

Спосіб відноситься до медицини, а саме, до інфекційних хвороб, і може бути застосований для лікування герпесвірусних уражень нервової системи

Існує багато схем лікування уражень нервової системи герпесвірусної етіології.

Препаратами вибору при етіотропному лікуванні залишаються ацикловір та ганцикловір. Широке їх застосування сприяє появі резистентних штамів. Вводяться ці препарати хворим з ураженням нервової системи при активації чи реактивації герпесвірусів переважно доведено. Крім того, ці препарати дуже коштовні.

Близьким до корисної моделі, що заявляється, за механізмом дії є аміксин. Препарат здатний стимулювати продукцію ендогенного інтерферону Т-клітинами, а також має дію на імункомпетентні клітини та систему фагоцитозу, але не має прямої противірусної дії. Недоліком даного способу є значна токсичність і побічні ефекти, якими володіють більшість противірусних препаратів, формування резистентних штамів вірусів, переважне ін'єкційне застосування і висока коштовність препаратів.

В основу корисної моделі поставлена задача лікування герпесвірусних уражень нервової системи шляхом застосування лективіру - препарату нетоксичному, з новим механізмом дії та менш коштовного.

Лективір є глікопротеїном і має здатність специфічно взаємодіяти з глікопротеїнами, які містять сіалові кислоти, з білками вірусів сімейства герпесу.

Лективір синтезується та виділяється у середовище сапрофітної культурою *Bacillus subtilis*.

Ізольований з культуральної рідини лектин є глікопротеїном, який містить у своєму складі 76,0% білка та 5,1% вуглеводів.

Амінокислотний склад: значна кількість дикарбонових кислот (аспарагіну та глютаміну, 18,2моль/% та 18,0моль/% відповідно), валін (12,8 моль/%) та ізолейцину (10,0моль/%).

Лектин містить переважну кількість глюкози та галактози (40,1% та 54,0% від суми вуглеводів).

Молекулярна маса - 25кДа.

Лектин стійкий в широкому діапазоні рН (від 4,8 до 9,1) є термостабільним та металонезалежним біополімером, нечутливим до дії детергентів, тривало зберігається (термін спостереження до 3 років).

Лектин є нетоксичною речовиною та має високу специфічну активність.

Гемаглютинуюча активність субстанції С-200 коливається в межах 512-51200ГАО/мл

Лектин визначає тонкі відмінності в структурі сіалових кислот: їх кількість, типи, форми, зв'язки. Найбільшу спорідненість він проявляє до сіаловмісних глікокон'югатів, які мають  $\alpha 2,3$  - або  $\alpha 2,6$  зв'язки. Саме таку структуру мають термінальні частини олігоцукрів глікопротеїну вірусів герпесу, що відіграють ключову роль у розпізнаванні вірусами клітин-мішеней.

Лективір відноситься до високоактивних хіміопрепаратів, експериментальне показано (in vitro і in vivo), що лективір є ефективним профілактичним і лікувальним препаратом при герпетичній інфекції. Індекс ефективності лективіру при експериментальному герпетичному менінгоенцефаліті дорівнює 80,5 при внутрішньочеревному; 60,0 при інтраназальному; 59,2 при пероральному введеннях. Механізм дії препарату здійснюється за рахунок інгібіції рецепторів адсорбції та злиття вірусу  $\alpha 2,3$  Gal зв'язками лективіру і поверхневими пептидами вірусу герпесу та індукції інтерферону (ІФН) in vivo при герпесвірусній інфекції [заявка №а200613192].

Спосіб здійснюється наступним чином. Згідно з корисною моделлю хворим на герпесвірусні ураження нервової системи призначали антивірусний препарат лективір по 12,5мг 1 раз на добу протягом 21 дня на фоні патогенетичної, дезінтоксикаційної, десенсибілізуючої та симптоматичної терапії.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Під спостереженням знаходилось 30 хворих на ураження нервової системи герпесвірусної етіології, з них 20 (основна група) одержувала лективір без застосування специфічних противірусних препаратів і 10 хворих з ураженням нервової системи, спричиненими вірусами сімейства герпесу, які одержували специфічні противірусні препарати і склали контрольну групу.

В етіології приймали участь вірус герпесу простий, цитомегаловірус, віруси Епштейн-Барр, варіцелла зостер, герпесу людини 6-го типу. Клінічні діагнози, що були встановлені у обстежуваних: розсіяний енцефаломієліт, енцефаліт, арахноїдит, арахноенцефаліт, енцефалополірадікулоневрит.

З метою встановлення ефективності проведеної терапії проаналізовано середню тривалість неврологічних симптомів, що зустрічались у хворих основної та контрольної груп (таблиця 1).

Таблиця 1

Середня тривалість деяких неврологічних симптомів  
в днях у лікованих С-200 без застосування специфічних противірусних препаратів

Неврологічні симптоми	Середня тривалість в днях, М±m		Р
	Перша основна група, n=20	Група контролю, n=10	
Запаморочення свідомості	15±1,4	14,2±6,2	0,8
Ністагм	14,0±1,6	15,3±8,2	0,3
Парез мимічної мускулатури	19,0±2,1	18,2±5,9	1,0
Девіація язика	18,0±1,9	19,5±5,4	0,6
Підвищення чи зниження сухожильних рефлексів	15,0±1,2	22,4±8,4	0,2
Відсутність чи зниження черевних та підшовних рефлексів	15,0±1,5	24,0±3,7	0,004
Патологічні стопні знаки	18,0±1,1	20,8±6,3	0,6
Атаксія	7,0±1,2	18,0±7,9	0,05
Хитання в позі Ромберга	16±7,6	22,7±8,3	0,08

Примітка: Р - статистична значимість розбіжностей показників між групами (вираховувалась по методу Мана-Уїтні).

Як видно з представленої таблиці 1, тривалість переважної більшості симптомів була меншою в першій основній групі порівняно з групою контролю. Таким чином, в порівнянні з прототипом (контроль) запропонований спосіб лікування уражень нервової системи герпесвірусної етіології дозволяє досягти більш вираженого клінічного ефекту у більш короткий термін.

У запропонованих дозах препарат не викликає побічних ефектів, не має протипоказань.

#### Приклад 1

Хвора С-н А.П., 28 років, історія хвороби №2675, госпіталізована 07.12.05р.. Захворіла гостро - з'явилися запоморочення, дієнцезальні кризи, знизилась гострота зору. В об'єктивному статусі - зниження гостроти зору з 10-го дня хвороби, ністагм, підвищення сухожилькових рефлексів праворуч, зниження черевних рефлексів. В сироватці крові - підвищення антитіл класу IgM VCA до вірусу Епштейн-Барр до 21,76од при нормі - 10од. Діагноз: Епштейн-Барр-вірусна інфекція в стадії активації (арахноенцефаліт). В аналізі крові: лейкоцити  $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , еозинофіли - 1%, паличкоядерні нейтрофіли - 2%, сегментоядерні нейтрофіли - 38%, лімфоцити - 49%, моноцити - 10%, ШОЕ - 5мм/годину.

В імунному статусі - зниження антитілозалежної цитотоксичності моноклеарів до 12%, при нормі -  $46,05 \pm 4,2$ , підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів до 205у.о., при нормі - 70-80у.о., підвищення сенсibiliзації нейтрофілів до неспецифічних білків: ЗБМ - до 21%, при нормі - 5-7%. Хвора одержувала лективір по 12,5 мг 1 раз на добу протягом 21 дня. Терапія виявилася ефективною: дієнцезальні кризи пройшли, запоморочення щезло, гострота зору відновилася, сухожилькові та черевні рефлекси нормалізувалися.

Імунний статус значно покращився: антитілозалежна цитотоксичність моноклеарів підвищилася до 32%, циркулюючі імунні комплекси знизилися до 130 у.о., спостерігалось зниження ЗБМ до 12%, NSE - до 27.6у.о.

Інтерфероновий статус був наступним: 1-е дослідження - 16од.акт./мл (ОА) альфа-інтерферону; на 5-й день - 32 ОА; на 14-й день -8(или 32?); на 21-й день-80А.

Аналіз периферичної крові нормалізувався.

В сироватці крові зафіксовано зниження антитіл класу IgM VCA до вірусу Епштейн-Барр до норми. Хвора виписана із стаціонару в задовільному стані.

#### Приклад 2

Хвора К-ко, 38 років, знаходилася в клініці з 21.12.05 р. по 14.01.06 р., історія хвороби № 8675.

Діагноз: герпетична інфекція, стадія активації, арахноенцефаліт.

Госпіталізована на 10-й день хвороби із скаргами на біль голови, дієнцезальні кризи. В об'єктивному статусі виявлено зниження гостроти зору, ністагм, торпідність сухожильних рефлексів.

Етіологічний діагноз підтверджений знаходженням в сироватці крові імуноглобуліну класу IgM до HSV  $\frac{1}{2}$  в титрі 14,2 од. В крові: лейкоцити  $5,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли - 2%, сегментоядерні - 68%, лімфоцити - 26%, моноцити - 4%, ШОЕ - 13 мм/годину. В імунному статусі - підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів (150у.о.), знизилась кількість В-лімфоцитів (5,8%), зменшення цитотоксичної активності моноклеарів (спонтанна цитотоксичність моноклеарів - 13%, антитілозалежна цитотоксичність моноклеарів - 15%, при нормі  $30,0 \pm 4,1$  і  $46,05 \pm 4,2\%$  відповідно), підвищення аутоантигену (ЗБМ) індукованої проліферації в ЗБТЛ до 14% при нормі - 0-3%.

Хвора одержувала лективір по 12,5 мг на добу протягом 21 дня. Стан хворої став задовільний, гострота зору відновилась за 10 днів, ністагм та дієнцезальні кризи припинилися через 15 днів, черевні рефлекси нормалізувалися за 20 днів. Титр антитіл класу IgM до HSV 1/2 знижувався до 4,07 од. Імунний статус значно покращився.

Інтерфероновий статус, після підвищення інтерферону на 5-й день, до 14 та 21 дня нормалізувався: при надходженні в стаціонар за рахунок альфа-інтерферону (ІФН) - 16 ОА; на 5-й день - 32ОА/мл; 14-й - 4ОА/мл; 21-й день - 4ОА.

Інтерфероновий статус у хворих основних та контрольної груп був наступним (таблиця 2).

Таблиця 2

Середньоеметричні титри ІФН в сироватках крові пацієнтів I, II та контрольної групи

Групи обстежених хворих	Середньоеметричні титри ІФН по дням дослідження (ОА/мл)							
	1		5		14		21	
	M±m	t	M±m	t	M±m	t	M±m	t
I основна (лективір)	32,0±0,09	4,06	34,0±0,08	3,26	8,6±0,08	4,86	6,0±0,06	3,17
II основна (лективір+противірусні препарати)	39,0±0,11	3,9	24,0±0,06	1,21	21,1±0,08	3,16	12,0±0,07	2,3
Контрольна (противірусні препарати)	5,8±0,04		21,3±0,04		69,0±0,12		22,6±0,09	

Таким чином, спосіб дозволяє скоротити середню тривалість деяких неврологічних симптомів в середньому на 7,4 дні порівняно з традиційною комплексною терапією, покращити імунний та інтерфероновий статус хворих, припинити активацію герпесвірусної інфекції.

Джерела інформації:

1. Брезжинова Т.С., Юрлова Т.И. Герпетическая инфекция.-Клин.медицина.-1996.-№7.-с.7-8

2. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение. Руководство для врачей.-Харьков: "Факт".-1998.-80с.