



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49516 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 38/00  
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ 6 ТИПУ, УСКЛАДНЕНОЇ СКРОНЕВОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

1

(21) u201000830

(22) 28.01.2010

(24) 26.04.2010

(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.

(72) КАЗМІРЧУК ВІРА ЄВСТАФІЇВНА, МАЛЬЦЕВ  
ДМИТРО ВАЛЕРІЙОВИЧ, КОВАЛЬЧУК ЛЮБОВ  
ІВАНІВНА, СИДОРЕНКО ОЛЕНА ІВАНІВНА, ВОЙ-  
ТЮК ТАІСА ВАСИЛІВНА, ДЮСЄЄВА ВАЛЕНТИНА  
ВАЛЕРІЇВНА, ЗІЛЬБЕРБЛАТ ГЕННАДІЙ МИХАЙ-  
ЛОВИЧ, ІЛЛЮК ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ГРИЦИК ВО-  
ЛОДИМИР ФЕДОРОВИЧ, НЕДОПАКО ЯРОСЛАВ  
ЯКОВИЧ

2

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування герпесвірусної інфекції 6  
типу, ускладненої скроневою епілепсією, що вклю-  
чає застосування лікарських засобів, який **відріз-  
няється** тим, що призначають препарат специфіч-  
ного імуноглобуліну до герпесвірусу 6 типу (титр  
1:2000) в дозі 15,0-24,0мл внутрішньом'язово № 1  
та лаферобіон в дозі 1млн. МО внутрішньом'язово  
на ніч через добу № 0.

Корисна модель, що заявляється, належить до  
галузі медицини, зокрема клінічної імунології, і  
може бути застосована для лікування герпесвірус-  
ної інфекції 6 типу, ускладненої скроневою епілеп-  
сією.

Останнім часом проведено низку наукових до-  
сліджень, в результаті яких ідентифіковано ДНК  
вірусу герпесу 6 типу людини в біоптатах темпо-  
ральної долі головного мозку, отриманих від хво-  
рих на скроневу епілепсію з гіпокампульним скле-  
розом [2, 5, 6, 7, 8, 9]. Більше того, в  
експериментальних роботах з'ясовано конкретний  
молекулярний механізм, за допомогою якого мож-  
на пояснити проепілептогенний вплив персистую-  
чої герпесвірусної нейроінфекції, зокрема - здатність  
вірусу герпесу 6 типу уражати астроцити і порушу-  
вати обмін збуджуючої амінокислоти глутамату.  
Показано, що персистуючий вірусний агент знижує  
експресію глутаматного транспортеру астроцитів  
та блокує механізм зворотнього захвату даної суб-  
станції до клітини-продуцента, що обумовлює різ-  
ке підвищення позаклітинного пулу глутамату,  
який, як відомо, здатен чинити виразний проепілеп-  
тогенний вплив на оточуючі нейрони [3, 4]. Наяв-  
ність персистуючої герпесвірусної нейроінфекції  
могло б пояснити не тільки походження скроневої  
епілепсії у великого контингенту хворих, але й до-  
зволити б пов'язати розповсюджений феномен  
рефрактерності до рекомендованих протисудом-  
них препаратів з наявністю вірусного агента в тка-  
нині мозку.

Зважаючи на зазначені наукові досягнення,  
нами проведено дослідження з вивчення інфікова-  
ності герпесвірусними агентами у хворих з рефра-  
ктерною скроневою епілепсією, які потребують  
нових підходів до ефективного профілактичного  
лікування. У значній частині таких пацієнтів нами  
верифікована герпесвірусна нейроінфекція 6 типу  
на підставі проведення полімеразної ланцюгової  
реакції ліквору з видоспецифічними праймерами  
даного вірусного агента. Крім того, нами проведе-  
ний аналіз імунного статусу цих хворих, адже доб-  
ре відомо, що герпесвіруси є опортуністичними  
агентами і викликають клінічні маніфестні ура-  
ження здебільшого у пацієнтів з певними пору-  
шеннями імунітету. Виявилося, що у таких хворих  
відзначаються переважно ознаки недостатності  
клітинної ланки природженого і набутого імунітету,  
а також - дисімуноглобулінемія. Наявність герпес-  
вірусної інфекції і верифіковані порушення імуніте-  
ту у хворих з рефрактерною скроневою епілепсією  
стали для нас відправною точкою для розробки  
нового способу лікування.

У науковій літературі та патентних довідниках  
ми не знайшли способів імунотропного лікування  
герпесвірусної інфекції 6 типу, ускладненої  
скроневою епілепсією.

Найближчим аналогом (прототипом) способу,  
що заявляється, є спосіб лікування герпесвірусної  
нейроінфекції 6 типу, який передбачає застосу-  
вання лікарських засобів, а саме - ациклічного  
аналогу гуанозину ганцикловіру в дозі 5мг/кг про-

(19) UA (11) 49516 (13) U

тягом 10-14 діб [1].

Однак даному способу притаманні наступні недоліки. Велика кількість побічних ефектів, в тому числі - проепілептогенний і нейротоксичний вплив препарату, суттєво обмежують застосування даного противірусного засобу саме у тих пацієнтів, що страждають на вірус-індуковані епілептичні припадки у зв'язку з незадовільним профілем безпеки. Крім того, ганцикловір не має ефекту післядії, тому у разі припинення лікування можливе поновлення повноцінної репродукції вірусного агенту з подальшою генерацією судомних пароксизмів. І, нарешті, ганцикловір не забезпечує відновлення порушеного імунного статусу таких пацієнтів, що створює передумови для рецидивів герпесвірусної нейроінфекції.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у підвищенні ефективності і безпечності лікування хворих з герпесвірусною інфекцією 6 типу, ускладненою скроневою епілепсією.

В основі корисної моделі покладено принцип противірусної та імуномодулювальної дії препаратів специфічного імуноглобуліну проти герпесвірусу 6 типу та рекомбінантного альфа-інтерферону щодо хворих з герпесвірусною нейроінфекцією.

Технічний результат - зниження або усунення репродуктивної активності вірусу герпесу 6 типу в тканині мозку, зменшення частоти і тяжкості судомних припадків.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування герпесвірусної інфекції 6 типу, ускладненої скроневою епілепсією, що включає застосування лікарських засобів, згідно корисної моделі призначають препарат специфічного імуноглобуліну до герпесвірусу 6 типу (титр 1:2000) в дозі 15,0-24,0мл внутрішньом'язово №1 та лаферобіон в дозі 1млн. МО внутрішньом'язово на ніч через добу №10.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є те, що для лікування герпесвірусної інфекції 6 типу, ускладненої скроневою епілепсією, призначається комбінована імунотерапія препаратами специфічного імуноглобуліну та рекомбінантного інтерферону.

Аналогічних рішень в патентних пошуках не встановлено. Це дозволяє зробити висновок, що дане рішення є новим, корисним і має винахідницький рівень.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Після верифікації герпесвірусної нейроінфекції 6 типу у хворого зі епілептичними припадками скроневого походження із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції ліквору, а також проведення імунологічного обстеження, в результаті якого виявляються ознаки недостатності клітинної ланки імунітету, хворому здійснюється внутрішньом'язова ін'єкція препарату специфічного імуноглобуліну до герпесвірусу 6 типу дозі 15,0-24,0мл (по 7,5мл в кожну сідницю за один підхід або по 6,0мл в кожну сідницю за два підходи з інтервалом 2 години), а потім проводиться внутрішньом'язове введення лаферобіону в дозі 1млн МО на ніч через добу №10.

Приклад конкретного виконання.

Хвора 34 роки.

Звернулася за скаргами на періодичний інтенсивний головний біль, тривалий субфебрилітет, а також часті генералізовані епілептичні припадки (2-3 рази на тиждень), що були рефрактерними до низки антиконвульсантів. За допомогою електроенцефалограми встановлено скроневу локалізацію епілептичного вогнища.

При проведенні полімеразної ланцюгової реакції ліквору виявлено ДНК вірусу герпесу 6 типу у кількості 965 копій в 1мл. За рахунок імунологічного обстеження верифіковано недостатність клітинної ланки імунітету на підставі низької кількості природних кілерів ( $0,05 \times 10^9/\text{л}$ ), цитотоксичних Т-лімфоцитів ( $0,17 \times 10^9/\text{л}$ ), а також малої концентрації гама-інтерферону в сироватці крові (6,0пг/мл).

Клінічний діагноз: Герпесвірусна нейроінфекція 6 типу, ускладнена скроневою епілепсією на тлі недостатності клітинної ланки імунітету.

З огляду на отримані дані хвора пройшла курс терапії, що включав застосування герпімуну-6 в дозі 15,0мл внутрішньом'язово №1 та лаферобіону в дозі 1млн МО внутрішньом'язово на ніч через добу №10. Після зазначеного курсу терапії отримані негативні результати полімеразної ланцюгової реакції ліквору з видоспецифічними праймерами вірусу герпесу 6 типу людини, а також досягнута ремісія судомних припадків на 3 місяці. Спостереження продовжується.

Спосіб лікування герпесвірусної інфекції 6 типу, ускладненої скроневою епілепсією, застосовувався на 41 хворому в Інституті імунології та алергології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати спосіб, що заявляється, для впровадження в практику охорони здоров'я.

Джерела інформації:

1. Dewhust S. Human herpesviruses type 6 and human herpes virus type 7 infections of the central nervous system // *Herpes*. - 2004. - Vol. 11, Suppl. 2. - P. 105A-111A.

2. Donati D. Akhiani N., Fogdell-Hahn A., et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical resections // *Neurology*. - 2003. - Vol. 61(10). - P. 1405-1411.

3. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6-B with mesial temporal lobe epilepsy // *PLoS Med*. - 2007. - Vol. 4(5). - P. E180.

4. Fotheringham J., Williams EX., Akhyani N., Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes // *J. Neuroimmune Pharmacol*. - 2008. - Vol. 3(2). - P. 105-116.

5. Karatas H., Gurer G., Pinar A. et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection material of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis // *J. Neurol. Sci*. - 2008. - Vol. 264(1-2). - P. 151-156.

6. Lanari M., Papa I., Venturi V. et al. Congenital infection with herpesvirus variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // *J. Med. Virol*. - 2003. - Vol. 70(4). - P. 628-632.

7. Meeuwse n S., Persoon-Deen C, Bsibsi M., Bajramovic J. J., Ravid R., De Bolle L., van Noort J. M. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A // J. Neuroimmunol. - 2005. - Vol. 164(1-2). - P. 37-47.

8. Theodore W. H., Epstein L., Gaillard W. D. et al. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? // Epilepsy. - 2008. - Vol. 49(11). - P. 1828-

1837.

9. Uesugi H., Shimizu H., Maehara T., Arai N., Nakayama H. Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients // Psychiatry Clin. Neurosci. - 2000. - Vol. 54(5). - P. 589-593.