

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме, акушерства та педіатрії.

Відомі такі способи лікування герпетичної інфекції: специфічна протигерпетична хіміотерапія ациклічними нуклеозидами (ацикловір, зовіракс, валацикловір), неспецифічна та специфічна імунотерапія (імуноглобуліни людини нормальні чи специфічні відповідно), імуномодуюча терапія з використанням препаратів відповідної дії (препарати інозін, тактивін, пентоксил та інші), застосування індукторів інтерферогенезу (аміксіні, циклоферон), препаратів інтерферону (лаферон, віферон та інші [Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств \\\ Инфекции и антимикробная терапия.- 2001. -т.3. -№4. -с.24-28].

Лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу звичайного типу 2 (ВГЗ-2) досить складне. Слід відмітити невисоку ефективність вказаних препаратів щодо ВГЗ-2, їх малу доступність пересічному хворому за рахунок високої вартості. Під час вагітності та в ранньому неонатальному періоді використання антигерпетичних хіміопрепаратів обмежене через їх токсичність, тому ефективне лікування методом специфічної імунотерапії набуває виключного значення в цей період.

Відомо, що герпетична інфекція має широке розповсюдження і в останні роки частота її значно збільшилась. За даними різних авторів вірусоносійство ВГЗ-2 досягає 70-80%, а в деяких країнах наближається до 100% [Lekstrom Himes J.A., Hohman P., Warren T. Association of major histocompatibility complex determinants with the development of symptomatic and asymptomatic genital herpes simplex virus type 2 infections \\\ J Infect Dis. -1999. - №175 (5). -P.1077-1085]. Таким чином, у більшості населення виявлені серологічні ознаки попереднього ВГЗ-2, але тільки 5% з них мають клінічні симптоми генітального герпесу - у інших розвивається безсимптомна персистуюча інфекція.

Клінічні ознаки захворювань, спричинених ВГЗ-2, характеризуються ураженням шкіри низу живота, попереку, промежини, слизової оболонки вульви, піхви, а також маткових структур, придатків матки, нижнього відділу сечовипускної системи. Доброякісний перебіг герпетичної інфекції може приймати і вкрай тяжкі форми, особливо на тлі придбаного або фізіологічного імунодефіцитного стану, як це буває у вагітних жінок та новонароджених. ВГЗ-2 здатний негативно впливати на перебіг вагітності, спричиняти внутрішньоутробне ураження плода і тяжку перинатальну патологію. Насамперед ця обставина визначає особливий інтерес до проблеми генітального герпесу під час вагітності [Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность \\\ Акуш. и гинекол. -1997. -№1. -С.11-13].

Особливістю ВГЗ-2 є його здатність до латентного (безсимптомного) збереження в організмі після первинного інфікування з наступною активацією і розвитком клінічно вираженого захворювання під впливом різних факторів, зокрема пригнічення імунного стану під дією несприятливих чинників навколишнього середовища: стресу, гормональних змін. Ця обставина важлива для стану здоров'я населення сучасної України і м. Києва як мегаполіса з додатковим набором несприятливих антропогенних факторів.

Захворювання, спричинені ВГЗ-2, часто розвиваються як опортуністичні інфекції при імунодефіцитних станах макроорганізму різного походження, в тому числі під час вагітності та в період новонародженості [Брежинова Т.С., Юрлова Т.И. Герпетическая инфекция \\\ Клиническая медицина. -1996. -№7. -С.7-8].

Таким чином, генітальна герпетична інфекція має велике значення для різних галузей медицини, зокрема, акушерства, перинатології і педіатрії. Останнім часом спостерігається зростання числа випадків герпетичної інфекції, що певною мірою є відображенням загальної тенденції збільшення числа інфекційних захворювань, спричинених вірусами. Це зростання спостерігається як в Україні, так і в світовому масштабі, тому сучасний стан захворюваності на герпетичну інфекцію ВООЗ оцінює як пандемічний [Коломиец А.А., Вотяков В.И., Бикбулатов Р.М. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепции. - Минск, 1992. -350с.; Марієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні виробни в Україні на рубежі двох століть \\\ Сучасні інфекції. -1999. -№2. -с.18-23].

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб лікування інфекції, спричиненої ВГЗ-2 специфічним імуноглобуліном для внутрішньовенного введення - пентаглобіном, який має підвищений вміст IgM [Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в практике педиатра: критерии выбора и показания к применению \\\ Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2001. -№4. -С.47-55]. Його протівірусна дія обумовлена реакцією антиген-антитіло та імуномодуючим впливом на клітинну ланку імунітету Ім. та ІgG. Однак, ІgM мають значно більший розмір, що впливає на швидкість та специфічність реакції антиген-антитіло, вони елімінуються із організму набагато скоріше, не проникають крізь плаценту, на відміну від ІgG.

В основу винаходу покладено завдання створення способу лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу звичайного типу 2, у вагітних жінок і новонароджених з використанням препарату „Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2<sup>го</sup> типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення", який сприяє нормалізації імунного статусу вагітної жінки або новонародженого, зниженню рівня специфічних антигерпетичних ІgM та деякому підвищенню рівнів ІgG, елімінації вірусної ДНК, зменшенню клінічних проявів захворювання, нормалізації перебігу вагітності у жінок та постнатального періоду у новонароджених.

Поставлене завдання розробки способу лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу звичайного типу 2, у вагітних жінок та новонароджених вирішується шляхом застосування імуноглобуліну; згідно винаходу для імунотерапії використовується „Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2<sup>го</sup> типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення" за схемою: перший курс лікування вагітних жінок проводили після 12 тижнів вагітності, з призначенням препарату по 1,5мл 1 раз на 3 дні курсом 6 ін'єкцій, другий курс лікування проводили з 36 тижня вагітності за тою ж схемою, після чого протягом 5 днів препарат вводили інтравагінально шприцем після промивання піхви фізіологічним розчином хлориду натрію, для лікування новонароджених препарат призначали по 1,5мл 1 раз на 5 днів курсом 3 ін'єкції внутрішньом'язово.

„Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2<sup>го</sup> типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення" має високий вміст віруснейтралізуючих антитіл, а саме - ІgG, до поверхневих антигенів ВГЗ-2. ІgG проникають крізь плаценту, характеризуються тривалою дією в організмі, що дозволяє проводити ефективне лікування первинного інфікування та рецидивів інфекції, спричиненої вірусом герпесу звичайного типу 2, у вагітних жінок і новонароджених. Імуномодуюча дія препарату сприяє нормалізації порушеного герпетичною інфекцією імунного статусу інфікованих, що покращує результат лікування, крім того, загальна вартість курсової дози препарату не висока, що дає можливість широкого застосування в практичній медицині.

Науковим обґрунтуванням серотерапії вірусних інфекцій є сучасна концепція процесу нейтралізації інфекційності вірусів антитілами як основного механізму реалізації гуморального імунітету при вірусних інфекціях

і звільнення макроорганізму від збудника. Відомо, що віруснейтралізуючі антитіла з противірусною дією є важливою ланкою специфічної імунологічної реакції у разі первинної чи рецидивуючої герпетичної інфекції, хоча вона має певні особливості.

Суттєвим в лікувальній дії специфічних імуноглобулінів, крім їх безпосередньої реакції з вірусними часточками збудника, є їх імунomodуючий вплив. Відомо, що IgG здатні пригнічувати проліферацію В-лімфоцитів та диференціацію трансформованих В-лімфоцитів, майже не впливаючи на дозрілі В-клітини, що продукують антитіла. Під впливом IgG відбувається активація клітин-кілерів та продукції тромбоцитів в кістковому мозку, підсилюється фагоцитарна активність лейкоцитів, активується система комплементу за класичним зразком та реакція антитіло-залежної цитотоксичності.

Все це підтверджує доцільність лікувального застосування специфічних імуноглобулінів у разі інфекції, спричиненої ВГЗ-2.

Суть винаходу підтверджується наступними прикладами.

#### Приклад 1

Бабич Н.В. 28 років, жителька м. Києва, знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні наукових проблем невиношування вагітності ІПАГ АМН України (історія пологів №1305 від 05.09.2002).

Клінічний діагноз: Вагітність 12-13 тижнів. Рецидив генітального герпесу, спричиненого ВГЗ-2. Загроза викидня. Кольпіт. Обтяжений акушерський анамнез.

Скарги при госпіталізації до стаціонару: постійні болі внизу живота та попереку, герметичні ураження, ясні виділення із піхви.

Дані об'єктивного обстеження. Виявлені клінічні ознаки загрози викидня та кольпіту. При лабораторному дослідженні виявлено: підвищені рівні IgG та IgM до ВГЗ-2 (відповідно IgG 51,81од., IgM 14,16од.) в крові (ELISA, Vector Best), фрагменти ДНК ВГЗ-2 не виявлені у зішкрібі зі слизової оболонки піхви (Amplisen). Бакпосів виділень із піхви: *Streptococcus agalactium*  $\times 10^6$ , *Candida albicans*  $\times 10^6$ . Бактеріоскопія: епітелій значна кількість, лейкоцитів 90-100, коки - значна кількість, гарднерели +++. Імунограма: CD<sub>3</sub> 65%; CD<sub>19</sub> 14%; NK(CD<sub>16/56</sub>) 14%; IgG 8,9г/л; IgA 1,9г/л; IgM 1,3г/л.

Проведено лікування препаратом „Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2го типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення" за схемою: по 1,5мл 1 раз на 3 дні курсом 6 ін'єкцій. Паралельно хвора отримала традиційну терапію загрози невиношування вагітності (прогестерон, спазмолітики).

Контрольне обстеження проведено через 15 днів після закінчення курсу лікування специфічним імуноглобуліном. В результаті проведеного лікування відбулась нормалізація клінічного перебігу вагітності, зникли скарги, герметичні ураження, значно зменшилась кількість піхвових виділень. При лабораторному дослідженні отримані наступні результати. Спостерігалось деяке підвищення рівнів IgG до 64,23од., зниження рівнів IgM до ВГЗ-2 до 1,43од. в крові, фрагменти ДНК HSV2 в піхвому зішкрібі не виявлені. Бактеріоскопія: епітелій помірна кількість, лейкоцитів до 20, коки, палички - невелике число, гарднерели (+). Бакпосів виділень із піхви: *Staphylococcus haemolyticus*  $\times 10$ . Аналіз імунограми виявив зменшення відносної кількості натуральних кілерів (NK(CD<sub>16/56</sub>) 10%), інші показники суттєво не змінились.

#### Приклад 2

Богдасєвська О.Л. 37 років, жителька м. Києва знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні наукових проблем невиношування вагітності ІПАГ АМН України (історія пологів №781 від 07.04.2003).

Клінічний діагноз: Вагітність 36-37 тижнів. Загроза передчасних пологів. Хронічна фетоплацентарна недостатність. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Рецидив клінічно вираженої інфекції, спричиненої ВГЗ-2. Обтяжений акушерський анамнез.

Скарги при госпіталізації до стаціонару: періодичні болі внизу живота, герметичні ураження шкіри, надмірне ворушіння плода.

Дані об'єктивного обстеження. Виявлено підвищення тонуусу матки, гіпоксію плода в стані субкомпенсації, ознаки фетоплацентарної недостатності, грибовий кольпіт. При лабораторному дослідженні виявлено: деяке підвищення рівнів IgG та Іm. До ВГЗ-2 (відповідно IgG до 1,338од., IgM до 1,200од.) в крові (ELISA, Vector Best), фрагменти ДНК ВГЗ-2 виявлені у зішкрібі зі слизової оболонки піхви (Amplisen) - 5266 геномеквівалентів/мл. Бакпосів виділень із піхви: *Candida albicans*  $\times 10^4$ . Бактеріоскопія: епітелій значна кількість, лейкоцитів 45-60, коки - помірна кількість, друзи грибів (+). Імунограма: CD<sub>3</sub> 64%; CD<sub>19</sub> 11%; NK(CD<sub>16/56</sub>) 17%; IgG 10,4г/л; IgA 1,3г/л; IgM 1,1г/л.

Проведено лікування препаратом „Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2го типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення" за схемою: по 1,5мл 1 раз на 3 дні курсом 6 ін'єкцій, потім протягом 5 днів препарат вводили інтравагінально шприцем після промивання піхви фізіологічним розчином хлориду натрію. Паралельно хвора отримала токолітичну терапію та стандартний курс лікування фетоплацентарної недостатності.

Контрольне обстеження проведено через 13 днів після закінчення курсу лікування специфічним імуноглобуліном. В результаті проведеного лікування відбулась нормалізація клінічного перебігу вагітності, зменшились ознаки гіпоксії плода, кількість піхвових виділень. При лабораторному дослідженні отримані наступні результати. Спостерігалось деяке підвищення рівнів IgG до 1,53од., та зниження рівнів антивірусних IgM до 0,34од. в крові, фрагменти ДНК ВГЗ-2 в піхвому зішкрібі не виявлені. Бактеріоскопія: епітелію помірна кількість, лейкоцитів до 15-18, коки, палички - невелике число, друзи грибів не виявлені, міцелій - сліди. Бакпосів виділень із піхви: *Candida albicans*  $\times 10^2$ . Аналіз імунограми виявив підвищення відносної кількості Т-хелперів/індукторів (CD<sub>3</sub>) - 68% та зменшення - натуральних кілерів (CD<sub>16/56</sub>) до 13%, інші показники суттєво не змінились.

Таким чином, у даному випадку спостерігався позитивний вплив розробленого нами способу лікування на клінічний перебіг вагітності, імунологічний та інфекційний статус вагітної жінки.

#### Приклад 3

Дитина Вознюк Валентина віком 34 дні. Знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні молодшого дитинства ІПАГ АМН України (історія пологів №1856 від 06.11.2002).

Клінічний діагноз: внутрішньоутробна герпетична інфекція. Токсичний гепатит. Перинатальна енцефалопатія гіпоксично-метаболічного генезу.

Народилась у 38-39 тижнів вагітності, яка перебігала без ускладнень. Маса при народженні 3650, зріст 52см. На 2 добу життя з'явилась жовтяниця, яка була розцінена як фізіологічна. Виписана з пологового будинку на 5

добу. У віці 29 днів госпіталізована у дитяче відділення.

Дані об'єктивного обстеження. Виявлені клінічні ознаки гепатиту, енцефалопатії, загальне порушення постнатальної адаптації. При лабораторному дослідженні виявлені специфічні до ВГЗ-2 IgG (0,233од.) та IgM (0,625од.) в крові (ELISA, Vector Best), фрагменти ДНК ВГЗ-2 в сироватці крові не виявлені (Amplisen). Загальний білірубін 187моль/л. В загальному аналізі крові помірна еозінофілія (7%), паличкоядерна нейтрофілія (8%) при помірному лейкоцитозі ( $12,2 \times 10^9$ ). Імунограма: CD<sub>3</sub> 69%; CD<sub>19</sub> 8%; NK(CD<sub>16.56</sub>) 6%.

Проведено лікування препаратом „Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2го типу людини рідкий для внутрішньом'язового введення" за схемою: по 1,5мл 1 раз на 5 днів курсом 3 ін'єкції Паралельно проведена терапія гепатиту та енцефалопатії, медикаментозна дезінтоксикація.

Контрольне обстеження проведено через 12 днів після закінчення курсу лікування специфічним імуноглобуліном. В результаті стан дитини значно поліпшився, жовтяниця зменшилась до рівня субіктеричності, розміри печінки нормалізувались, поліпшився неврологічний статус. При лабораторному дослідженні отримані наступні результати. Спостерігалось деяке підвищення рівнів специфічних IgG (0,426од.) та зниження рівнів IgM до ВГЗ-2 (0,112од.) в крові, фрагменти ДНК ВГЗ-2 в сироватці крові не виявлені. Загальний білірубін 27моль/л. Показники загальних клінічних аналізів у межах норми.

Таким чином, у даному випадку спостерігався позитивний вплив розробленого нами способу лікування на ефективність лікування захворювань періоду новонародженості, пов'язаних з герпесвірусною інфекцією, нормалізацію імунологічного та інфекційного статусу дитини.

Використання зазначеного способу лікування сприяє нормалізації імунного статусу вагітної жінки і новонародженого, зниженню рівня специфічних антигерпетичних IgM та деякому підвищенню рівнів IgG, елімінації вірусної ДНК, зменшенню клінічних проявів захворювання, нормалізації перебігу вагітності у жінок та постнатального періоду у новонароджених. Перевага способу лікування не тільки в суто клінічній ефективності, а й у фінансовій доступності зазначеного вітчизняного препарату.