

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТОМ ПРОТЕФЛАЗІД ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ EBV-ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ В СТАДІЇ РЕАКТИВАЦІЇ**

Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Вальчук І.В., \*Білянська Л.М., Войнович Л.О., Солоп Л.М.  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
\*Західноукраїнський Центр клінічної імунології та алергології, м. Львів

Постійний вплив на людину ксенобіотиків, зростання ступеня резистентності патогенів, неефективність традиційних антимікробних і противірусних середників, недостатня реакція імунної системи на інтервенцію патогенів, зростання „епідеміологічного синергізму вірусів” - це тільки невелика частина так званих „глобальних екологічних проблем людства”, результатом яких є генетичні дефекти та формування патологічних процесів у різних органах і системах людського організму. Для вже відомих вірусів характерна мутація їх генів, синтез імунотоксинів, ураження інших органів, тропізм до клітин нервової та імунної системи, прогресування хвороб, стійких до традиційної терапії [1].

У своїй практичній діяльності лікарі багатьох спеціальностей зустрічаються з хворобами, причиною яких є герпесвіруси, які відносяться до опортуністичних інфекційних агентів. Основна особливість герпесвірусних інфекцій - їх схильність до хронічного перебігу. Хворі з такими інфекціями спостерігаються в лікарів різних спеціальностей, чим і обумовлена різниця щодо методологічного підходу, діагностики і лікування таких хворих, що істотно впливає на облік, епідеміологію та інші якісно-кількісні показники захворювань [2]. Герпесвіруси відносяться до збудників повільних вірусних інфекцій людини з наступними особливостями: 1) достатньо тривалий інкубаційний період; 2) повільно прогресуючий перебіг; 3) мультиформність ураження органів і тканин; 4) формування важких ускладнень та смерть. На тлі нормального функціонування імунної системи в результаті інфікування герпесвірусами формується довготривалий (навіть пожиттєвий) імунітет. Багаторазове інфікування імунокомпетентної особи новими штамми герпесвірусів, як правило, не викликає патологічних змін. Це нормальне епідеміологічне явище, що збагачує спектр протигерпетичного імунітету.

За останні роки спостерігається зростання числа хворих на хронічні рецидивуючі герпесвірусні інфекції. Найбільш поширеними в клінічній практиці є лабіальний і генітальний герпес, оперізуючий герпес, набута та вроджена цитомегаловірусна інфекція тощо. Що стосується інфекції, причиною якої є вірус Епштейна-Барра (EBV), то обізнаність лікарів про форми цієї інфекції, особливості перебігу та лікування є не достатніми. Вірус Епштейна-Барра (EBV) - це представник  $\gamma$ -герпесвірусів, здатний пожиттєво персистувати в організмі людини, який викликає при первинному інфікуванні розвиток інфекційного мононуклеозу, асоціює з низкою гематологічних (в першу чергу лімфопрліферативних) та аутоімунних хвороб (васкуліти, неспецифічний виразковий коліт тощо).

Окрім цього, EBV може бути причиною формування синдрому хронічної втоми, Цей вірус викликає хронічні, маніфестні, атипові й стерті форми захворювання (хронічні EBV-інфекції), уражає центральну і периферичну нервову системи. Сьогодні EBV пов'язують з різноманітними клінічними синдромами з ушкодженням лімфоїдної, м'язово-суглобової, травної систем, системи кровообігу, шкіри. Розвитком вроджених імунодефіцитів, зокрема, добре всім відомим імунодефіцитом, пов'язаним з EBV - синдромом Дункана. EBV-інфекція часто розвивається як опортуністична інфекція на тлі зниження активності імунної системи, з формуванням набутого імунодефіциту - D84.8, в т.ч. на тлі застосування глюкокортикостероїдів, цитостатичних та моноклональних препаратів [3-5].

Таким чином, ретельне вивчення особливостей клінічного перебігу цієї патології є важливим для лікарів різних спеціальностей - інфекціоністів, гематологів, онкологів, ревматологів, імунологів, неврологів тощо. На сьогоднішній день відомі два основні підходи щодо лікування вірусних інфекцій: застосування противірусних препаратів та імунотерапія. Принципи лікування EBV-інфекції розроблені значно меншою мірою, ніж лікування, наприклад, герпесвірусної інфекції, викликаного вірусом простого герпесу 1 і 2 типів. Противірусних препаратів, ефективних при EBV-інфекції, не має не тільки в Україні, а й в світовому масштабі. Для лікування цієї інфекції, особливо при ураженні нервової системи, можна застосовувати ацикловіри, але в дуже високих дозах (до 5г на добу) або ганцикловір (цимевен), фоскарнет, які володіють значною кількістю побічних дій і є високоартісними. Виходячи з вище наведених даних, розробка нових препаратів з противірусною та імунорегуляторною активністю для лікування хворих на EBV-інфекцію є на сьогоднішній день надзвичайно актуальною. Поєднання в препараті противірусної дії і регулюючий вплив на імунну відповідь за цих умов є перспективним напрямком у фармакотерапії вірусних інфекцій, саме таким препаратом є протекфлазід.

Протекфлазід (виробник Екофарм, Україна) - рідкий спиртовий екстракт, який отриманий з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Основною діючою речовиною Протекфлазиду є флавоноїди. Крапля екстракту містить 2 мкг діючої речовини - активних флавоноїдів. Противірусна активність Протекфлазиду базується на тому, що препарат у вірус інфікованих клітинах пригнічує активність ферментів тимідинкінази і ДНК-полімерази, що гальмує або повністю блокує реплікацію вірусних білків і, як наслідок, попереджає розмноження вірусів. Особливістю препарату є його вплив на імунну відповідь: посилення цитотоксичної активності натуральних кілерів, сприяння синтезу ендogenous інтерферону ( $\alpha$ -IFN), активація фагоцитарної системи. Окрім цього, він володіє апоптозомодулюючою дією на клітини. Протекфлазід підвищує дезінтоксикаційну функцію печінки і нирок. Препарат випускається в флаконах і використовується внутрішньо і зовнішньо використання, всмоктується в шлунку та кишечнику, розподіляється переважно в клітинах, уражених вірусом, і лише невелика частина розпадається при первинному проходженні через печінку. [6-8,10,11].

Включення Протекфлазиду в схеми лікування хворих на вірусні інфекції базується на даних щодо його впливу на загальний і місцевий імунітет при вірусних та бактеріально-вірусних захворюваннях, а також на його противірусну дію. Цей препарат відповідає існуючим вимогам щодо канцерогенної, тератогенної безпеки і відноситься до 4 класу токсичності (мало шкідливі речовини) [10, 11]. Цей лікарський засіб зручний у застосуванні, добре переноситься хворими, недорогий порівняно з іншими противірусними засобами. Доведена його ефективність при лікуванні хворих на герпетичну інфекцію у дітей [9], рецидивуючий генітальний герпес [12, 13, 17], вірусні гепатити [14, 15]. У літературі ми зустріли поодинокі повідомлення про його ефективність при хронічній EBV-інфекції, результати яких суперечливі [16,18].

**Метою дослідження** було вивчення ефективності впливу Протекфлазиду на особливості клінічного перебігу, імунологічні та вірусологічні показники в хворих на хронічну EBV-інфекцію в стадії реактивації.

**Матеріали і методи дослідження.**

Під нашим спостереженням знаходилися 25 хворих (12 чоловіків, 13 жінок віком 19-44 роки), яким на основі даних анамнезу, результатів клінічного, інструментального, лабораторного обстеження, в т.ч. імунологічного був встановлений діагноз хронічної EBV-інфекції в стадії реактивації. Для оцінки клінічних проявів хвороби проводилася комплексна оцінка симптомів та синдромів, характерних для реактивації хронічної EBV-інфекції, а саме: гарячка, лімфаденопатія, біль і першіння в горлі, гіперемія слизової зіву, міалгія, артралгія, порушення сну, зміна настрою, шкірні висипання тощо. Ступінь вираженості кожного з цих симптомів оцінювали за бальною шкалою - від 0 (відсутність або норма) до 3 (виражені прояви).

Специфічні молекулярно-генетичні дослідження на виявлення ДНК EBV були проведені в усіх хворих. У дослідженні не приймали участь хворі, в яких не виявлялася ДНК вірусу хоча б у одному з біологічних середовищ (кров, слина, зішкріб слизової задньої стінки глотки). Наявність у хворих реактивації EBV-інфекції була підтверджена виявленням високих рівнів специфічних антитіл класу IgG до ядерних ENBA-EBV та капсидних VCA-EBV антигенів.

Хворим проводилась оцінка стану імунної системи: визначення абсолютного числа всіх складових лейкоцитарної формули венозної крові, числа основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл («Becton Dicknson»),

США), поглинальної здатності нейтрофілів та моноцитів відносно E.Coli-FITC (фагоцитарний показник) з використанням реактивів «Opregen» (Німеччина) на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur (США), рівень у сироватці крові трансформуючого фактору росту - b (TGF-b) імуноферментним методом (FACSCAN, Австрія) з тест-системами (UBC, США).

Усі дослідження хворим здійснювалися до і після застосування препарату (перед призначенням Протефлазиду та через 2 місяці після закінчення пролонгованого курсу лікування). Протефлазид хворі приймали за наступною пролонгованою схемою: перші два дні - по 5 крапель 3 рази на день; 3-4 день - по 8 крапель 3 рази на день; з 5-го та протягом наступних двох місяців - по 10 крапель 3 рази на день. Препарат був рекомендований для приймання після вживання їжі. При наявності висипань на шкірі і слизових застосовувалися аплікації розчином Протефлазиду (з розрахунку 1 частина препарату і 7 частин фізіологічного розчину) 3 рази на добу протягом 2-х тижнів. Протягом усього періоду дослідження хворі не приймали інші імуноотропні та протівірусні препарати.

#### Статистичний аналіз

На основі отриманих результатів створено електронну базу даних за допомогою програм Microsoft Excel 2000. Статистичну обробку проводили за допомогою пакету програм Statistica for Windows 5,0. Перевірку правильності розподілення результатів вибірки проводили за допомогою тесту Shapiro-Wilk. У випадку правильності розподілення під час порівняння двох груп застосовували t-критерій (Студента). У випадку відсутності нормального розподілення вибірок порівняльний аналіз проводили за допомогою U-критерію Mann-Whitney. Оцінку динаміки показників у середині групи втілювали за допомогою парного t-критерію у випадку нормальності розподілення вибірки і критерію Wilcoxon - у випадку його відсутності. Значення  $P < 0,05$  розглядалися як вірогідні.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі знаходилися на амбулаторному лікуванні в Західноукраїнському Центрі клінічної імунології та алергології протягом 2007-2008 років. Майже половина хворих (52%) були в віці до 30 років, причому у більшості випадків - це були чоловіки (62%). Тривалість хвороби коливалася в межах 1-29 місяців і в середньому становила 8,3 місяці. Хворі були скеровані на консультацію до лікарів-імунологів сімейними лікарями, лікарями-терапевтами, неврологами або звернулися самостійно.

У процесі дослідження проводилися об'єктивні обстеження хворих (визначення температури тіла, огляд шкіри, слизових, кон'юнктиви, пальпація та оцінка лімфатичних вузлів, селезінки, печінки), оцінка суб'єктивних скарг (біль в суглобах та м'язах, в області серця, першіння та біль в горлі, дратливість, порушення сну, загальна слабкість, підвищена втомлюваність), загальний клінічний огляд хворих з оцінкою стану інших органів та систем з використанням пальпації, аускультатії, інструментальних методів дослідження тощо. При клінічному обстеженні особливих змін зі сторони легень і серця в усіх хворих виявлено не було; збільшення печінки і селезінки не фіксувалося.

Одержані дані щодо скарг хворих та результатів об'єктивної оцінки клінічних показників у хворих до та після лікування наведені в таблиці 1.

Як видно з поданих даних таблиці 1, до лікування всі хворі скаржилися на біль і першіння в горлі, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, а при огляді в цих хворих була зафіксована гіперемія слизової зіву. У 22 (88%) хворих пальпувалися збільшені лімфатичні вузли - підщелепові (у 13 хворих) і передньо- та задньошийні (у 9 хворих). Лімфатичні вузли були дещо болючими, рухомими, в діаметрі до 1,5-3,0 см. У 20 (80%) спостерігався довготривалий субфебрилітет. Окрім цього, 18(72%) хворих скаржилися на міалгії, 4 (16%) - на артралгії; 7 (28%) - на часті зміни настрою та дратливість, нетерпимість до оточуючих, конфліктні ситуації вдома та на роботі. У 6 (24%) хворих при огляді виявлені шкірні зміни, в п'яти з яких - це були незначно виражені макулопапульозні висипання на шкірі обличчя та на руках, а в одного - висипання носили мікропустульозний характер і локалізувалися на шкірі передньої стінки грудної клітки.

Таблиця 1

Динаміка основних скарг хворих та клінічних проявів хвороби у процесі лікування

Скарги, клінічні симптоми	До лікування		Після лікування	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
гарячка	20	80	2	8
лімфаденопатія	22	88	2	8
біль і першіння в горлі	25	100	2	8
гіперемія слизової зіву	25	100	2	8
зміна настрою, дратливість	7	28	2	8
міалгії	18	72	-	-
артралгії	4	16	-	-
порушення сну	8	32	1	4
шкірні висипання	6	24	-	-
загальна слабкість	25	100	4	16

Окрім цього, в двох хворих діагностований увеїт і кон'юнктивіт. Повторна клінічна оцінка хворих проводилася через 7-10 днів після закінчення пролонгованого (2-х місячного) курсу Протефлазиду. Результати проведеного аналізу показали, що загальний стан 20 (80%) хворих значно покращився: зникли гарячка, міалгії та артралгії, біль і першіння в горлі, нормалізувалися розміри лімфатичних вузлів, які при пальпації стали неболючими, покращився настрій, нормалізувався сон, значно зменшилася чи зникла загальна слабкість та відчуття підвищеної втомлюваності. Хворим, на шкірі яких були виявлені висипання, проводилися аплікації розведеним Протефлазидом (на тлі його ентерального приймання), що сприяло швидкій регресії шкірних проявів. У трьох (12%) хворих утримувалася загальна слабкість, порушення сну та відчуття підвищеної втомлюваності, ступінь вираженості яких за визначеною шкалою оцінювався як 1 бал (при 3-х бальній оцінці). Ще в двох (8%) хворих, на тлі вище вказаних симптомів утримувалася лімфаденопатія шийних лімфатичних вузлів, субфебрильна температура, яка не перевищувала 37,2°C, незначна гіперемія слизової зіву.

Таким чином, на основі проведеної оцінки об'єктивних (зі сторони лікаря), суб'єктивних (зі сторони хворого) даних та клінічного обстеження можна стверджувати, що застосування Протефлазиду сприяє значному покращенню загального стану хворого, сприяє регресії проявів хвороби та сприятливо впливає на настрій хворого, нормалізуючи сон та адекватність поведінки. Побічних явищ при застосуванні цього препарату не було виявлено. Клінічна ефективність препарату з позитивним ефектом була встановлена в 80% хворих, які знаходилися під спостереженням і приймали Протефлазид.

Реактивація хронічної EBV-інфекції була верифікована шляхом визначення ДНК-EBV хворих до лікування: в крові - у семи (28%) хворих, слині і крові - у восьми (32%) хворих, зішкрябах слизової задньої стінки глотки - у десяти (40%) хворих, загалом, ДНК-позитивні хворі за EBV були всі обстежені.

Для визначення протівірусних властивостей Протефлазиду усім хворим через 2 місяці після закінчення пролонгованого курсу лікування були проведені молекулярно-генетичні дослідження методом ПЛР щодо виявлення ДНК вірусу в крові, слині та зішкрябах задньої стінки глотки. Аналіз отриманих результатів показав, що лише у двох (8%) хворих була ідентифікована ДНК вірусу (Рис. 1) Здійснений аналіз популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові хворих, які прийняли участь у дослідженні. У процесі

лікування з використанням моноклональних антитіл проведено визначення в абсолютних та відносних числах різних видів лімфоцитів: CD3+, CD4+, CD4/CD25+, CD8+, CD16+56+, CD19+ лімфоцитів. Результати вивчення клітинного складу лімфоцитів вказані в таблиці 2. Як відомо, зниження кількості та функціональної активності імунокомпетентних клітин, може бути набути через дію різноманітних шкідливих факторів, в т.ч. під впливом персистенції вірусів. При цьому основними проявами набутого імунодефіцитного порушення (D84.8), який часто супроводжує рецидивуючу EBV-інфекцію, є зниження протиінфекційного, в т.ч. противірусного імунітету, системного характеру.

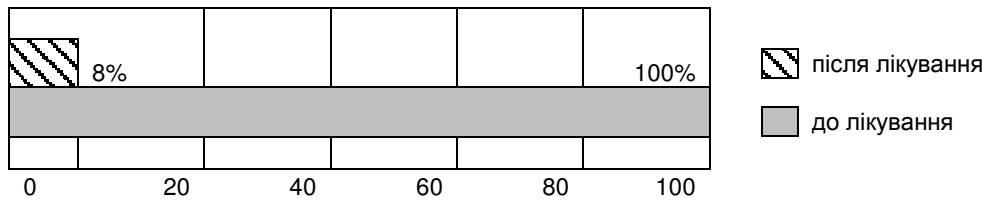


Рис. 1. Частота виявлення ДНК-EBV у хворих на хронічну EBV-інфекцію в стадії реактивації до та після лікування препаратом Протефлазід.

У зв'язку з тим, що досліджуваний препарат є стимулятором лімфоцитарної клітинної ланки противірусного захисту організму, важливим було вивчення її впливу, власне, на ці показники імунної системи хворих до та після лікування. Дослідження динаміки лімфоцитарних показників стану імунної системи подані як у відносних, так й в абсолютних числах, що дає можливість об'єктивно вивчити вплив на них Протефлазиду. Виходячи з цього, ми проводили дослідження чисельного складу основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у хворих до та після проведеного лікування. Перед початком лікування в хворих спостерігалось вірогідне ( $P < 0,05$ ) зниження абсолютного числа лімфоцитів, в основному за рахунок тенденції до зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів (CD3+) та Т-хелперів. Кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) у хворих до лікування була вірогідно нижчою, ніж у здорових осіб у абсолютних числах ( $P < 0,05$ ), що підтверджує факт зниження високого специфічного лімфоцитарного клітинного противірусного нагляду в хворих. Число CD16<sup>+</sup>+56<sup>+</sup>-лімфоцитів у 14 (56%) хворих було вищим, ніж у здорових осіб, а в 11 (44%) - було в межах норми і в середньому становило  $14,70 \pm 1,47\% / 0,33 \pm 0,06$  Г/л, що вірогідно відрізнялося від аналогічних показників у здорових осіб як в абсолютних ( $P < 0,001$ ), так і відносних величинах ( $P < 0,05$  чис).

Таблиця 2

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на хронічну EBV-інфекцію в стадії реактивації (M±m)

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі до лікування (n = 25)	Хворі після лікування (n = 25)
Лімфоцити	$2,13 \pm 0,62$	$1,50 \pm 0,29^*$	$1,97 \pm 0,27$
CD3+ -	% $65,91 \pm 1,41$	$69,4 \pm 3,62$	$72,41 \pm 4,66$
	Г/л $1,42 \pm 0,37$	$1,04 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,11^{\wedge}$
CD4+ -	% $40,80 \pm 1,51$	$40,86 \pm 4,08$	$41,28 \pm 5,28$
	Г/л $0,58 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,07^{\wedge}$
CD4+ /25+	% $10,70 \pm 1,43$	$17,64 \pm 2,72^*$	$9,70 \pm 1,45^{\wedge}$
	Г/л $0,06 \pm 0,003$	$0,08 \pm 0,002^*$	$0,05 \pm 0,003^{\wedge}$
CD8+	% $25,40 \pm 3,28$	$23,82 \pm 1,12$	$26,0 \pm 1,87^{\wedge}$
	Г/л $0,50 \pm 0,19$	$0,23 \pm 0,06^*$	$0,37 \pm 0,03^{*\wedge}$
CD16+ + 56+	% $10,80 \pm 1,18$	$14,70 \pm 1,47^*$	$10,57 \pm 1,54^{\wedge}$
	Г/л $0,22 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,05^*$	$0,21 \pm 0,05^{\wedge}$
CD19+	% $12,11 \pm 1,96$	$11,23 \pm 1,33$	$12,71 \pm 1,19$
	Г/л $0,27 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,02$

Підвищення NK-клітин на тлі активної реплікації EBV ймовірно, вказує на кількісну компенсаторну реакцію імунної системи щодо посилення формування противірусного захисту, але найчастіше з функціональною неспроможністю цих клітин, в першу чергу пов'язаного з синтезом інтерферонів, які, як відомо, володіють потужною противірусною активністю. Тривала така ситуація в організмі людини створює умови для подальшої персистенції вірусної інфекції та розвитку імунопроліферативних процесів з ризиком формування лімфолейкозів.

Для організму за умов вірусної інфекції фізіологічним станом є стабільна кількість NK-клітин з посиленням їх функціонального стану за умов вірусної інфекції [4]. Кількість лімфоцитів регуляторної супресивної субпопуляції (CD4+/CD25+), у хворих до лікування була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб як в абсолютних ( $0,08 \pm 0,002$  Г/л,  $P < 0,002$ ), так й у відносних ( $17,64 \pm 2,72\%$ ,  $P < 0,01$ ) величинах, що також вказує на наявність супресивного впливу цих клітин на противірусний захист клітинної ланки імунної системи, що може сприяти хронізації процесу, розвитку різних ускладнень, в першу чергу, неврологічних, ревматологічних.

Таким чином, вихідні показники стану імунної системи в хворих на хронічну EBV-інфекцію в стадії реактивації вказували на наявність набутого імунодефіцитного порушення (D84.8) за кількісно-функціональним лімфоцитарним типом, що може бути супутнім діагнозом, наприклад, у хворих на ревматологічні чи неврологічні хвороби.

Через два місяці після пролонгованого курсу Протефлазиду ми спостерігали підвищення абсолютного числа лімфоцитів без вірогідної різниці ( $P > 0,05$ ).

За цей період кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та Т-хелперів (CD4+) мали чітку тенденцію до нормалізації з вірогідною різницею в абсолютних цифрах після лікування (CD3+ - лімфоцити: до лікування -  $1,04 \pm 0,09$  Г/л, після лікування -  $1,43 \pm 0,11$  Г/л,  $P < 0,01$ ; CD4+ - лімфоцити: до лікування -  $0,44 \pm 0,05$  Г/л, після лікування -  $0,58 \pm 0,07$  Г/л,  $P < 0,05$ ). Позитивний вплив Протефлазиду щодо інтенсифікації клієрної здатності лімфоцитів добре ілюструється вірогідним підвищенням числа Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+ - лімфоцити: до лікування -  $23,82 \pm 1,12\% / 0,23 \pm 0,06$  Г/л, після лікування -  $26,0 \pm 1,87\% / 0,37 \pm 0,03$  Г/л,  $P < 0,05$ ).

Про стабілізацію функціональної здатності NK-клітин щодо синтезу інтерферонів ( $\alpha$ -INF,  $\beta$ -INF) опосередковано може свідчити вірогідне зниження відносного та абсолютного числа цих клітин у хворих після лікування (CD16+ +56+ -лімфоцити: до лікування -  $14,70 \pm 1,47\% / 0,33 \pm 0,06$  Г/л, після лікування -  $10,57 \pm 1,54\% / 0,21 \pm 0,05$  Г/л,  $P < 0,05$ ).

Ще одним підтвердженням позитивного впливу Протефлазиду на клітинний противірусний захист є вірогідне зниження

абсолютної і відносної кількості субпопуляції супресивних регуляторних клітин (CD4+ CD25+: до лікування - 17,64±2,72%/0,08±0,002Г/л, після лікування - 9,70±1,45%/0,05±0,003Г/л, P<0,05).

Таким чином, застосування Протефлазиду в хворих на хронічну EBV-інфекцію в стадії реактивації сприяє збільшенню маси клітинкової субпопуляції лімфоцитів за рахунок Т-цитотоксичних лімфоцитів, функціональну здатність NK-клітин щодо синтезу інтерферонів, зменшує супресивну активність регуляторних CD4+/CD25+ -лімфоцитів, активуючи тим самим набутий і природжений протівірусний нагляд. Одночасно у обстежених хворих до лікування встановлено посилення впливу гуморальних супресорних механізмів, що супроводжувалось збільшенням рівня сироваткового TGF- $\beta$  у порівнянні зі здоровими (58,4±6,7ng/ml - у хворих, 32,3±4,7ng/ml - у здорових; P <0,01).

Таблиця 3

Поглиняльна здатність нейтрофілів і моноцитів у хворих до та після лікування препаратом Протефлазид та у здорових осіб (M±m)

Фагоцитарний показник	Здорові (n=20)	Хворі до лікування (n=25)	Хворі після лікування(n=25)
ФП нейтрофілів, %	93,30±6,89	80,20±7,51	89,48±5,39
Г/л	2,81± 0,26	2,41±0,31	2,67±0,28
ФП моноцитів, %	80,30±3,25	42,52±2,51*	75,48±5,39 <sup>^</sup>
Г/л	0,27±0,03	0,14±0,02*	0,20±0,03 <sup>^</sup>

Після проведеного двомісячного лікування у хворих була тенденція до зниження цього фактору росту, але без вірогідності (40,5±6,8ng/ml, P>0,05). Ці зміни регуляторних супресорних механізмів імунної відповіді можуть свідчити про посилення компенсаторних механізмів імунної системи за умов прийому препарату Протефлазид, що ймовірно попереджає розвиток аутоімунних та імунопроліферативних процесів у хворих з затяжною хронічною EBV-інфекцією.

Для визначення впливу Протефлазиду на активність фагоцитозу ми досліджували поглиняльну здатність моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів (фагоцитарний показник) у хворих до та після лікування (таблиця 3). Як видно з поданих даних таблиці 3, у хворих до лікування ми спостерігали вірогідне зниження здатності моноцитів до поглинання антигенів у відносних (P <0,001) та абсолютних (P<0,05) цифрах (до лікування - 42,52±2,51%/0,14±0,02Г/л, після лікування - 75,48±5,39%/0,20±0,03Г/л, відповідно). Відомо, що Протефлазид, підвищуючи синтез ІНФ, посилює фагоцитарну активність цих клітин, сприяє переходу незавершеного фагоцитозу в завершений, що, в свою чергу, посилює процеси презентації антигену (вірусу - в нашому випадку) Т-цитотоксичним лімфоцитам, які володіють специфічною клітинговою здатністю.

Таким чином, володіючи комплексом властивостей щодо впливу як на специфічні, так й на природжені протівірусні чинники імунної системи, а також володіючи імуномодельючими властивостями, препарат Протефлазид показав свою ефективність при EBV-інфекції, яка на даний час відноситься до тієї герпесвірусної інфекції, лікування якої традиційними протівірусними препаратами є проблемним.

## ВИСНОВКИ

- 1.Протефлазид володіє вираженими протівірусними властивостями щодо вірусу Епштейна-Барр, що підтверджено специфічними молекулярно-генетичними дослідженнями, скерованими на виявлення ДНК вірусу в біоматеріалах хворих.
- 2.Пролонгований (два місяці) курс лікування препаратом Протефлазид у дозі по 10 крапель тричі на день є ефективним для лікування хронічної EBV-інфекції в стадії реактивації у вигляді монотерапії. Його застосування призводить до більш швидкої клінічної регресії патологічного процесу.
- 3.Застосування Протефлазиду в хворих на EBV-інфекцію сприяло збільшенню числа лімфоцитів, в першу чергу Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), стабілізувало функціональну активність NK-клітин та знижувало супресорну активність регуляторних лімфоцитів CD4+/CD25+, за рахунок чого посилювався клітинний неспецифічний і специфічний протівірусний нагляд.
- 4.Протефлазид підвищує поглиняльну здатність мононуклеарних фагоцитів крові, у зв'язку з чим посилюється не тільки поглинаюча, а й презентуюча здатність цих клітин до активації клітинкової здатності Т-цитотоксичних лімфоцитів з посиленням елімінації вірусу з організму.
- 5.Протефлазид не викликає побічних реакцій та токсичних проявів суб'єктивного, клініко-лабораторного характеру та добре переноситься хворими.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шульженко А. Е. Человек и герпес // Физиология и патология иммунной системы -2004. -№2-С.45-48
- 2.Дюдюк А.Д., Полион Н.Н., Полишко Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция: современные аспекты клиники диагностики и лечения//Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.-2007.-№2 (07).- С.55-58
- 3.Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барра-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения//Новости медицины и фармации.-2007-№13 (219).-Ар.20-21.
- 4.Ходак Л.А., Книженко О.В., Захарченко Н.М. Герпесвирусные заболевания// Международный медицинский журнал.-2003.-№3.-С. 103-106.
- 5.Бондарев Л.С., Заплотная А.А. Герпесвирусные инфекции - современный взгляд на проблему (сообщение первое)//Вестник неотложной и восстановительной медицины.- 2006.-Т.7, №2.-С.277-280.
6. Цитомегаловірусна інфекція у дорослих імунокомпетентних хворих: клініка, діагностика та інтенсивна терапія (методичні рекомендації).-Київ.-2005.-14с
- 7.Применение препарата Протефлазид при лечении вирусных гепатитов (рекомендации для инфекционистов, гастроэнтерологов, терапевтов)-Київ.-2004.-14с.
- 8.Клиническое применение препарата Протефлазид при герпесвирусных инфекциях (рекомендации для инфекционистов, дерматовенерологов, неврологов)- Киев.-2004.-20с.
- 9.Брежнева Ю.В. Эффективность применения протефлазида в комплексе лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса у детей // Иммунология и аллергология. - 2002. - № 3. - С. 60.
- 10.Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения // НПК «Экофарм». - Киев. - 2002. - 68 с.
- 11.Протефлазид. Информационно-методические материалы для практикующих врачей // НПК «Экофарм». - Киев. - 2004. - 40 с.
- 12.Федотов В.П. и соавт. Применение протефлазида в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом // Дерматология, косметология, сексопатология. - 2002. - № 3-4. - С. 204-206.
- 13.Гармаш Л.Л. и соавт. Протефлазид в лечении генитального герпеса // Иммунология и аллергология. - 2002. - №3. - С. 64-65.
- 14.Савельев В.Г., Бондарева В.В. Ефективність застосування протефлазиду у хворих на вірусні гепатити // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. - Тернопіль.-2005. - С. - 85-86.
- 15.Корчинський М.С. Деякі можливості застосування протефлазиду в лікуванні хворих на хронічний гепатит С // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України.-Тернопіль. - 2005. - С. 50-53.
- 16.Шуляк В.І., ФілюрінаО.М., АнікінаО.В. Клініко-лабораторні показники ефективності стандартної та імуномодулювальної терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України.-Тернопіль. - 2005. - С. 105-106.
17. Maia D.M., Pease-Brewer A.L. Chronic active Epstein-Barr virus infection // Curr Opin Hematol. - 2000. -7, Ms 1.-R59-63.
- 18.Regulation by endogenous TGF- $\beta$  of the expression of NO-synthase induced after ligation of CD 23 in human monocytes / N. Dugas, M. Palacios-Calender, Dugas B. et al.// Cytokines. - 1998. - №10. - P.680-689.

## РЕЗЮМЕ

### ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТОМ ПРОТЕФЛАЗІД ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ EBV-ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ В СТАДІЇ РЕАКТИВАЦІЇ

Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Вальчук І.В.,

\*Білянська Л.М., Войтович Л.О., Солоп Л.М.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

\*Західноукраїнський Центр клінічної імунології та алергології, м. Львів

У даній роботі подані результати дослідження щодо застосування вітчизняного препарату Протефлазід для лікування хворих на хронічну Епштейна-Барра-вірусну інфекцію в стадії реактивації на тлі реплікативної активності вірусу (ДНК+). Пролонговане (до двох місяців) застосування Протефлазиду призводить до більш швидкої регресії клінічних проявів захворювання та покращення загального стану хворих. Доведено, що цей препарат володіє виразними противірусними властивостями, що підтверджено специфічними молекулярно-генетичними дослідженнями з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції. На основі комплексних імунологічних досліджень зроблені висновки, що Протефлазід сприяв збільшенню Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), стабілізації функціональної активності NK-клітин, зниженню активності супресивної субпопуляції регуляторних CD4+/CD25+-лімфоцитів, підвищенню поглинальної і презентуючої здатності фагоцитів. Комплекс цих факторів сприяє посиленню клітинного специфічного неспецифічного противірусного нагляду.

## Abstract

### EFFICIENCY OF MONOTHERAPY WITH PROTEFLAZID IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC EBV-VIRAL INFECTION IN THE STAGE OF REACTIVATION

V.Chopyak, G. Potyomkina, I.Valchuk, L.Bilanska,

L.Voytovych, L.Solop Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Western-Ukrainian Centre of Clinical Immunology and Allergology, Lviv

The paper presents results of investigation of Ukrainian medicine Proteflazid for the treatment of patients with chronic Epstein-Barr-viral infection in the stage of reactivation in the period of virus replicative activity (DNA+). Prolongative use of Proteflazid (about 2 months) leads to sooner regression of clinical signs of the disease and improvement of general condition of patients. It was proved that the medicine has significant antiviral properties, what was demonstrated by specific molecular-genetic research with the use of the method of poly-merase chain reaction. Complex immunologic investigations let us make conclusions, that Proteflazid leads to increase of the number of T-cytotoxic lymphocytes (CD8+), stabilization of functional activity of NK-cells, decrease of activity of suppressive subpopulation of regulatory CD4+/CD25+-lymphocytes, increase of engrossing and presenting properties of phagocytes. Complex of these factors increases cell specific and non-specific antiviral supervision.