

**3-4/2005**

# СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

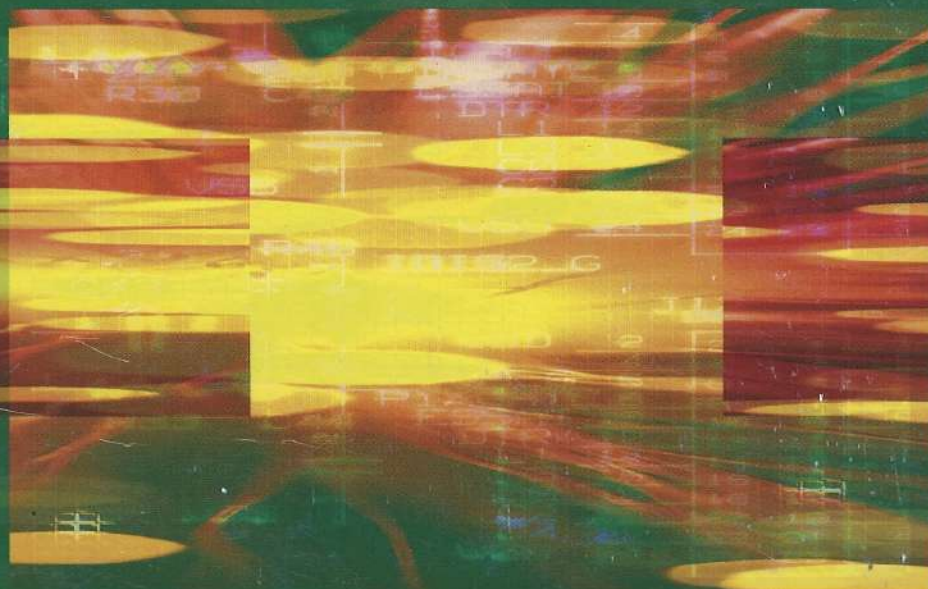
**На допомогу практичному лікарю**

**МОЗ повідомляє**

**Оригінальні дослідження**

**Випадки з практики**

**Огляди, лекції**



# ПРОТЕФЛАЗИД У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, СПРИЧИНЕНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

А.І. ГЛЕЙ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,  
кафедра інфекційних хвороб

*КЛЮЧОВІ СЛОВА:*  
*EBV-інфекція, інфекційний*  
*мононуклеоз, лікування,*  
*протефлазид*

Незважаючи на появу нових протівірусних засобів, проблема профілактики та лікування герпесвірусних інфекцій, у тому числі й спричинених вірусом Епштейна-Барр (EBV), залишається актуальною. Суперечливою є клінічна ефективність багатьох з них, недосконалі схеми лікування.

Одним із таких препаратів, що має протівірусну та імуномодулюючу дію, і, разом з тим, не має мутагенного і тератогенного ефекту є протефлазид. Він відповідає існуючим вимогам щодо канцерогенної безпеки, і, при прийманні *per os*, відноситься до 4 класу токсичності (малошкідливі речовини) [5, 6]. Препарат зручний у застосуванні, добре переноситься хворими, недорогий порівняно з іншими протівірусними засобами. Показана його ефективність при лікуванні хворих на герпетичну інфекцію у дітей [1], рецидивний генітальний герпес [2, 8], вірусні гепатити [3, 6]. У літературі ми зустріли поодинокі повідомлення про його ефективність при EBV-інфекції, результати яких суперечливі [7].

Метою нашої роботи було оцінити ефективність лікування хворих на гострий інфекційний мононуклеоз та загострення хронічної EBV-інфекції внаслідок перенесеного інфекційного мононуклеозу, з включенням у комплекс базової терапії протефлазиду.

У 2003-2004 роках із застосуванням протефлазиду проліковано 27 хворих на гострий інфекційний EBV-мононуклеоз з типовим середньотяжким перебігом захворювання, без супутньої хронічної патології. Контрольну групу становили 20 хворих на гострий інфекційний EBV-мононуклеоз, які отримували традиційну терапію (антибактерійні та антигістамінні препарати). Діагноз було підтверджено виявленням у крові хворих ДНК EBV напівкількісним методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та специфічними серологічними дослідженнями (виявленням у крові хворих *anti EBV IgM* при негативних *anti EBV IgG* до ранніх його антигенів) методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Глюкокортикостероїдні препарати в обох групах хворих не застосовувались. Усі хворі були віком від 15 до 22 років. Середній вік хворих — 17,4 роки. Середній ліжко-день в обох групах становив близько 10.

У хворих, що отримували протекфлазид (по 10 крапель тричі на добу перед їжею), порівняно з контрольною групою, спостерігалась чітка позитивна динаміка у вигляді швидшого зменшення в розмірах лімфатичних вузлів та селезінки, покращення показників гемограми (зменшення кількості лейкоцитів, зникнення або зменшення кількості атипичних мононуклеарів) і біохімічних показників (нормалізація або зменшення активності трансаміназ). Наприклад, на 10 день приймання препарату (в середньому 18 день хвороби) нормалізація трансаміназ відзначалась у 78% хворих основної групи та у 45% з контрольної групи; зникнення віроцитів — у 85% та 60% відповідно ( $P \leq 0,05$ ).

Такі показники, як тривалість лихоманки та тонзиліту, порівнювати не доцільно, адже практично в усіх хворих на момент підтвердження діагнозу (4-5 доба перебування в стаціонарі) і відповідно призначення протекфлазиду, вони вже були відсутні. Показовим у даному випадку є тривалість вірусемії. Без проведення противірусної терапії у хворих на EBV-інфекційний мононуклеоз вона в середньому триває до 1 року, в деяких випадках — довше [9, 10]. Так, при динамічному обстеженні хворих на наявність ДНК-вірусу через 2 місяці вірусемія відзначалась лише в 48% хворих, які отримували протекфлазид, та в 95% хворих, які отримували базисну терапію ( $P \leq 0,001$ ).

Наводимо як приклад виписку з історії хвороби:

*Хворий Г., 15 років, поступив до інфекційного відділення 07.12.2003 на 13 день хвороби, перший день висипки, з фебрильною лихоманкою, явищами ангіни, генералізованою лімфаденопатією та рясним макуло-папульозним висипом. Амбулаторно лікувався у дільничного лікаря з діагнозом "ангіна"; приймав амоксил.*

*При поступленні в гемограмі: лейкоцити  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні — 4%, сегментоядерні — 18%, еозинофіли — 1%, базофіли — 2%, лімфоцити — 51%, моноцити — 11%, віроцити — 11%, плазмоцити — 2%; активність аланінамінотрансферази (АЛТ) при біохімічному дослідженні крові становила 300  $\text{u/l}$ . При ультразвуковому дослідженні (УЗД) відзначались гепатоспленомегалія (передньо-задній розмір правої долі печінки — 15,2 см, ліва доля — 10,5 см, S тах селезінки —  $148 \text{ см}^2$ , V селезінки —  $1300 \text{ см}^3$ ), наявність лімфатичних вузлів (до 2 см в діаметрі) у воротах печінки. У крові хворого методом ПЛР виявлено ДНК EBV (IC — 253) та anti EBV IgM (VCA) методом ІФА.*

*Хворому відмінено амоксил, призначено роваміцин, діазолін — у середньо терапевтичних дозах та протекфлазид.*

*На 5 день перебування у стаціонарі нормалізувалась температура тіла, зменшилися у розмірах лімфатичні вузли та селезінка (S тах —  $99 \text{ см}^2$ ), майже повністю регресував висип, зникли явища тонзиліту; нормалізувались показники гемограми, зменшилась активність АЛТ ( $120 \text{ u/l}$ ).*

Таблиця 1

Динаміка деяких показників, що свідчать про ефективність лікування гострого інфекційного EBV-мононуклеозу протекфлазидом порівняно з базисним лікуванням

Групи хворих	Збереження патологічних показників на момент виписки		
	Віроцитоз	Гіперферментемія	Спленіт
Основна група, n=27	4 (14,8%)	6 (22%)	10 (37%)
Контрольна група, n=20	8 (40%)	11 (55%)	11 (55%)

Виписаний з клініки 18.12.03 у задовільному стані, протягом 2 місяців продовжував приймати протекфлазид. Почував себе добре, побічних явищ прийому препарату не відзначалось.

Повторно обстежений 20.02.04. Патологічних змін з боку гемограми та біохімічних показників не відзначалось, нормалізувались розміри лімфатичних вузлів, селезінки. Залишалась дещо збільшеною в розмірах печінка (передньо-задній розмір правої долі — 14,2 см), наявність лімфатичних вузлів у воротах печінки та селезінки не виявлено. При обстеженні крові хворого на ДНК EBV в ПЛР — результат негативний.

Крім того, терапію протекфлазидом отримували 4 хворих, які знаходились на диспансерному спостереженні з приводу загострення хронічної EBV-інфекції, що супроводжувалась вірусемією, збільшенням розмірів лімфатичних вузлів та селезінки, гематологічними змінами (в анамнезі перенесений гострий EBV-мононуклеоз). Наявність EBV в сироватці крові було підтверджено виявленням ДНК вірусу в ПЛР, а про гостроту процесу свідчив відповідний серологічний профіль (anti EBV (EBNA) IgG+).

Після 2-місячного курсу терапії протекфлазидом у всіх хворих відзначалась відсутність вірусемії за значного покращення загального стану (зменшення розмірів лімфатичних вузлів та селезінки, покращення показників гемограми). Препарат хворі переносили добре, побічних проявів не виявлено.

Хворий М., 20 років, знаходився на стаціонарному лікуванні в 2 інфекційному відділенні ЦМКЛ з 19.05 по 27.05.2003 року з приводу гострого інфекційного EBV-мононуклеозу, без супутньої хронічної патології. Діагноз був підтверджений виявленням у крові хворого ДНК EBV (IC - 238) та anti EBV IgM у високих титрах.

У хворого відзначались "класичний" поступовий початок хвороби, наявність генералізованої лімфаденопатії, з переважанням шийного лімфаденіту, закладеність носа, тонзиліт. Лихоманка була субфебрильною не тривалою (18-22.05). З 16.05 знаходився на амбулаторному лікуванні у

гільничного лікаря з діагнозом "ангіна". Лікувався еритроміцином та антигістамінними препаратами.

При поступленні в гемограмі відзначались помірний лейкоцитоз з лімфоцитозом (50%) та віроцитозом (34%); при біохімічному дослідженні крові — помірне збільшення активності трансаміназ при нормальному рівні білірубину та гепатолієнальний синдром при УЗД органів черевної порожнини (ОЧП), причому переважало збільшення селезінки ( $S_{max} = 162 \text{ см}^2$ ,  $V = 1200 \text{ см}^3$ ) над збільшенням печінки (передньо-задній розмір правої долі — 15,6 см, ліва доля — 10,2 см).

Було подовжене (до 22.05) лікування, призначене гільничним лікарем. Кортикостероїдна та протівірусна терапія не проводилась. Виписаний у задовільному стані з незначно вираженими явищами лімфаденопатії та гепатолієнального синдрому. Регресували лихоманка та тонзиліт, нормалізувались показники гемограми.

Знаходився під диспансерним наглядом протягом 6 місяців. Цей час почувався добре, патологічних змін з боку гемограми та ОЧП при УЗД не відзначалось. У грудні стан хворого погіршився: з'явився субфебрилітет, помірно збільшилися всі групи лімфатичних вузлів. При УЗД виявлено помірне збільшення розмірів селезінки ( $S_{max} = 88 \text{ см}^2$ ). У крові методом ПЛР виявлено високий рівень (IC — 204) EBV. У хворого діагностовано загострення хронічного інфекційного EBV-мононуклеозу, призначено протекфлазид (по 10 крапель тричі на добу) терміном на 2 місяці. Протягом першого тижня лікування нормалізувалась температура тіла, зменшилися в розмірах лімфатичні вузли, нормалізувались розміри селезінки. При повторних (через 2 та 6 місяців) дослідженнях на ДНК EBV результат був негативний.

#### Висновки

1. Протекфлазид у дозі по 10 крапель тричі на день є ефективним для лікування гострої та хронічної EBV-інфекції у вигляді монотерапії. Його застосування призводить до більш швидкої позитивної динаміки патологічного процесу порівняно з базовим лікуванням.

2. Побічної дії засобу не виявлено. Застосування протекфлазиду перед їжею

стабілізувало й режим харчування, що важливо з огляду ураження печінки.

3. Вірусемія через 2 місяці після одужання від гострого EBV-мононуклеозу

на тлі застосування протепфлазиду зберігалась у значно меншій кількості хворих порівняно з пацієнтами, що отримували базове лікування.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Брежнева Ю.В. Эффективность применения протепфлазида в комплексе лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса у детей // Иммунология и аллергология. — 2002. — № 3. — С. 60.

2. Гармаш Л.А. и соавт. Протепфлазид в лечении генитального герпеса // Иммунология и аллергология. — 2002. — № 3. — С. 64-65.

3. Корчинський М.Ч. Деякі можливості застосування протепфлазиду 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.

4. Протепфлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения // НПК "Экофарм". — К., 2002. — 68 с.

5. Протепфлазид. Информационно-методические материалы для практикующих врачей // НПК "Экофарм". — К., 2004. — 40 с.

6. Савельев В.Г., Бондарева В.В. Эффективность застосування протепфлазиду у хворих на вірусні гепатити // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-прак-

тичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2005. — С. 85-86.

7. Шуляк В.І., Філюріна О.М., Анікіна О.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.

8. Федотов В.П. и соавт. Применение протепфлазида в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом // Дерматология, косметология, сексопатология. — 2002. — № 3-4. — С. 204-206.

9. Filipovich A.H., Gross T., Juonochi H. Immune-mediated hematologic and oncologic disorders, including Epstein-Barr virus infection. // In: Stiehm E.R. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th Ed. — W.B. — 1996. — P. 871-888.

10. Pipp M.L., Means N.D., Sixbey J.W. et al. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia // Clin. Infect. Dis. — 1997. — P. 1237-1239.

\*\*\*

УДК: 616.2 - 002.1 - 02

А.И. Глей

#### Протепфлазид в лечении больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр

В статье проанализированы результаты лечения 27 больных инфекционным мононуклеозом, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр. Отмечен положительный клинический эффект у всех больных. Через 2 месяца вирусемия сохранялась у 48 % больных основной группы и 95 % больных контрольной группы.

UDC: 616.2 - 002.1 - 02

A.I. Gley

#### Prothephlazidum in a treatment infectious mononucleosis associated Epstein-Barr virus

In the study analysed results of treatment of 27 patients with infectious mononucleosis associated Epstein-Barr virus. After two month a virusemia Epstein-Barr virus was in 48 % of patient main group and 95 % of patient control group.