



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143149** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61K 31/00
A61K 35/16 (2015.01)
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 01137</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.02.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2020, Бюл.№ 13</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ляховський Вячеслав Іванович (UA), Супруненко Сергій Миколайович (UA), Ляховська Наталія Вячеславівна (UA), Солопов Дмитро Іванович (UA), Матьоха Олександр Петрович (UA), Луценко Руслан Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ I ТА II ТИПІВ

(57) Реферат:

Спосіб профілактично-лікувальної терапії хронічного рецидивуючого перебігу герпетичної інфекції I та II включає в себе використання вірусомісного матеріалу, який системно вводять внутрішньошкірно у вигляді нативної аутосироватки. Одночасно підшкірно застосовують імуномодулятор ронколейкін в дозі 0,25 мг за три дні до початку та в другій половині циклу лікування за 4 доби до ін'єкції четвертої дози аутосироватки.

UA 143149 U

Корисна модель належить до галузі клінічної імунології та інфектології. Може бути використана в урології, дерматології для профілактики загострень та лікування лабіальної та генітальної герпетичної інфекції.

Оральна-генітальний герпес I та II типів є однією з найпоширеніших форм герпетичної вірусної інфекції, яка характеризується запальною реакцією тканин, рецидивуючим перебігом та стійкістю до різноманітних терапевтичних заходів. Генітальний герпес, за даними ВООЗ, займає третє місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом, поступаючись за частотою лише гонореї та негонококовим уретритам. Відомо, що первинне інфікування генітальним герпесом відбувається в період активного статевого життя. Частіше на первинний генітальний герпес хворіють люди віком від 15 до 35 років. Віруси герпесу передаються різноманітними шляхами, але все ж найбільше значення має статевий шлях інфікування. При генітальному герпесі рецидиви захворювання виникають у 50-75 % випадків, що значно вище показників загострення при екстрагенітальній локалізації інфекції, у тому числі, при первинному герпесі. Варто відзначити можливу роль герпетичної інфекції у розвитку неопластичних процесів у людини, зокрема раку шийки матки і раку передміхурової залози. Вважають, що в даному випадку вірус герпесу 2 може виступати як ко-фактор канцерогенезу, ініціюючи розвиток дисплазії і підтримуючи її у стані стабілізації. Також відомо, що віруси герпесу I та II типів виявляються у еякуляті чоловіків, що страждають на безпліддя. У зв'язку з цим актуальною є проблема оптимізації лікування генітального герпесу для профілактики рецидивів захворювання та розвитку неопластичних процесів.

Поглиблення вивчення патогенезу орально-генітального герпесу свідчить про чітку імунопатогенетичну природу цієї патології, частий розвиток цих захворювань у хворих з ознаками системних та місцевих імунодефіцитних станів. Особливістю хронічних рецидивуючих форм герпетичних інфекцій є їх безпосередня імунодепресивна дія, особливо на клітинну ланку імунітету. Провідне значення в патогенезі герпесвірусної інфекції належить інтерфероновій ланці імунної системи, активності Т-залежного імунітету, а також специфічному гуморальному імунітету. Віруснейтралізуючі антитіла, що зберігаються у хворого на генітальний герпес протягом усього життя, є важливим фактором, який перешкоджає поширенню герпесвірусної інфекції. Особливо актуальним напрямком фармакотерапії рецидивуючого генітального герпесу є використання препаратів, які мають комбіновану дію, направлену у першу чергу на специфічну противірусну клітинну ланку імунітету. В організмі людини безпосередні імунорегулюючі функції в цьому плані виконують ряд інтерлейкінів, у першу чергу - інтерлейкін-2.

Відомий спосіб лікування та профілактики герпетичної інфекції I та II типів з використанням комплексної етіопатогенетичної терапії, спрямований на пригнічення репродукції вірусу простого герпесу і на підвищення імунологічної реактивності організму. Як противірусні препарати застосовують ацикловір, валацикловір, рибамідил, метисазон. Для імунокорекції використовують неовір, інтерлок, реаферон, полудан та ін. Однак, ці відомі методи лікування мають обмежений позитивний ефект так, як до більшості з них у герпесвірусів виробилась толерантність і їх терапевтичний ефект проявляється тільки при їх безпосередньому прийомі, тобто вони мають недостатній профілактично-лікувальний напрям дії (Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Москва. Центр стратегической конъюнктуры, 2014. - 256 с.). Переважно профілактичний ефект мають алогенні або культивовані медикаментозні форми протигерпетичних вакцин. Недоліком цих форм є їх біологічна чужеродність, а також токсична дія присутніх у них біоінактиваторів, формальдегіду та ін. (Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусной инфекции человека - К.: Феникс, 2009. - 248 с.)

Найбільш близьким до запропонованого способу є метод лікування хронічної рецидивуючої герпесінфекції з використанням у хворих їх аутолімфоцитів (Пат. UA 52451. МПК: А61К 35/14, А61Р 37/00, 25.08.2010. Спосіб лікування часто рецидивуючої хронічної герпетичної інфекції, викликані вірусом герпесу простого I та II типів / Герасун Б.А. (UA), Грицко Р.Ю. (UA) / заявник і патентовласник: Львівський національний медичний університет - № 201002617; заявл. 09.03.2010; опубл. 25.05. 2010; бюл. № 16). Однак, недоліками цього методу терапії є відсутність цілеспрямованої імуностимулюючої дії, направленої на зменшення комплексної імунодепресії, яка обов'язково присутня у хворих з хронічно-рецидивуючим перебігом герпетичної інфекції та складність приготування матеріалу (особливо маніпуляції з аутолімфоцитами з використанням термостату).

В основу корисної моделі поставлена задача створити ефективніший, порівняно з прототипом, спосіб профілактично-лікувальної терапії хронічної рецидивуючої герпетичної

інфекції I та II типів шляхом посилення (з допомогою медикаментозної форми інтерлейкіну-2) імунного реагування організму на антигени вірусу герпесу.

5 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб профілактично-лікувальної терапії хронічного рецидивуючого перебігу герпетичної інфекції I та II включає в себе використання вірусомісного матеріалу, який системно вводять внутрішньошкірно у вигляді нативної ауто сироватки. Одночасно підшкірно застосовують імуномодулятор ронколейкін в дозі 0,25 мг за три дні до початку та в другій половині циклу лікування за 4 доби до ін'єкції четвертої дози аутосироватки.

10 Позитивний ефект методу полягає у комплексному впливі профілактично-лікувальної терапії вірусомісною сироваткою та медикаментозною формою інтерлейкіну-2 - "Ронколейкіну". Така поєднана дія призводить до активації специфічних імунорегулюючих (CD4 та CD4/CD25/FoxP3) і гуморальних факторів, а також основних вірусонаправлених цитотоксичних лімфоцитів (CD8, CD16 та CD56). Присутні у сироватці специфічні антитіла не тільки беруть участь у нейтралізації продуктів специфічного запалення, але і активують систему комплементу з підсиленням опсонізуючої функції організму. Комплексна активація клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також лімфоцитів імунологічної пам'яті є основою профілактичної дії запропонованого методу. Такий профілактично-лікувальний підхід дозволяє як не допускати можливого наступного загострення вірусної інфекції, так і сприяє швидкій нейтралізації вірусу.

20 Даний метод лікування починається з забору натщесерце у пацієнта периферійної крові у звичайний 20,0-кубовий шприц в період активного герпетичного висипання. У вертикальному положенні (голкою догори) дають шприцу відстоятися до утворення в ньому чіткого розділення червоної і білої крові. Після цього у такому вертикальному положенні (змінюючи голки) вводиться нативна сироватка крові у стандартні вакуумні пробірки "EximLab" (без наповнювача, об'ємом 4,0). Вся сироватка розподіляється наступним чином: перша доза - 0,2 мл, друга - 0,4 мл і послідовно відповідно на 0,2 мл більше. Всі ці пробірки заморожуються і зберігаються строго відповідно вимогам наказу МОЗ України № 211 (2010 р.): "Про затвердження порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів". Профілактично-лікувальне введення вказаної сироватки проводять цьому ж пацієнту у найближчий період стійкої ремісії, але не раніше ніж через 3 тижні після зняття чергового загострення. Перша доза свіжорозмороженої нативної сироватки вводиться внутрішньошкірно в передпліччя в дозі 0,2 мл. Ін'єкції проводять кожні 7 днів, з підйомом введеної дози на 0,2 мл (до кінцевої дози 1,0 мл). За 3 доби до першої ін'єкції аутосироватки підшкірно в передпліччя вводять 0,25 мг ронколейкіну. Ін'єкцію препарату, в тій же дозі, повторюють у другій половині циклу лікування (після третього введення аутосироватки, за 3 дні до четвертої ін'єкції). Весь курс терапії як правило триває 31 день. Протипоказанням для проведення цього лікування є прояви гострих та загострення хронічних захворювань, вагітність, наявність онкологічної патології. Наступний приклад ілюструє застосування даного способу лікувально-профілактичної терапії.

40 Пацієнтка Г.Г., 28 років, звернулась у клініку зі скаргами на герпетичні висипання, які локалізуються на шкірі обличчя, у порожнині рота та зовнішніх статевих органах. Такі загострення частіше відбуваються після психоемоціональних навантажень та переохолодження і спостерігаються 3-4 рази на рік. Ці рецидиви в останній рік стали важко купіруватися типовою активною протигерпетичною терапією. При огляді були виявлені міхурчаті утворення, локальні ерозії з геморагічними кірками на губах, у порожнині рота, на геніталіях. Регіонарні лімфатичні вузли - помірно збільшені, болючі. Температура тіла - до 38,3 °С. На основі клініко-лабораторних даних був виставлений діагноз: загострення хронічної рецидивуючої герпетичної інфекції I, II типу, середньої тяжкості. Під впливом фамцикловіру, місцевої та симптоматичної терапії стан хворої покращився і на 8 день лікування хвора була виписана. Перед випискою пацієнтці проведено комплексне імунологічне дослідження, що включало: серологічне обстеження (HSV1,2 IgG та IgM; CMV IgG; IgM, EBV IgM), індекс авідності специфічного IgG та ПЛР на наявність HSV, CMV, EBV. Проводилось також дослідження кількості основних імунокомпетентних клітин, показників фагоцитозу, рівнів загальних імуноглобулінів периферичної крові. Звертали на себе увагу збільшення кількості IgG до вірусу простого герпесу (4,8 ОД) та дещо підвищений індекс авідності (65 %) цього імуноглобуліну до вірусу простого герпесу на фоні підвищення IgM до HSV1,2. Також було визначено відносно низький рівень загальних лімфоцитів ($1,08 \times 10^9/\text{л}$), CD3 ($0,72 \times 10^9/\text{л}$) і CD8 ($0,18 \times 10^9/\text{л}$) та було виявлено зразки HSV1,2 методом ПЛР. Ці зміни лабораторних показників в принципі є типовими для герпесінфекцій, пов'язаних з HSV1,2. У період стаціонарного лікування у хворої був проведений забір крові у кількості 20,0, її відстій і розливання у стандартні вакуумні пробірки "EximLab". Ці пробірки заморожувалися і зберігалися строго відповідно вимогам наказу МОЗ України № 211

для свіжозамороженої плазми. Через 3,2 тижні в період повної ремісії хворій підшкірно вводили ронколейкін в дозі 0,25 мг. Через 3 дні внутрішньошкірно була введена свіжорозморожена сироватка в дозі 0,2 мл. Кожні 7 днів ці ін'єкції продовжувались з підйомом дози аутосироватки на 0.2 мл. На 18 день терапії, за 3 доби до планової ін'єкції сироватки, хворій було планово

5 введено 0,25 мг ронколейкіну. Після проведення всього курсу лікування пацієнтка була повторно обстежена. Визначався цілком задовільний стан, скарги - відсутні. Шкірні покриви і видимі слизові - чисті, визначаються помірно виражені зони гіперпигментації на ділянках висипань. У лабораторних дослідженнях відмічено наростання кількості специфічного IgG до HSV1/2, збільшення рівня його індексу авідності (86 %) до цих вірусів на тлі зменшення рівня

10 специфічного IgM HSV1/2. Також визначена нормалізація кількості загальних лімфоцитів та CD8. В наступні 1,5 роки спостереження після цієї профілактично-лікувальної терапії, у пацієнтки загострення хронічного рецидивуючого герпесу I та II типів не було.

3 Використанням запропонованого способу проведено профілактично-лікувальну терапію 21 пацієнту. У всіх хворих загострення хронічного рецидивуючого герпесу I та II типів було 3 і

15 більше разів на рік. Усі проліковані хворі були 1,5-2 роки під клінічним спостереженням. Визначено, що у 16 пацієнтів (76,2 %) з частими рецидивами патології (3-5 разів на рік) впродовж останніх 2 років після курсу імунізації проявів герпетичної інфекції не було, тобто наступила стійка ремісія. У 3 (14,3 %) пацієнтів після імунізації через 3-8 місяців відмічалось загострення, проте кількість елементів (пухирців, афт, виразок) стала меншою, а тривалість рецидивів скоротилось в середньому на 2,4 дня. У 2 осіб (9,5 %) ефекту від лікування практично не відмічалось. У одного з них діагностовано вірусний гепатит В.

20

Відмічено, кращий позитивний ефект вказаної профілактично-лікувальної терапії у пацієнтів з кількістю лімфоцитів-хелперів (CD4) більше 508 клітин/мкл периферійної крові. Загальних побічних реакцій на вказану терапію у пролікованих хворих відмічено не було, локально відмічалась помірна гіперемія та болючість у місці введення сироватки, які зазвичай на третій-

25 шостий день минали самостійно.

Впровадження запропонованого способу профілактично-лікувальної терапії хронічного рецидивуючого перебігу герпетичної інфекції I та II типів є досить перспективним, оскільки є малозатратним та сприяє достовірному зниженню кількості рецидивів вказаної патології.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб профілактично-лікувальної терапії хронічного рецидивуючого перебігу герпетичної інфекції I та II типів, що включає в себе використання вірусомісного матеріалу, який системно

35 вводять внутрішньошкірно у вигляді нативної аутосироватки, який **відрізняється** тим, що одночасно підшкірно застосовують імуномодулятор ронколейкін в дозі 0,25 мг за три дні до початку та в другій половині циклу лікування за 4 доби до ін'єкції четвертої дози аутосироватки.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601