



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58753 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З РЕЦИДИВУЮЧОЮ ГЕНІТАЛЬНОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

1

2

(21) u201011370

(22) 24.09.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) ЧЕРКАСОВА ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА, ФРОЛОВ
ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ(73) ЧЕРКАСОВА ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА, ФРОЛОВ
ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН
ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб лікування жінок з рецидивуючою генітальною герпетичною інфекцією, що включає введення противірусних препаратів (ацикловіру або його похідних) та амізону у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять по 2 мл внутрішньом'язово у вигляді 12,5 % розчину 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім через день ще 5-7 ін'єкцій.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме – до інфекційних хвороб та гінекології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з підвищенням частоти запальних захворювань геніталій герпетичної етіології з переважанням хронічного рецидивуючого перебігу хвороби, внаслідок чого відмічається розвиток різноманітних порушень репродуктивного та соматичного здоров'я. При цьому існують певні труднощі з лікуванням рецидивуючої генітальної герпесвірусної інфекції (РГГВІ), пов'язані з тим, що жоден з відомих способів лікування цього захворювання не забезпечує елімінацію вірусу простого герпесу (ВПГ) з організму людини, і тому генітальна герпесвірусна інфекція (ГГВІ) стає одним з головних чинників, що ушкоджують плід та новонародженого, викликають збільшення числа мимовільних абортів, передчасних пологів, народження дітей з патологією ЦНС і внутрішніх органів.

Існує спосіб лікування жінок із РГГВІ шляхом перорального введення противірусних препаратів та місцевого їх застосування (Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. - М.: Медицинская литература. - 2003. - 163 с). Однак у багатьох випадках даний спосіб не завжди ефективний при лікуванні РГГВІ, оскільки він не забезпечує стійкої ремісії патологічного процесу; у таких випадках залишаються суттєві розлади з боку імунологічного гомеостазу, у зв'язку з чим захворювання набуває хронічного рецидивуючого перебігу, що потребує довготривалої супресивної терапії, яка призводить до ще більшого погіршення імунологічного стану хворих жінок.

Відомий також спосіб лікування жінок із РГГВІ, при якому додатково до противірусних препаратів з метою нормалізації імунологічного гомеостазу пропонується введення імуноактивного препарату тактивіну та вітамінів з антиоксидантними властивостями - аскорбінової кислоти (вітаміну С), а також вітамінів групи В (Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2002. - 591 с). Однак, цей спосіб також недостатньо ефективний, тому що у більш ніж половини хворих жінок після завершення лікування чергового рецидиву ГГВІ зберігаються порушення імунітету по типу вторинного імунодефіциту, які обумовлені тривалою персистенцією ВПГ в організмі хворих, що у клінічному плані сприяє подальшому прогресуванню патологічного процесу. Крім того, в теперішній час тактивін не зареєстрований в Україні та відсутній у Національному реєстрі ліків, які дозволені для використання в медичних закладах, що робить неможливим застосування вказаного способу у клінічній практиці.

Тому був запропонований спосіб лікування РГГВІ шляхом введення противірусних препаратів та додатково вітчизняного проти запального препарату амізону, який володіє також антиоксидантними властивостями та стимулює синтез ендогенного інтерферону (Лещинський П.Т., Фролов В.М. Ефективність застосування амізону в лікуванні жінок, хворих на рецидивуючий генітальний герпес // Український медичний альманах. - 2001. - Том 4, № 2. - С. 190-193). Даний спосіб найбільш ефективний з існуючих, тому обраний як прототип.

(13) U

(11) 58753

(19) UA

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих жінок, особливо з частими рецидивами РГВІ, після проведеного лікування все ж таки зберігаються порушення з боку імунної системи, що в подальшому проявляється рецидивами РГВІ.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування РГВІ, прискорення терміну досягнення повноцінної клініко-лабораторної ремісії та зменшення ймовірності розвитку в подальшому рецидивів захворювання.

Ця задача досягається шляхом додаткового введення жінкам із РГВІ під час чергового рецидиву, поряд з противірусними препаратами та амізоном, препарату циклоферон, який сприяє прискоренню ліквідації проявів інфекційної інтоксикації, а в клінічному плані - прискорює одужання хворих жінок.

Циклоферон - сучасний імуноактивний препарат, який володіє інтерфероніндукуючими властивостями. В клінічній практиці відмічена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, природну клієрну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз разом з вираженим протизапальним ефектом. Імуномодуюча дія циклоферону проявляється в корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного ґенезу, при цьому в залежності від типу порушень має місце активація тих або інших ланок імунної системи (Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Имунодефицитные состояния: коррекция циклофероном: Руководство для врачей. – СПб, 1998. – 80 с).

Наша пропозиція щодо додаткового включення циклоферону поряд з амізоном до комплексу лікування РГВІ базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах та в подальшому підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в суматії та взаємному потенціюванні позитивних рис фармакологічної дії амізону та циклоферону при їх спільному введенні в плані нормалізації показників імунологічного гомеостазу, що сприяє суттєвому підвищенню природної антиінфекційної резистентності та зниженню реплікації ВПГ, а в клінічному плані сприяє досягненню тривалої повноцінної ремісії захворювання. Клініко-патогенетичний ефект спільного введення амізону та циклоферону суттєво перевищує просту сумачію ефектів вказаних препаратів, оскільки, дана комбінація препаратів взаємо потенціює продукцію ендогенних α - та γ -інтерферонів, та, як слідство, обумовлює нормалізацію інтерферонового статусу організму та водночас спричиняє чітко виражений імунокоригуючий ефект.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після встановлення діагнозу чергового рецидиву РГВІ жінкам призначаються противірусний препарат (ацикловір або його похідні) і амізон у серед-

ньотерапевтичних дозах та додатково вводять циклоферон у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів після, а потім через день ще 5-7 ін'єкцій.

Для підтвердження ефективності заявленого способу лікування РГВІ було обстежено дві групи жінок (від 18 до 35 років) з даним діагнозом - основна (38 жінок), яка отримувала лікування за допомогою заявленого способу та група зіставлення (39 жінок), які лікувались згідно з відомим способом-прототипом. Усі жінки були рандомізовані за віком та тяжкістю клінічного перебігу захворювання. Діагноз РГВІ виставлявся згідно з даними анамнезу, результатами клінічного обстеження та був обов'язково підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та даними імуноферментного аналізу (ІФА).

До початку лікування жінки з діагнозом РГВІ, які були під наглядом, скаржилися на дискомфортні відчуття в області зовнішніх статевих органів (наявність печії, свербіння, болісності, підвищеної чутливості), загальну слабкість, нездужання, субфебрилитет. При гінекологічному обстеженні у більшості жінок з РГВІ, які знаходилися під наглядом, виявлялася характерна герпетична висипка на зовнішніх статевих органах у вигляді окремих або згрупованих везикул з прозорим або каламутним вмістом; були також характерні рясні серозно-слизові вагінальні виділення. У частини хворих жінок спостерігалися явища цервіциту (гіперемія та набряк епітелію шийки матки) та ерозії шийки матки запального характеру.

Обстеження жінок, хворих на РГВІ, які були під наглядом, у динаміці дозволило встановити позитивний вплив заявленого способу лікування на динаміку клінічних та низки лабораторних показників.

Як видно з таблиці 1, використання заявленого способу сприяє прискоренню ліквідації у жінок клінічної симптоматики рецидиву РГВІ. Дійсно, дискомфортні відчуття у жінок основної групи зникли у середньому на $1,5 \pm 0,3$ доби раніше ($<0,05$), загальна слабкість - на $2,2 \pm 0,1$ доби ($<0,05$), нездужання - на $2,4 \pm 0,2$ доби ($<0,05$), субфебрилитет - на $1,6 \pm 0,3$ доби ($<0,05$). При гінекологічному обстеженні встановлено, що у жінок, які лікувалися згідно до заявленого способу, прояви цервіциту зникли на $6,3 \pm 0,5$ доби раніше ($<0,05$), нормалізація вагінальної секреції відбувалася на $4,4 \pm 0,3$ доби раніше ($<0,05$). Покращення кольпоскопічної картини, при ерозіях шийки матки запальної етіології, на момент закінчення лікування мали 17 (44,7 %) пацієнток основної групи, тоді як в групі зіставлення позитивна кольпоскопічна динаміка відмічена лише у 3 жінок (7,7 %), тобто в 5,7 рази рідше ($<0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування жінок із РГГВІ на клінічні показники ($M \pm m$)

Клінічні показники	Заявлений спосіб (n=38)	Відомий спосіб (n=39)	P
тривалість збереження (дів)			
дискомфортні відчуття в області зовнішніх статевих органів	2,2±0,1	3,7±0,2	<0,05
загальна слабкість	2,4±0,3	4,6±0,3	<0,05
нездужання	2,3±0,4	4,7±0,2	<0,05
наявність субфебрилітету	2,2±0,3	3,8±0,1	<0,05
рясні вагінальні виділення	5,2±0,1	9,6±0,4	<0,05
прояви цервіциту	7,6±0,2	13,9±0,5	<0,05
термін періоду реепіталізації уражених ділянок	4,4±0,2	7,5±0,4	<0,05
кількість жінок, що мала покращення кольпоскопічної картини на момент закінчення лікування (абс. і %)	$\frac{17}{44,7\%}$	$\frac{3}{7,7\%}$	<0,05
кількість жінок з досягнутою ремісією, яка зберігалася протягом 6 міс. спостереження (абс. і %)	$\frac{37}{97,4\%}$	$\frac{25}{64,1\%}$	<0,05
кількість жінок з ремісією, яка зберігалася протягом 1 року диспансеризації (абс. і %)	$\frac{32}{84,2\%}$	$\frac{17}{43,6\%}$	<0,05

У жінок з діагнозом рецидиву ГГВІ, які лікувалися згідно до заявленого способу, тривалість перебігу рецидиву та період реепіталізації уражених ділянок складала 4,4±0,2 доби, у групі зіставлення - 7,5±0,4 доби (<0,05). Таким чином, регрес клінічної симптоматики у хворих основної групи був досягнутий в середньому на 3,1±0,2 доби скоріше, тобто в 1,7 рази (<0,05). Показово, що збереження досягнутої клінічної ремісії у жінок основної групи протягом перших 6 місяців спостереження мала місце у 37 (97,4 %) хворих жінок цієї групи, тоді як серед хворих групи зіставлення лише у 25 (64,1 %) випадках. При річному терміні диспансерного спостереження в групі хворих жінок з РГГВІ, які лікувалися згідно до заявленого способу, було 6 (15,8 %) випадків рецидиву ГГВІ, а в групі зіставлення - 22 (56,4 %), тобто в 3,7 рази більше (<0,05).

Таким чином, отримані нами дані підтверджують ефективність заявленого способу лікування жінок із РГГВІ та перспективність його використання в клінічній практиці.

Нами було проведено вивчення також динаміки деяких імунологічних показників у обстежених жінок.

До початку лікування в обох обстежених групах відмічені однакові зсуви з боку імунологічних показників, які характеризувались зниженням кількості CD3+-лімфоцитів (загальної популяції Т-клітин), CD4+-клітин (Т-хелперів/ін-дукторів), коефіцієнту CD4/CD8 та підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові. Це свідчило про наявність загального імунодефіциту, переважно за відносним супресорним варіантом (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування РГГ у жінок репродуктивного віку на деякі імунологічні та біохімічні показники ($M \pm m$)

Лабораторні показники	Заявлений спосіб (n=38)		Відомий спосіб (n=39)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD3+, %	46,1±2,0*	69,2±2,2	46,4±1,9*	60,2±1,6*	<0,05
норма	69,6±1,6 %				
CD4+, %	37,4±1,6*	44,9±1,1	37,8±1,4*	41,1±0,9*	<0,05
норма	45,5±1,2 %				
CD4/CD8	1,40±0,05*	1,95±0,05	1,41±0,04*	1,51±0,04*	<0,05
норма	2,08±0,05				
ЦІК, г/л	3,23±0,08*	1,92±0,1	3,19±0,12*	2,45±0,1*	<0,05
норма	1,88±0,03 г/л				

Примітка: * - достовірність різниці між нормою і показником в групі при P<0,05; стовпчик P - достовірність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення після лікування.

Після завершення лікування в групі хворих жінок, яка отримували лікування за допомогою заявленого способу, відмічено практично повну нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідувалася Т-лімфопенія, підвищувалася кількість CD4+-лімфоцитів, збільшився коефіцієнт CD4/CD8 (імунорегуляторний індекс), нормалізувався рівень ЦІК.

Дійсно, після закінчення заявленого способу лікування, рівень CD3+-лімфоцитів становив $69,2 \pm 2,2$ %, що достовірно не відрізнялось від показника норми ($P > 0,05$). Відмічалось також зростання кількості Т-хелперів/індукторів (в середньому в 1,2 рази відносно вихідного рівня), на момент закінчення лікування рівень CD4+-кліток був в межах норми для відповідного показника ($44,9 \pm 1,1$ %; $P > 0,05$). Позитивний вплив заявленого способу лікування на вивчені показники характеризувався також тенденцією до підвищення рівня Т-супресорів у жінок основної групи ($P > 0,05$ відповідно до показника норми). Це обумовлювало зростання значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 як відображення співвідношення хелперної та супресорної субпопуляції лімфоцитів. Середнє значення даного індексу на момент закінчення лікування у жінок основної групи було в межах $1,95 \pm 0,05$, що достовірно не відрізнялось від норми ($P > 0,05$). Рівень ЦІК знизився в середньому у 1,7 рази відносно вихідного та дорівнював $1,92 \pm 0,1$ г/л, що було в межах норми ($P < 0,05$).

Проведення імунологічного моніторингу показало, що у жінок, що лікувалися відповідно до запропонованого способу, стійкий ефект щодо нормалізації лабораторних показників зберігається протягом 6-7 місяців, тоді як в групі зіставлення погіршення імунологічних показників виникало вже через 3-4 місяці, що у клінічному плані проявлялось нерідко виникненням чергового рецидиву захворювання.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора К., 23 роки, студентка інституту, вважає себе хворою протягом трьох років, коли в неї вперше з'явилась висипка на зовнішніх статевих органах, що супроводжувалась свербіжем та підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Дана симптоматика з'явилась невдовзі після «незахищеного» статевого акту. Після обстеження в умовах жіночої консультації був виставлений діагноз: «Первинний епізод генітального герпесу», лікувалась ацикловіром. Після проведеного лікування висип зник, однак в подальшому подібні прояви виникали кожні 4-5 місяців та тривали в середньому 5-6 днів, за медичною допомогою не зверталася, лікувалась самостійно ацикловіром.

При черговій появі дискомфортних відчуттів звернулася до лікаря. Пред'являє скарги на печію та свербіж в ділянці зовнішніх статевих органів та нездужання. При гінекологічному огляді: виразний набряк та гіперемія вульви, поодинокі дрібні пухирці з прозорим вмістом на слизовій оболонці малих статевих губ; рясні серозно-слизові вагінальні виділення. Встановлено діагноз: «Рецидивуюча

генітальна герпесвірусна інфекція, типова форма, фаза рецидиву». Діагноз РГТБІ підтверджений ІФА та ПЛР.

При імунологічному обстеженні хворої К. встановлено наявність Т-лімфопенії (CD3+-46 %), зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+-28 %) та імунорегуляторного індексу (CD4/CD8-1,45), підвищення рівня ЦІК у сироватці крові до 2,89 г/л, що відповідає поняттю вторинно-імунодефіциту.

Проведено лікування згідно із заявленим способом, а саме призначено протівірусний препарат (ацикловір по 200 мг 5 разів на день протягом 5 днів перорально та місцево у вигляді аплікацій 5 % ацикловірової мазі на уражені ділянки до 6 разів на день), амізон по 0,25 г тричі на день протягом 5 днів поспіль та додатково 12,5 % розчин циклоферону по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім через день ще 5 ін'єкцій.

У результаті проведеного лікування самопочуття та стан хворої суттєво поліпшилися: вже на другу добу після початку введення циклоферону та амізону значно зменшилися дискомфортні відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів, а через 3,5 доби ці явища зникли повністю; нормалізація загального стану відбулася на початку третьої доби лікування. Через дві доби зона локального набряку та гіперемії зменшилася на 50 %, починаючи з кінця 3-ї доби відмічена тенденція щодо реепітлізації уражених ділянок, а на четверту добу відмічений практично повний регрес місцевої симптоматики. У клінічному плані була досягнута ремісія патологічного процесу.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу лікування встановлена практично повна нормалізація імунологічних показників - ліквідувалася Т-лімфопенія (CD3+-69 %), підвищилась кількість циркулюючих Т-хелперів (CD4+-47 %), відмічена тенденція до нормалізації коефіцієнту CD4/CD8, який досяг рівня 1,97. Концентрація ЦІК у сироватці крові знизилася до 1,99 г/л, тобто до верхньої межі норми.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість та повноцінність досягнутої клінічної ремісії захворювання. Самопочуття та загальний стан хворої залишилися задовільними, рецидивів ГТБІ не зареєстровано.

Приклад 2

Хвора А., 31 рік, технолог, скаржиться на дискомфортні відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів, рясні вагінальні виділення, погіршення загального стану. Вважає себе хворою впродовж чотирьох років, на протязі яких періодично виникали свербіж або біль в ділянці зовнішніх статевих органів, постійні виділення зі статевих шляхів слизового характеру. В анамнезі жінка мала одну вагітність, яка закінчилася мимовільним викиднем у строку гестації 13-14 тижнів. Неодноразово лікувалася в жіночій консультації з приводу кольпітів, проте тривалого ефекту від проведеного лікування не відмічала.

При огляді: виразний набряк та гіперемія вульви, рясні серозно-слизові вагінальні, виразна

гіперемія та набряк слизової шийки матки - явища еноцервіциту, при кольпоскопії - багатошаровий сквамозний епітелій з дрібними осередками виразок з тотальною гіперемією, судини древоподібної форми.

За даними анамнезу та даних додаткових досліджень (ПЛР та ІФА) встановлено діагноз: «Рецидивуюча гентіальна герпесвірусна інфекція, атипова форма, фаза рецидиву. Герпетичний еноцервіцит».

При імунологічному обстеженні встановлено наявність Т-лімфопенії (CD3+-43 %), зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+-26 %) та імунорегуляторного індексу (CD4/CD8-1,35), підвищення рівня ЦІК у сироватці крові до 2,81 г/л, тобто встановлені виразні зсуви з боку імунологічних показників, у вигляді вторинного імунодефіциту.

Лікування хворої А. проведено згідно заявленого способу, а саме було призначено протівірусний препарат (ацикловір по 200 мг 5 разів на день протягом 5 діб перорально та місцево у вигляді апікацій 5 % ацикловірової мазі на уражені ділянки до 6 разів на день), амізон по 0,25 г 4 на день протягом 7 діб поспіль та додатково циклоферон у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, а потім через день ще 7 ін'єкцій.

В результаті проведеного лікування як самопочуття так і стан хворої суттєво поліпилися: до кінця другої доби терапії значно зменшились болісні відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів; на третю добу відбулася нормалізація загального стану. Починаючи з другої доби розпочалося зменшення зони локального набряку та гіперемії, які повністю до кінця четвертої доби. У клінічному плані була досягнута повна ремісія місцевого патологічного процесу. Стихання явищ еноцервіциту розпочалося з сьомої доби лікування, нормалі-

зація вагінальної секреції - з шостої доби. Взагалі наприкінці курсу лікування кольпоскопічна картина набула нормальних характеристик (багатошаровий сквамозний епітелій блідо-рожевого кольору з помірною секрецією, судини правильної форми).

Повторне імунологічне обстеження після закінчення лікування дозволило встановити суттєве покращення у хворої А. вивчених імунологічних показників. Так кількість CD3+ - клітин зросла до 68 %, CD4+ - до 46 %, коефіцієнт CD4/CD8 склав 1,83, рівень ЦІК знизився до 1,85 г/л. Отже у хворої А. відмічена нормалізація показників системного імунітету, що в патогенетичному плані сприяло позитивному виходу захворювання.

За даними диспансерного нагляду протягом 1 року у хворої відмічалася довготривала ремісія ГГВІ з відсутністю рецидивів. Через 1,2 роки після лікування настала вагітність, яка на теперішній час перебігає без ускладнень.

Отже, наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу лікування РГГВІ корисне, оскільки дозволяє прискорити одужання хворих та суттєво зменшити ймовірність розвитку в подальшому рецидивів захворювання. Спосіб патогенетично обґрунтований, так як він сприяє нормалізації імунологічних показників (зокрема показників клітинного імунітету).

Заявлений спосіб легко доступний для використання, оскільки не потребує дорогих препаратів та обладнання, він оснований на призначенні хворим комбінації препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною, добре переносяться хворими. Нами не було відмічено ніяких несприятливих побічних реакцій на введення цих препаратів у тих дозах, які вказані у заявці. Виходячи з вищевказаного, заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання у практичній діяльності лікарів різного фаху.