



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102185

(13) U

(51) МПК

A61K 31/37 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 02229**

(22) Дата подання заявки: **13.03.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.10.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.10.2015, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):

**Бойко Валерій Володимирович (UA),
Клімова Олена Михайлівна (UA),
Калашникова Юлія Валентинівна (UA),
Прасол Віталій Олександрович (UA),
Бабинкін Андрій Борисович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ
ІМ. В.Т. ЗАЙЦЕВА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
в'їзд Балакірева, 1, м. Харків-103, 61103
(UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ

(57) Реферат:

Спосіб лікування артеріальних і венозних тромбозів включає медикаментозну антикоагулянтну терапію. Додатково визначають вміст антитіл до вірусів герпесу I та II типу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барра, експресію Т-лімфоцитів CD8⁺, фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів, вміст циркулюючих імунних комплексів та пептидів середньої молекулярної маси на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування послідовним призначенням наступної терапії: спрямованої противірусної терапії, фармакологічної стимуляції субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺, фармакологічної стимуляції фагоцитозу, еферентної (детоксикаційної) терапії.

UA 102185 U

Корисна модель належить до медицини (ангіології) і стосується зокрема удосконалення консервативного лікування таких небезпечних хірургічних захворювань, як артеріальні та венозні тромбози.

Тромбоз - місцеве згортання крові із утворенням згустків, які повністю або частково перекривають просвіт артерії або вени і викликають порушення гемодинаміки. Вираженість клінічної симптоматики у зв'язку із патофізіологічними порушеннями тканинного кровообігу залежить від приналежності судини до артеріальної або венозної системи, від локалізації, протяжності та повноти обструкції судини. Несвоєчасне виявлення і недостатньо ефективне лікування артеріального тромбозу призводить до критичної ішемії тканин, які недостатньо забезпечуються кров'ю із тромбованої артерії, що може викликати гангрену та ризик ампутації ураженої кінцівки. Несвоєчасне виявлення та недостатньо ефективне лікування венозного тромбозу підвищує ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії, яка у 10-12 % випадків за даними літератури призводить до летальності (Клигуненко Е.Н., Доценко В.В. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение. Часть I// Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 3 (16). - С. 17-26).

Відомо, що тромбоз виникає тоді, коли порушується баланс між тромбогенними факторами та захисними механізмами. До числа тромбогенних факторів належать: активація факторів коагуляції і стимуляція агрегації тромбоцитів; пошкодження стінки судини; уповільнення або порушення потоку крові. Захисні механізми: атромбогенні властивості інтактного ендотелію, нейтралізація активованих факторів згортання або переривання агрегації тромбоцитів потоком крові; інактивація активованих факторів згортання печінкою; функція фібринолітичної системи.

Відомо, що пошкодження стінки кровоносної судини може відбуватися за рахунок дії вірусів, особливо вірусів сімейства Herpesviridae - вірусів простого герпесу HSV-1 та HSV-2, цитомегаловірусу CMV, вірусу Епштейн-Барра EBV. У хворих із захворюваннями периферичних вен, магістральних артерій та тромбоемболією легеневої артерії у наших попередніх дослідженнях виявлено моно- та сполучену вірусну інфекцію (Бойко В.В. Роль вирусной инфекции как триггерного фактора в развитии иммунопатологических и тромбофилических состояний при заболеваниях периферических вен и тромбоземболии легочной артерии/ В.В. Бойко, Е.М. Климова, Ю.В. Калашникова и др.// Иммунология та алергология: наука й практика. - 2012. - № 1. - С. 123-132).

Вірусні інфекції можуть бути тригерним фактором зміни імунореактивності та згортання крові [Imbronito A. V. Detection of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in coronary atherosclerotic tissue/ A. V. Imbronito, S. L. Marcelino, S. R. Grandel, F.D.Nunes, G. A. Romito// Brazilian J. Microbiology. - 2010. - V. 41. - P. 563-566.]. Вивчення негативних наслідків, викликаних вірусами простого герпесу HSV-1 та HSV-2, цитомегаловірусу CMV, вірусу Епштейн-Барра EBV, дозволило виявити їх виражений імунотропний ефект [Kimura H. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection/ H. Kimura, Y. Hoshino, H. Kanegane et al.// Blood. 2001. - Vol. 98, № 215. - P.280-286. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.К. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации// Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2011. - № 3 (42). - С. 27-32]. Здатність цих вірусів перебувати в латентній і персистуючій формі із наступною реактивацією може призводити до інфікування клітин інтими судин, що, в свою чергу, викликає підвищену експресію молекул адгезії та стимулює синтез прозапальних цитокінів та ліпідних фракцій, що загалом підвищує дисфункцію ендотелію та викликає прокоагулянтний ефект (Bernando A. Effect of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow/ Bernardo A., Ball C, L. Nolasco et al.// Blood. - 2004. - Vol. 104. - P. 100-106. Hedman A., CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Hedman, P.T. Larson, M. Alam et al.// Int. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 120. - P. 108-114).

Відомо, що одним з механізмів ініціації тромбоутворення при вірусній інфекції є підсилення синтезу та експресії протеїнів теплового шоку (в тому числі HSP70). Разом з цим підвищується концентрація прозапальних цитокінів (L-1, IL-6, IL-12, TNF-а та інших), що супроводжується експресією не тільки тканинного фактора (TF), але також фактора фон Віллебранда (vWF), а також інгібіторів фібринолізу (інгібітору активатора плазміногену PAI-1 та тромбін-активованого інгібітора фібринолізу TAFI) (Кузник Б.И. Белки теплового шока: возрастные изменения, развитие тромботических осложнений и пептидная регуляция генома (обзор литературы и собственных данных)/ Б.И. Кузник, Н.С. Линькова, В.Х. Хавинсон// Успехи геронтологии. - 2011. - Т. 24. - № 4. - С. 539-552.), а також стан ендогенної інтоксикації, для якого є характерним підвищення концентрації в сироватці крові таких сполук, як циркулюючі імунні комплекси та пептиди середньої молекулярної маси.

Інфікування вірусом Епштейна - Барра та цитомегаловірусом викликає імунну відповідь, загальними особливостями якої є зниження продукції γ -інтерферону, пригнічення клітинного імунітету за рахунок зниження кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів $CD\ 8^+$ та пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (зниження фагоцитарного індексу, який відображає активність фагоцитозу) і фагоцитарного числа (відображає інтенсивність фагоцитозу) (Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации// Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2011. - № 3 (42). - С. 27-32.), а також пригнічення кисень-залежного метаболізму за даними тесту з нітросинім тетразолієм (зниження середнього цитохімічного коефіцієнта СЦК в спонтанному тесті, що відображає недостатню кількість ферментів для реалізації кисень-залежного фагоцитозу, значне зниження індексу стимуляції - зниження резерву чутливості нейтрофільних гранулоцитів до стимуляції).

Вірусна персистенція впливає на внутрішньоклітинний кіклінг (перетравлювання), знижує продукцію супероксидних радикалів, атомарного кисню та перекису водню за рахунок недостатності ферментів НАД та НАДФ-оксидази, що приводить до порушення утворення перекису водню в фагоцитах.

Таким чином, інфікування вірусами герпесу I та II типу, Епштейна-Барра та цитомегаловірусом є передумовою для формування станів підвищеної загрози тромбоутворення.

Відомий спосіб консервативного лікування тромбозів, який включає медикаментозну антикоагулянтну терапію з штучним антикоагулянтом гепарином (Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - С. 40-41.)

Недоліком цього способу лікування є те, що прийом гепарину лімітований за часом (5-7 діб), може викликати тромбоцитопенію та не виключає рецидиву тромбозу, тому що не ліквідує передумови формування станів підвищеної загрози тромбоутворення. Механізм дії гепарину (антикоагулянт прямої дії, який інактивує тромбін) заснований на активації природного фізіологічного антикоагулянту антитромбіну АТPII. Результатом дії гепарину є менш швидке згортання крові у пацієнта. Слід додати, що зазначений спосіб не передбачає впливу на вірус, тим самим не усуваючи зазначених передумов для формування станів підвищеної загрози тромбоутворення, що знижує ефективність лікування тромбозу.

Найбільш близький до корисної моделі спосіб консервативного лікування венозних тромбозів, який включає медикаментозну терапію з штучним антикоагулянтом варфарином (антикоагулянт непрямої дії, який взаємодіє з вітаміном К-залежними факторами згортання крові (II, VII, IX, X) - антагоніст вітаміну К) (Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Практические аспекты терапии варфарином// Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 1 (8). - С. 25-28).

Недоліком описаного способу лікування є виникнення рецидивів венозних тромбозів на фоні прийому штучного антикоагулянту варфарину протягом тривалого часу, тому що цей спосіб також не ліквідує передумови формування станів підвищеної загрози тромбоутворення. Основна мета зазначеного способу полягає у забезпеченні менш швидкого згортання крові у пацієнта, ніж в нормі, і в недопусканні нових тромбоутворень. Однак, при цьому не береться до уваги стан інфікування організму вірусами герпесу I та II типу, Епштейна-Барра та цитомегаловірусом, що є тригерними факторами для формування сприятливих умов для активації згортання крові. В той же час медикаментозна терапія з антикоагулянтами без усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення, а саме інфікування вірусами герпесу I та II типу, Епштейна-Барра та цитомегаловірусом та його наслідків (зниження показників фагоцитозу, зменшення величини субпопуляції $CD8^+$ Т-лімфоцитів, стан ендогенної інтоксикації), в процесі лікування призводить до ситуації, коли при відміні антикоагулянту зберігаються умови для тромбоутворення, що викликає рецидив тромбозу. Це негативно позначається на якості, надійності та ефективності лікування артеріальних і венозних тромбозів.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування, який дозволяє ефективно запобігти тромбоутворенню шляхом забезпечення менш швидкого згортання крові у пацієнта і недопускання нових тромбоутворень, а також усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення за рахунок визначення вмісту (наявності) антитіл до вірусів герпесу I та II типу, Епштейна-Барра та цитомегаловірусу на початку та в процесі лікування на фоні прийому антикоагулянту та при його відміні, лікуванні стану інфікованості зазначеними вірусами та ліквідації його складових (зниження показників клітинного імунітету, а саме зменшення величини субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$, пригнічення фагоцитозу, та явищ ендогенної інтоксикації), а отже, попередженні рецидивів тромбозу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування венозних та артеріальних тромбозів, який включає медикаментозну терапію з антикоагулянтом, згідно з корисною моделлю, додатково визначають вміст антитіл до вірусів герпесу I та II типу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барра, величину субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺, фагоцитарну активність

- нейтрофільних гранулоцитів, вміст циркулюючих імунних комплексів та пептидів середньої молекулярної маси на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування послідовним призначенням наступної терапії:
- спрямованої протівірусної терапії,
 - фармакологічної стимуляції субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺,
 - фармакологічної стимуляції фагоцитозу,
 - еферентної (детоксикаційної) терапії.

Введення спрямованої протівірусної терапії дозволить виключити тригерні фактори тромбоутворення, зменшити ступінь ураження судинної стінки, попередити тим самим дисфункцію ендотелію, знизити утворення прокоагулянтних факторів.

Фармакологічна стимуляція субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺ дозволяє підвищити ефективність клітинної ланки імунітету. Наприклад, рекомбінантні препарати інтерлейкіну ІЛ-12 мають здатність стимулювати функціональне дозрівання цитотоксичної субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺, а пептидний препарат імунофан стимулює клітинний імунітет.

Фармакологічна стимуляція фагоцитозу спрямована на покращення виведення фізіологічним шляхом продуктів імунологічних реакцій, що є характеристикою ендотоксикації та представлені циркулюючими імунними комплексами та пептидами середньої молекулярної маси. (Препарати глутоксим, метилурацил, пентоксил, нуклеїнат натрію, поліоксидоній, лікопід та ін.).

Введення до схеми лікування сорбентів, застосування еферентних (детоксикаційних) методів (екстракорпоральної гемокорекції або плазмаферезу як методів спрямованої зміни білкового, ліпідного, електролітного та газового складу крові шляхом її обробки ззовні організму) з метою видалення із кровотоку білків теплового шоку, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) дозволяє поліпшити реологічні властивості крові, нормалізувати гемодинаміку за рахунок підвищення обсягу циркулюючої плазми, поліпшити перфузію тканин та підсилити елімінацію вказаних сполук завдяки інтенсифікації мікроциркуляторних процесів, знизити травматизацію формених елементів крові, запобігти агрегації еритроцитів та тромбоцитів.

Заявнику невідомі рішення, які передбачають вплив на ланку утворення тромбозу, яка пов'язана з вірусною інфекцією, а саме визначення вмісту антитіл до вірусів герпесу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барра, величини субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів та пептидів середньої молекулярної маси на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнення лікування призначенням спрямованої протівірусної терапії, фармакологічної стимуляції субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺, фармакологічної стимуляції фагоцитозу, введенням до схеми лікування призначення сорбентів, застосування еферентних (детоксикаційних) методів (екстракорпоральної гемокорекції або плазмаферезу).

Спосіб реалізується наступним чином. На фоні прийому антикоагулянту на початку та в процесі лікування визначають наявність стану інфікованості за рахунок визначення вмісту (наявності) антитіл до вірусів герпесу I та II типу (позитивний результат при перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off) або індексу позитивності III>1,1), Епштейн-Барра (позитивний результат при перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off) або індексу позитивності III>1,1) та цитомегаловірусу (наявний позитивний результат при перевищенні рівня оптичної густини значення калібратора). Проводять лікування стану інфікованості та ліквідацію його складових. Спрямована протівірусна терапія може бути здійснена шляхом призначення вірус-специфічних імуноглобулінів та препаратів інтерферону на ранніх стадіях вірусного інфікування та індукторів інтерферону на більш пізніх стадіях, а також шляхом призначення пробіотиків, які виробляють в організмі людини інтерферон (наприклад субалін). На більш пізніх стадіях - лікування призначенням вірус-специфічних імуноглобулінів та протівірусних препаратів.

Призначення вірус-специфічних імуноглобулінів здійснюють наступним чином:

При виявленні антитіл до вірусів герпесу 1 та 2 типу (перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off) або індексу позитивності III>1,1) призначають імуноглобуліни проти вірусів герпесу 1 та 2 типу відповідно.

При виявленні антитіл до вірусу Епштейн-Барра (перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off) або індексу позитивності $III > 1,1$) призначають імуноглобулін проти вірусу Епштейн-Барра.

При виявленні антитіл до цитомегаловірусу (перевищенні рівня оптичної густини значення калібратора) призначають протицитомегаловірусний імуноглобулін.

Потім проводять корекцію зниження показників клітинного імунітету, а саме зниження величини субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ нижче 15 %, пригнічення фагоцитозу (підвищення фагоцитарного числа вище 4,0 та зниження індексу завершеності фагоцитозу нижче 1,0), та явищ ендогенної інтоксикації, а саме - підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів вище 120,0 ум. од. та концентрації пептидів середньої молекулярної маси вище 0,240 ум. од., а отже, попередженні рецидивів тромбозу. Це здійснюють наступним чином.

При величині субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ нижче 15 % проводять фармакологічну стимуляцію субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ пептидним препаратом імунофан або рекомбінантними препаратами інтерлейкіну ІЛ-12.

Пригнічення фагоцитозу (підвищення фагоцитарного числа вище 4,0 та зниження індексу завершеності фагоцитозу нижче 1,0) корегують призначенням одним із препаратів (глутоксим, метилурацил, пентоксил, нуклеїнат натрію, поліоксідоній, лікопід та ін.).

Підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів вище 120,0 усл. од. та концентрації пептидів середньої молекулярної маси вище 0,240 усл. од., що характерні для явищ ендогенної інтоксикації, усувають за допомогою призначення сорбентів, застосування екстракорпоральної гемокорекції або плазмаферезу.

Приклад конкретного клінічного виконання способу наведений нижче.

Клінічний приклад.

Хворий А, 54 роки, надійшов в клініку з діагнозом "тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки". Хворому призначено антикоагулянт гепарин. Визначено наявність стану інфікованості за рахунок визначення вмісту (наявності) антитіл до вірусів герпесу I та II типу (наявний позитивний результат при перевищенні рівня індексу позитивності $III > 1,1$, а саме 1,4), Епштейна - Барра (наявний позитивний результат при перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off), який дорівнював 0,44, а саме 3,089) та цитомегаловірусу (наявний позитивний результат при перевищенні рівня оптичної густини значення калібратора, який дорівнював 0,26, а саме 5,9). Також виявлено зниження показників клітинного імунітету, а саме величина субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ нижче 15 %, а саме 13 %; пригнічення фагоцитозу (підвищення фагоцитарного числа вище 4,0, а саме 4,6; та зниження індексу завершеності фагоцитозу нижче 1,0, а саме 0,95; підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів вище 120,0 ум. од., а саме 131,0 ум.од.; підвищення концентрації пептидів середньої молекулярної маси вище 0,240 ум.од.; а саме 0,283 ум.од.

Хворому проведено

1) лікування стану інфікованості шляхом призначення спрямованої противірусної терапії, а саме імуноглобулінів проти вірусів герпесу 1 та 2 типу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра;

2) ліквідацію його складових шляхом

2а) фармакологічної стимуляції субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ пептидним препаратом імунофан,

2б) фармакологічної стимуляції фагоцитозу шляхом призначення препарату глутоксим,

3) детоксикацію для усунення явищ ендогенної інтоксикації шляхом призначення сорбенту Мультисорб.

Через 20 днів хворого обстежено повторно. Виявлено зниження вмісту антитіл до вірусів герпесу I та II типу (наявний незначний позитивний результат при перевищенні рівня індексу позитивності $III > 1,1$, а саме 1,2), Епштейна-Барра (наявний більш знижений позитивний результат при перевищенні рівня граничного значення оптичної густини (Cut-off), який дорівнював 0,44, а саме 1,032) та цитомегаловірусу (наявний більш знижений позитивний результат при перевищенні рівня оптичної густини значення калібратора, який дорівнював 0,26, а саме 3,2). Також виявлено підвищення показників клітинного імунітету, а саме величини субпопуляції Т-лімфоцитів $CD8^+$ до рівня 15 %, а саме 15 %; зменшено пригнічення фагоцитозу (підвищення фагоцитарного числа вище 4,0, а саме 4,2; та не виявлено зниження індексу завершеності фагоцитозу нижче 1,0, а саме 1,0; виявлено підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів вище 120,0 ум. од., а саме 145,0 ум.од.; підвищення концентрації пептидів середньої молекулярної маси вище 0,240 ум.од.; а саме 0,299 ум.од. Одержані результати обстеження свідчили про позитивний перебіг противірусної терапії, в ході якої показники, що характеризують ендогенну інтоксикацію, показали тенденцію до підвищення,

що свідчило про пришвидшення імунологічних процесів в організмі хворого. Клінічний стан хворого поліпшився, на УЗД глибоких вен нижньої кінцівки спостерігалось зменшення тромботичних мас. Хворого переведено на антикоагулянт варфарин. Лікування вище зазначеними лікарськими препаратами подовжене, хворому призначено застосування детоксикаційних методів (плазмаферезу), після чого відбулося зниження концентрації циркулюючих імунних комплексів нижче 120,0 ум. од., а саме 105,0 ум.од.; та зниження концентрації пептидів середньої молекулярної маси нижче 0,240 ум.од.; а саме 0,238 ум.од.

Хворий виписаний на амбулаторне лікування із наступними призначеннями: варфарин, імунофан, мультисорб. За період подальшого спостереження 6 міс. рецидивів тромбозу глибоких вен не виявлено.

Таким чином, виконання способу за корисною моделлю дозволяє запобігти тромбоутворенню шляхом забезпечення менш швидкого згортання крові у пацієнта, ніж в нормі, і недопускання нових тромбоутворень, також усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення. Наведене технічне рішення розширює застосування методу - якщо прототип використовувався для лікування тільки венозних тромбозів, то нове технічне рішення може бути застосоване для лікування артеріальних і венозних тромбозів, а також - оскільки вплив відбувається на одну з ланок механізму тромбоутворення, яка дотепер не враховувалася - і це розширює функціональні межі способу з тільки венозних тромбозів в прототипі.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування артеріальних і венозних тромбозів, який включає медикаментозну антикоагулянтну терапію, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст антитіл до вірусів герпесу I та II типу, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барра, експресію Т-лімфоцитів CD8⁺, фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів, вміст циркулюючих імунних комплексів та пептидів середньої молекулярної маси на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування послідовним призначенням наступної терапії:

спрямованої протівірусної терапії,
фармакологічної стимуляції субпопуляції Т-лімфоцитів CD8⁺,
фармакологічної стимуляції фагоцитозу,
еферентної (детоксикаційної) терапії.