриппа А и активность вирионов РНК-полимеразы // Вопросы вирусологии.— 1991.— Т. 36.— №2.— С. 152–154.
123. Сокорина М. Н. Дадиомова М. А. и др. Принципы диагностики и терапии герпетических энцефалитов у детей // Простой герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомич. проявления): Сб. науч. тр.— Л., 1998.— С. 92–98.
124. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей.— М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2004.— 416 с.: ил.
125. Сухих Г. Т., Марченко А. А., Шуршалина А. В. Состояние иммунной системы при генитальном герпесе. // Проблемы репродукции.— 2000.— №6.— С. 16–20.
126. Третьякова Е. И. Лечение зовираксом инфекций, вызываемых герпес-вирусами // Рос. жур. кожных и венерических болезней.— 1998.— №3.— С. 39–41.
127. Тринус О. К., Руденко А. О., Муравська Л. В. та ін. (всього 5 авторів). Діагностика і лікування вірусних менингоенцефалітів: Метод. рекомендації.— МОЗ України, К., 1995.— 24 с.
128. Уманский К. Г. Вирусные нейроинфекции (к проблеме патологии адаптации) // Журн. неврологии и психиатрии.— 1980.— №8.— С. 1235–1240.
129. Уманский К. Г., Рудометов Ю. П. и др. Острые некротические энцефалиты у взрослых // Журн. неврологии и психиатрии.— 1983.— №5.— С. 696–703.

130. Фарбер Н. А. Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине // Терап. архив.— 1989.— №11.— С. 6–11.
131. Федотов В. П., Погребняк Л. А., Кононова В. А., Тарнавская Н. Н., Тимофеева И. И.. Применение Протефлазида в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом. // Дерматология, Косметология, Сексопатология.— 2002.— №3–4.— С. 204.
132. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты): Монография. — В., Издательство Винницкого медицинского Университета им. Н. И. Пирогова, 1995. — 223 с.
133. Хамаганова И. В. Рецидивирующий герпес у больных разными заболеваниями внутренних органов // Терап. архив.— 1991.— №10.— С. 154–156.
134. Хахалин Л. Н., Абазова Ф. И. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций // Терап. архив.— 1995.— №1.— С. 55–59.
135. Хахалин Л. Н., Соловьева В. В. Герпесвирусные заболевания человека // Клин. фармакология и терапия.— 1998.— №7.— С. 72–76.
136. Хмара М. В., Гайдук Ф. М. Особенности прогрессирующих деменций у больных герпетическим энцефалитом // Журн. неврологии и психиатрии.— 1995.— №5.— С. 83–86.
137. Ходак Л. А., Стариков В. И. Герпес-вирусы и ассоциированные с ними онкозаболевания // Межд. мед.— 2001.— №3.— С. 74–77.
138. Цинзерлинг А. В., Индюкова М. Г. Роль простого герпеса в современной патологии человека // Простой герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления): Сб. науч. тр.— Л., 1998.— С. 5–14.
139. Цинзерлинг В. А., Чухловина М. Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для врачей многопрофильных стационаров.— СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005.— 448 с.

140. Чепкій Л. П., Кононенко В. В., Гавриш Р. В., Главацький О. Я. Інтенсивна терапія герпесвірусних енцефалітів у нейрохірургічних хворих // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.— 2002.— №2(Д).— С. 28–31.
141. Чиркин В. В., Семенов В. Ф., Карандашов В. И. Вторичные иммунодефициты. Монография. — М.: Медицина, 1999.— 248 с.: ил.
142. Шубладзе А. К., Маевская Т. М. Герпес: Монография. — М.: Медицина, 1971. 238 с.
143. Шубладзе А. К., Посевая Т. А. и др. Выделение вируса простого герпеса при хроническом менингоэнцефалите // Вопр. вирусологии.— 1981.— №1.— С. 75–79.
144. Шульженко А. Е. Иммуномодуляторы в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Лечащий врач. —2002. — №11.— С. 10–12.
145. Эттингер О. А, Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Аутоиммунные поражения щитовидной железы как осложнение терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов // Терапевтический архив.— 1999.— №12.— С. 69–72.
146. Эфферентная терапия / Под редакцией и при участии проф. А. Л. Костюченко — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003.— 432 с.
147. Эфферентная терапия. Фильтрационный плазмаферез / В. И. Черный, В. С. Костенко, Т. П. Кабанько и др. (всего 5 авторов) — К.: Здоров'я, 2003.— 336 с.
148. Ярош О. О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій // Інфекційні хвороби.— 2003.— №1.— С. 5–9.
149. Ярош О. О. Особливості діагностики та лікування герпетичного енцефаліту з епілептичним синдромом // Інфекційні хвороби.— 2002.— №1.— С. 13–17.
150. Ярош О. О., Сова С. Г. Досвід застосування інстенону та енцефаболу у відновному лікуванні хворих з наслідками герпетичного енцефаліту // Інфекційні хвороби.— 2004.— №2.— С. 44–49.
151. Adams O., Besken K., Oberdorfer C., MacKenzie C.R., Russing D., Daubener W. Inhibition of human herpes simplex virus type 2 by interferon gamma and tumor

- necrosis factor alpha is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Microbes Infect.* 2004 Jul; 6(9).— Pp. 806–812.
152. Alison B. A., Pritchard P. H., Hsiang Y. N., Levy J. Low density lipoprotein as a delivery vehicle in various applications of photodynamic therapy // *Clin. Invest. Med.*— 1993.— Vol. 16, N4.— Suppl. 9.
153. Amici C., Belardo G., Rozera C., Bernasconi D., Santoro M. G. Inhibition of herpesvirus-induced HIV-1 replication by cyclopentenone prostaglandins: role of I κ B kinase (IKK). *AIDS.* 2004 Jun 18;18(9).— Pp. 1271–1280.
154. Asano Y. et al. Fatal encephalitis / encephalopathy in primary human herpesvirus G infection // *Arch. Diws. Child H.*— 1992.— Vol. 67.— Pp. 1484–1485.
155. Bacon C. M., Miller R. F., Noursadeghi M., McNamara C., Du M. Q., Dogan A. Pathology of bone marrow in human herpes virus-8 (HHV8)-associated multicentric Castleman disease. *Br J Haematol.* 2004 Dec;127(5).— Pp. 585–591.
156. Bakchine S. et al. Syndrome de Kluver — Bucy complet apres une encephalite a herpes type 2 // *Rev. neurol (Paris).*— 1986.— T. 142.— Pp. 126–132.
157. Baker D., Brown Z., Hollier L. M., Wendel G. D. Jr., Hulme L., Griffiths D. A., Mauskopf J. Cost-effectiveness of herpes simplex virus type 2 serologic testing and antiviral therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6).— Pp. 2074–2084.
158. Baker M. K. et al. Herpes simplex type 2 encephalitis in non-immunocompromised adult // *J. Neurol. Neuro surg. Psychiat.*— 1988.— Vol. 51.— Pp. 455–456.
159. Bakis S., Zagarella S. Intermittent oral cyclosporin for recurrent herpes simplex-associated erythema multiforme. *Australas J Dermatol.* 2005 Feb;46(1).— Pp. 18–20.
160. Berger C., Perez M., Laroche L., Edelson R. Inhibition of Autoimmune Disease in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Induced by Exposure to singeneic Photoinactivated Lymphocytes // *J. invest. Derm.*— 1990.— Vol. 94, N1.— P. 52–57.
161. Bert R. J., Samawareerwa R., Melhem E. R. CNS MR and CT findings associated with a clinical presentation of herpetic acute retinal necrosis and herpetic

- retrobulbar optic neuritis: five HIV-infected and one non-infected patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Nov-Dec;25(10).— Pp. 1722–1729.
162. Bettega J. M, Teixeira H, Bassani V. L, Barardi C. R, Simoes C. M. Evaluation of the antiherpetic activity of standardized extracts of *Achyrocline satureioides*. *Phytother Res.* 2004 Oct;18(10).— Pp. 819–823.
163. Biswas A., Das S. K., Roy T., Dhibar T., Ghorai S. P. Acute intracerebral haematoma — an unusual presentation of herpes simplex encephalitis. *J Assoc Physicians India.* 2004 Jan;52.— Pp. 69–71.
164. Boos J. et al. *Viral Encephalitis.*— Oxford. 1986.
165. Boriskin Y. S., Rice P. S., Stabler R. A., Hinds J., Al-Ghusein H., Vass K., Butcher P. D. DNA microarrays for virus detection in cases of central nervous system infection. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12).— Pp. 5811–5818.
166. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology. *Am Heart J,* 1999; 138(5).— Pp. 473–475.
167. Carbone F. R., Belz G. T., Heath W. R. Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. *Trends Immunol.* 2004 Dec;25(12).— Pp. 655–658.
168. Chakrabarty A., Beutner K. Therapy of other viral infections: herpes to hepatitis. *Dermatol Ther.* 2004;17(6).— Pp. 465–490.
169. Cheng G., Feng Z., He B. Herpes simplex virus 1 infection activates the endoplasmic reticulum resident kinase PERK and mediates eIF-2 α dephosphorylation by the gamma(1)34.5 protein. *J Virol.* 2005 Feb;79(3).— Pp. 1379–1388.
170. Cherpes T. L., Meyn L. A., Hillier S. L. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis.* 2005 Feb;32(2).— Pp. 84–89.
171. Chien T. C., Saluja S. S., Drach J. C., Townsend L. B. Synthesis and antiviral evaluation of polyhalogenated imidazole nucleosides: dimensional analogues of 2,5,6-trichloro-1-(beta-D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J Med Chem.* 2004 Nov 4;47(23).— Pp. 5743–5752.

172. Cohen P., Guillevin L. [Vasculitis associated with viral infections] [Article in French] *Presse Med.* 2004 Nov 6;33(19 Pt 2).— Pp. 1371–1384.
173. Cooper D., Pride M. W., Guo M., Cutler M., Mester J.C., Nasar F., She J., Souza V., York L., Mishkin E., Eldridge J., Natuk R. J. Interleukin-12 redirects murine immune responses to soluble or aluminum phosphate adsorbed HSV-2 glycoprotein D towards Th1 and CD4+ CTL responses. *Vaccine.* 2004 Nov 25;23(2).— Pp. 236–246.
174. Corey L. et al. Infections with Herpes simplex virus (Second of two parts) // *New Engl. J. Med.*— 1986.— Vol. 314.— №12.— Pp. 749–757.
175. Crump C. M., Bruun B., Bell S., Pomeranz L. E., Minson T., Browne H. M. Alphaherpesvirus glycoprotein M causes the relocalization of plasma membrane proteins. *J Gen Virol.* 2004 Dec;85(Pt 12).— Pp. 3517–3527.
176. Davies N. W., Brown L. J., Gonde J., Irish D., Robinson R. O., Swan A. V., Banatvala J., Howard R. S., Sharief M. K., Muir P. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1).— Pp. 82–87. Comment in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1).— P. 10.
177. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol.* 2004 Dec 15;68(12).— Pp. 2301–2315.
178. Dennett C. et al. HSV-1 and HSV-2 in Herpes simplex encephalitis // *J. Med. Virol.*— 1997.— Vol. 53.— Pp. 1–3.
179. Derebery M. J., Fisher L. M., Iqbal Z. Randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial of famciclovir for reduction of Meniere's disease symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;131(6).— Pp. 877–884.
180. Dorfman L. J. Cytomegalovirus encephalitis in adults // *Neurology.*— 1973.— Vol. 23.— Pp. 196–200.
181. Duhaut P., Bosshard S., Ducroix J. P. Is giant cell arteritis an infectious disease? Biological and epidemiological evidence. *Presse Med.* 2004 Nov 6;33(19 Pt 2).— Pp. 1403–1408.

182. Ernst E. Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction // *Br. Heart J.*— 1990.— Vol. 64 (4).— P. 248–250.
183. Gonzalez J. C., Kwok W. W., Wald A., McClurkan C. L., Huang J., Koelle D. M. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen and E-selectin ligand by circulating human memory CD4+ T lymphocytes specific for herpes simplex virus type 2. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15;191(2).— Pp. 243–254.
184. Gupta R., Wald A., Krantz E., Selke S., Warren T., Vargas-Cortes M., Miller G., Corey L. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis.* 2004 Oct 15;190(8).— Pp. 1374–1381.
185. Hajnalka M., Endre P., Istvan G., Peter K., Ferenc K. [Early onset dementias: three cases] [Article in Hungarian] *Ideggyogy Sz.* 2004 Nov 20;57(11–12).— Pp. 417–422.
186. Hernandez-Losa J., Fedele C. G., Pozo F., Tenorio A., Fernandez V., Castellvi J., Parada C., Ramon y Cajal S. Lack of association of polyomavirus and herpesvirus types 6 and 7 in human lymphomas. *Cancer.* 2005 Jan 15;103(2).— Pp. 293–298.
187. Hoshino Y., Dalai S. K., Wang K., Pesnicak L., Lau T. Y., Knipe D. M., Cohen J. I., Straus S. E. Comparative efficacy and immunogenicity of replication-defective, recombinant glycoprotein, and DNA vaccines for herpes simplex virus 2 infections in mice and guinea pigs. *J Virol.* 2005 Jan;79(1).— Pp. 410–418.
188. Ibrahim A. I., Obeid M. T., Jouma M. J., Moasis G. A., Al-Richane W. L., Kindermann I., Boehm M., Roemer K., Mueller-Lantzsch N., Gartner B. C. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *J Clin Virol.* 2005 Jan;32(1).— Pp. 29–32.
189. Illan H., Jacob N., Maiolo E., Cisterna D., Schiavelli R., Freire M. C. [Antiviral sensitivity of herpes simplex virus in immunocompromised patients] [Article in Spanish] *Rev Argent Microbiol.* 2004 Apr-Jun;36(2).— Pp. 88–91.
190. Inuzuka T. [Limbic encephalitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy] [Article in Japanese] *Rinsho Shinkeigaku.* 2004 Nov;44(11).— Pp. 799–801.

191. Jha S., Patel R., Yadav R. K., Kumar V. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis. *J Assoc Physicians India*. 2004 Jan;52.— Pp. 24–26.
192. Johannsen E., Luftig M., Chase M.R., Weicksel S., Cahir-McFarland E., Illanes D., Sarracino D., Kieff E. Proteins of purified Epstein-Barr virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 16;101(46).— Pp. 16286–16291.
193. Johnson R. T. Acute encephalitis // *Clin. Inf. Dis.*— 1996.— Vol. 23.— Pp. 219–226.
194. Kandolf R. [Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy] [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Oct 8;129(41).— Pp. 2187–2192.
195. Kezuka T. [Ocular inflammation with varicella-zoster virus and immune privilege] [Article in Japanese] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004 Nov;108(11).— Pp. 649–653.
196. Kohlhoff S. A., Marciano T. A., Rawstron S. A. Low-dose acyclovir for HSV-2 meningitis in a child. *Acta Paediatr*. 2004 Aug;93(8).— Pp. 1123–1124.
197. Kumar R. 5-(1-Substituted) alkyl pyrimidine nucleosides as antiviral (herpes) agents. *Curr Med Chem*. 2004 Oct;11(20).— Pp. 2749–2766.
198. Kupila L., Vainionpaa R., Vuorinen T., Marttila R.J., Kotilainen P. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10).— Pp. 1553–1557.
199. Lee J. B., Hayashi K., Maeda M., Hayashi T. Antiherpetic activities of sulfated polysaccharides from green algae. *Planta Med*. 2004 Sep;70(9).— Pp. 813–817.
200. Lipkin W. I. European consensus on viral encephalitis // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349.— Pp. 299–300.
201. Littler E. The past, present and future of antiviral drug discovery. I *Drugs*. 2004 Dec;7(12).— Pp. 1104–1112.
202. Love S., Koch P., Urbach H., Dawson T. P. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Nov;63(11).— Pp. 1173–1181.

203. Matthews J. L., Newman J. T. et al. Photodynamic therapy of viral contaminants with potential for blood bank applications // *Transfusion*.— 1988.— Vol. 28, N1.— P. 81–83.
204. Mengelle C., Sandres-Saune K., Miedouge M., Mansuy J.M., Bouquies C., Izopet J. Use of two real-time polymerase chain reactions (PCRs) to detect herpes simplex type 1 and 2-DNA after automated extraction of nucleic acid. *J Med Virol*. 2004 Nov;74(3).— Pp. 459–462.
205. Mettenleiter T. C. Budding events in herpesvirus morphogenesis. *Virus Res*. 2004 Dec;106(2).— Pp. 167–180.
206. Miller G. E., Freedland K. E., Duntley S., Carney R. M. Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 1;95(3).— Pp. 317–321.
207. Mostaza J. M., Camino N., Gerique J. G., Pena R., Baquero M., Lahoz C. C-reactive protein levels and prevalence of chronic infections in subjects with hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism*. 2005 Jan;54(1).— Pp. 33–37.
208. Nicholson A. C., Hajjar D. P. Viral activation of coagulation cascade. *Am. Heart J.*, 1999; 138(5).— Pp. 461–464.
209. Norberg P., Bergstrom T., Rekabdar E., Lindh M., Liljeqvist J. A. Phylogenetic analysis of clinical herpes simplex virus type 1 isolates identified three genetic groups and recombinant viruses. *J Virol*. 2004 Oct;78(19).— Pp. 10755–10764.
210. Pavic M., Rabar D., Amah Y., Debourdeau P., Milon M. P., Rousset H., Colle B., Crevon L. [Acute aseptic meningitis in adults. Retrospective study of 32 cases] [Article in French] *Presse Med*. 2004 Dec 4;33(21).— Pp. 1511–1515.
211. Pollara G., Jones M., Handley M. E., Rajpopat M., Kwan A., Coffin R. S., Foster G., Chain B., Katz D. R. Herpes simplex virus type-1-induced activation of myeloid dendritic cells: the roles of virus cell interaction and paracrine type I IFN secretion. *J Immunol*. 2004 Sep 15;173(6).— Pp. 4108–4119.
212. Price R. W. Neurological complications of HIV infection // *Ibid*.— 1996.— Vol. 348.— Pp. 445–452.

213. Remington M. Minimizing recurrences of genital herpes—a role for suppressive antiviral therapy. *JAAPA*. 2004 Aug;17(8).— Pp. 19–24.
214. Sasadeusz J. J. et al. Herpes latency, meningitis, radiculomyelopathy and disseminated infection // *Genitourin. Med.*— 1994.— Vol. 70.— Pp. 369–377.
215. Schmid-Wendtner M. H., Korting H. C. Penciclovir cream-improved topical treatment for herpes simplex infections. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004 Sep-Oct;17(5).— Pp. 214–218.
216. Schultze D., Weder B., Cassinotti P., Vitek L., Krausse K., Fierz W. Diagnostic significance of intrathecally produced herpes simplex and varicella-zoster virus-specific antibodies in central nervous system infections. *Swiss Med Wkly*. 2004 Nov 27;134(47-48).— Pp. 700–704.
217. Sheehan J., Kearney P. M., Sullivan S. O., Mongan C., Kelly E., Perry I. J. Acute coronary syndrome and chronic infection in the Cork coronary care case-control study. *Heart*. 2005 Jan;91(1).— Pp. 19–22.
218. Slifkin M., Doron S., Snyderman D. R. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs*. 2004;64(24).— Pp. 2763–2792.
219. Stranska R., Schuurman R., Nienhuis E., Goedegebuure I. W., Polman M., Weel J. F., Wertheim-Van Dillen P. M., Berkhout R. J., van Loon A. M. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization. *J Clin Virol*. 2005 Jan;32(1).— Pp. 7–18.
220. Tsai J. H., Tsai C. H., Cheng M. H., Lin S. J., Xu F. L., Yang C. C. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol*. 2005 Feb;75(2).— Pp. 276–281.
221. Tunback P., Bergstrom T., Lowhagen G. B., Hoebeke J., Liljeqvist J. A. Type-specific reactivity of anti-glycoprotein G antibodies from herpes simplex virus-infected individuals is maintained by single or dual type-specific residues. *J Gen Virol*. 2005 Feb;86(Pt 2).— Pp. 247–251.

222. Valencia I., Miles D. K., Melvin J., Khurana D., Kothare S., Hardison H., Legido A. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2004 Dec;35(6).— Pp. 371–376.
223. Varcellotti G. M. Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1998; 2.— Pp. 3–6.
224. Visseren F. L., Bouwman J. J., et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb. Haemost.*, 2000; 84(2).— Pp. 319–324.
225. Vrabec J. T., Alford R. L. Quantitative analysis of herpes simplex virus in cranial nerve ganglia. *J Neurovirol*. 2004 Aug;10(4).— Pp. 216–222.
226. Wagenpfeil S., Neiss A., Wutzler P. Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Nov;10(11).— Pp. 954–960.
227. Watzinger F., Suda M., Preuner S., Baumgartinger R., Ebner K., Baskova L., Niesters H. G., Lawitschka A., Lion T. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Nov;42(11).— Pp. 5189–5198.
228. Weinberg A., Bloch K. C., Li S., Tang Y. W., Palmer M., Tyler K. L. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15;191(2).— Pp. 234–237.
229. Whitley R. J. Viral encephalitis // *Ibid.*— 1990.— Vol. 323.— Pp. 242–250.
230. Williams J. D., Chen J. J., Drach J. C., Townsend L. B. Synthesis and antiviral activity of 3-formyl- and 3-cyano-2,5,6-trichloroindole nucleoside derivatives. *J Med Chem*. 2004 Nov 4;47(23).— Pp. 5766–5772.
231. Williams J. D., Ptak R. G., Drach J. C., Townsend L. B. Synthesis, antiviral activity, and mode of action of some 3-substituted 2,5,6-trichloroindole 2'- and 5'-deoxyribonucleosides. *J Med Chem*. 2004 Nov 4;47(23).— Pp. 5773–5782.
232. Woo P., Mangaro M. Aberrant recurrent laryngeal nerve reinnervation as a cause of stridor and laryngospasm. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Oct;113(10).— Pp. 805–808.

233. Wozniak M. A., Shipley S. J., Combrinck M., Wilcock G. K., Itzhaki R. F. Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. *J Med Virol.* 2005 Feb;75(2).— Pp. 300–306.
234. Yamazaki E., Kamijoh A., Taguchi J., Hyoh R., Motomura S., Kodama F., Kobayashi S., Maruta A., Nagao T., Ishigatsubo Y. [Fatal acute visceral disseminated varicella-zoster virus infection in a patient with chronic graft-versus-host disease] [Article in Japanese] *Rinsho Ketsueki.* 2004 Sep;45(9).— Pp. 1053–1057.
235. Youd P., Main J., Jackson E. CMV infection and thrombosis: a causative association. *J. of Inf.,* 2003; 46(2).— Pp. 141–143.