



(51) МПК
A61K 31/452 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012122135/15**, **29.05.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.05.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **29.05.2012**

(45) Опубликовано: **20.09.2013** Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **МАРКОВ И.С. Диагностика та лікування герпетичних інфекцій і токсоплазмозу (збірка статей). Комбинируванна терапія хронічної рецидивуючої герпетичної (HSV1/2) інфекції. - Київ.: «Видавництво «Артек» підп. до друку 29.11.2002, глава 2, с. 22-42. RU 2197969 C1, 10.02.2003. RU 2327449 C1, 27.06.2008. ТАЗУЛАХОВА Э.Б. Роль вируса (см. прод.)**

Адрес для переписки:

630559, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, р.п. Кольцово, 6, кв.122, а/я 173, патентоведу Ю.Н. Мистюрину

(72) Автор(ы):

**Таргонский Сергей Николаевич (RU),
 Усова Светлана Владимировна (RU),
 Бажутин Николай Борисович (RU),
 Мухина Ольга Николаевна (RU),
 Шарыпова Марьяна Григорьевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

Закрытое акционерное общество "Вектор-Медика" (ЗАО "Вектор-Медика") (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматовенерологии, и может быть использовано для лечения рецидивирующего урогенитального герпеса с симптомами синдрома хронической усталости. Для этого в качестве индуктора интерферона вводят внутримышечно высокополимерную РНК по 8 мг через 72 часа в течение 10 дней и перорально противовирусный препарат Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней. По другой схеме лечения используют перорально липосомальную высокополимерную РНК (Акавия), которую вводят ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в

течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией по 6,5 мг через день в течение 20 дней, и перорально вводят Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней. Способ обеспечивает эффективное лечение герпетической инфекции и исчезновение симптомов, характеризующих синдром хронической усталости, за счет нормализации показателей иммунологического статуса: увеличения содержания CD3+ и CD4+ клеток лимфоцитов, увеличения в крови уровня интерферона - α и γ , исчезновения вируса герпеса из крови, что способствовало восстановлению общего состояния пациенток. 9 табл.

(56) (продолжение):

Эпштейна - Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Междунар.

R U 2 4 9 2 8 6 1 C 1

R U 2 4 9 2 8 6 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/452 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012122135/15, 29.05.2012**

(24) Effective date for property rights:
29.05.2012

Priority:

(22) Date of filing: **29.05.2012**

(45) Date of publication: **20.09.2013 Bull. 26**

Mail address:

**630559, Novosibirskaja obl., Novosibirskij r-n,
r.p. Kol'tsovo, 6, kv.122, a/ja 173, patentovedu
Ju.N. Mistjurinu**

(72) Inventor(s):

**Targonskij Sergej Nikolaevich (RU),
Usova Svetlana Vladimirovna (RU),
Bazhutin Nikolaj Borisovich (RU),
Mukhina Ol'ga Nikolaevna (RU),
Sharypova Mar'jana Grigor'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo "Vektor-
Medika" (ZAO "Vektor-Medika") (RU)**

(54) METHOD OF TREATING RECURRENT GENITAL HERPES WITH CHRONIC FATIGUE SYMPTOMS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to dermatovenerology, and may be used for treating recurrent genital herpes with the chronic fatigue syndrome symptoms. That is ensured by administering an interferon inducer intramuscularly presented by high-polymer RNA in a dose of 8 mg every 72 hours for 10 days in a combination with oral administration of the antiviral drug Acyclovir 200 mg five times daily for 10 days. The other therapeutic regimen involves oral administration of the liposomal high-polymer RNA (Akaviya) daily 6.5 mg twice a

day for 5 days, followed by the maintenance therapy in a dose of 6.5 mg every second day for 20 days and oral administration of Acyclovir 200 mg five times daily for 10 days.

EFFECT: method provides an effective treatment of the herpes infection and the disappearance of the symptoms that characterise chronic fatigue syndrome, due to the normalising the immune status: higher CD3+ and CD4+ lymphocyte count, higher blood α and γ interferon, blood herpes virus elimination that promotes the general state recovery in the female patients.

9 tbl

RU 2 492 861 C1

RU 2 492 861 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к способам лечения инфекционных болезней и вторичных иммунодефицитных состояний противовирусными препаратами и индукторами интерферона, к которым относится хронический рецидивирующий урогенитальный герпес с симптомами синдрома хронической усталости (СХУ).

В последнее десятилетие отмечается резкое увеличением количества больных с рецидивирующими формами герпетических высыпаний с симптомами СХУ.

Синдром хронической усталости (СХУ) является новой патологией, все более широко распространяющейся в цивилизованных странах всего мира, но плохо диагностируемой и не поддающейся эффективному лечению [Клебанова В.А. Синдром хронической усталости (обзор) // Гигиена и санитария. 1995. N1. С.144-148.; McKenzie R. et al. Chronic fatigue syndrom // Adv. Intern. Med. 1995. Vol.40. P.119-153.].

Патогенез СХУ остается неясен, развитие часто связывают с перенесенной инфекцией, нарушениями в иммунной и нервной системах, часто рассматривая как психогенное заболевание. В настоящее время большое значение придается различным вирусам, психическим факторам и неспецифической активации иммунных реакций. К факторам патогенеза относят: изменения со стороны иммунной системы, ее гиперреактивность; изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники (снижение содержание кортизола при повышенном содержании АКТГ); нарушение клеточного метаболизма; нарушения со стороны центральной нервной системы; присутствие вирусов или бактерий в организме; генетические изменения [Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrom // Epid. Rev. 1995. Vol.17.].

В пользу вирусной природы заболевания свидетельствуют возникновение после ряда вирусных инфекций, возбудители которых способны персистировать в организме человека и вызывать хроническую инфекцию, повышение титра антител к герпетическим вирусам, вирусу Коксаки, кори, краснухи и цитомегаловирусу; повышение содержания антигенов и нуклеиновых кислот в организме [Брызжикова Т.С. "Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции". Автореф. дисс...канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 95 г.]. В качестве потенциальных возбудителей СХУ можно рассматривать вирус - Эпштейна-Барр, энтеровирусы, ретровирусы.

Среди объективных показателей описывают прежде всего изменения иммунного статуса: снижение IgG за счет прежде всего G1 и G3 классов, снижение числа лимфоцитов с фенотипом CD3 и CD4, снижение естественных киллеров, повышение уровня циркулирующих комплексов и антивирусных антител разного типа, повышение бэта-эндорфина, интерлейкина-1 (бэта) и интерферона, а также фактора некроза опухолей - все это, в совокупности с повышением в 5-8 раз частоты аллергических заболеваний у таких больных указывает на неспецифическое активирование и дисбаланс системы иммунитета, причины которого не ясны [Бууапшк: С.М. et al. Chronic fatigue syndrom: a clinical and laboratory study with a well matched control group // J. Int. Med. 1995. Vol.237. P.499-506.].

Известны способы лечения хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции с применением противовирусных препаратов в сочетании с иммуномодуляторами, биостимуляторами, поливитаминами, а также препаратами местного действия. Наиболее широко применяемыми лекарственными средствами являются ацикловир, валтрекс, тималин, ликопад, полиоксидоний, деринат, глутоксим, неовир, циклоферон, витамины группы В, биостимуляторы, препараты местного действия (Журнал "Медицинская помощь", 1995 г., 2, с.45-47; журнал "Вестник Российской Академии медицинских наук", 1995 г., 9, с.12-15; журнал "Иммунология и иммунореабилитация",

1998 г., 5, с.23-31, журнал "Materia medica", 1996 г, 2, с.5-27)..

Известен способ лечения рецидивирующего урогенитального герпеса, заключающийся в проведении фармакотерапии препаратами ацикловир и генферон, отличающийся тем, что с первого дня лечения вводят таблетки ацикловира по 400 мг через рот 3 раза в день в течение 7 дней и дополнительно таблетки йодантипирина по 300 мг 3 раза в день 2 дня, далее по 200 мг 3 раза в день 2 дня, далее по 100 мг 3 раза в день в течение 5 дней, затем по 100 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев и одновременно суппозитории генферона по 500000 МЕ вагинально или ректально 2 раза в день в течение 10 дней, также через 30 дней проводят повторный курс лечения генфероном по вышеуказанному режиму (Патент РФ №2339377, МПК А61К 31/4174, А61К 38/21, А61К 31/522, А61Р 31/22, А61Р 15/00, опубл. 27.11.2008).

Наиболее близким аналогом (прототипом) является способ лечения хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции (патент РФ №2197969, МПК А61К 38/21, опубл. 10.02.2003) путем введения противовирусных препаратов в сочетании с иммунокорректорами и препаратами местного действия, отличающийся тем, что в качестве противовирусного препарата используют валтрекс в дозах 1 табл. по 500 мг 2 раза в день 5-10 дней, в качестве иммунокорректора - полиоксидоний 6 мг 1 раз в день через день в мышцу 10 инъекций, в качестве индуктора интерферона - неовир 2,0 1 раз в день через день в мышцу и деринат местно для аппликаций 0,25%-ный р-р 3 раза в день по 20 мин в течение 5 дней; после окончания курса лечения рецидива назначают курс циклоферона по 2,0 в мышцу на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- и 23-й дни в сочетании с ацикловиром по 400 мг 2 раза в день 10 дней, витаминами группы В - "Берокка" по 1 табл. 1 раз в день 1 мес, после чего используют алпизарин 2 табл. 2 раза в день 10 дней, делают перерыв на 10 дней и лечение продолжают алпизарином повторно по 2 табл. 2 раза в день 10 дней, сочетая с приемом биостимулятора - бальзама "Московия" по 35 капель в день 3 раза в течение месяца.

Однако все вышеописанные способы лечения не способны элиминировать вирус, вызвать стойкую клинико-лабораторную ремиссию на фоне другого заболевания - синдрома хронической усталости (СХУ). Кроме того, пока отсутствуют четкие критерии применения различных комбинаций препаратов, поэтапности их использования в соответствии с клинико-лабораторными данными при лечении указанных заболеваний.

Техническим результатом является обеспечение возможности лечения хронического рецидивирующего урогенитального герпеса с симптомами синдрома хронической усталости.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе лечения рецидивирующего урогенитального герпеса путем введения противовирусного препарата в сочетании с индуктором интерферона, согласно изобретения, в качестве противовирусного препарата используют пероральную форму Ацикловира, а в качестве индуктора интерферона - инъекционную или липосомальную пероральную форму высокополимерной РНК, причем, внутримышечно высокополимерную РНК вводят по 8 мг через 72 часа в течение 10 дней и перорально Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней или перорально липосомальную высокополимерную РНК (Акавия) вводят ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией по 6,5 мг через день в течение 20 дней и перорально вводят Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней. Ниже приведено описание препаратов, используемых в заявляемом способе.

1. Название лекарственного средства

Акавия - липосомальная форма высокополимерной рибонуклеиновой кислоты

Производитель:

Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика»;

Качественный и количественный состав:

5 в одном флаконе содержится: активное вещество - рибонуклеат натрия - 6,5 мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид - 3,9 мг, Липоид С 100 - 95,0 мг, холестерол - 25,0 мг, альфа-токоферола ацетат - 1,0 мг, лактозы моногидрат - 148,6 мг.

10 Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. Название лекарственного средства

Инъекционная форма высокополимерной рибонуклеиновой кислоты

Производитель:

15 Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика»;

Качественный и количественный состав:

В одной ампуле содержится:

двуспиральная РНК и одноститая РНК - 0,005 г
(в виде смеси натриевых солей)

20 Натрия хлорид - 0,003 г

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

25 3. Противовирусное средство Ацикловир (Aciclovir, Zovirax, Зовиракс) - противовирусный препарат, особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса (лишай) и ветряной оспы.

Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК.

30 Ниже приведены примеры 1-2 выполнения заявляемого способа со схемой лечения в зависимости от доступности препаратов и возможности или невозможности применения инъекционной формы препарата индуктора интерферона.

Пример 1. При установлении диагноза рецидивирующий урогенитальный герпес с симптомами синдрома хронической усталости проводят следующую схему лечения.

35 Внутримышечно высокополимерную РНК вводят по 8 мг через 72 часа в течение 10 дней и перорально Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней.

Пример 2. При установлении диагноза рецидивирующий урогенитальный герпес с симптомами синдрома хронической усталости проводят следующую схему лечения.

40 Перорально липосомальную высокополимерную РНК (Акавия) вводят ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией по 6,5 мг через день в течение 20 дней и перорально вводят Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней.

45 Для изучения влияния иммуномодулирующих препаратов высокополимерной РНК на течение синдрома хронической усталости было проведено рандомизированное открытое исследование в параллельных группах.

Исследование проведено на 2 клинических базах:

1. ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, г.Барнаул;

2. ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета. г.Томск.

После включения в исследование пациентки подвергались рандомизации с

использованием методики генерации случайных чисел. В результате были сформированы три равнозначные по клиническим и лабораторным характеристикам группы по 40 человек в каждой:

I группа (группа наблюдения) - 40 больных рецидивирующим урогенитальным герпесом, получавших комбинированную терапию препаратами Ацикловир и высокополимерной РНК.

II группа (группа наблюдения) - 40 больных рецидивирующим урогенитальным герпесом, получавших комбинированную терапию, иммунотерапия препаратом Акавия проведена по 25-дневной схеме.

III группа (группа сравнения) - 40 пациенток с установленным диагнозом рецидивирующий урогенитальный герпес, получавших монотерапию противовирусным препаратом Ацикловир.

Таблица 1

Характеристика больных рецидивирующим урогенитальным герпесом					
Характеристика групп	Все женщины	I группа	II группа	III Группа	P
Возраст, лет	27,8±4,6	27,8±5,1	28,1±4,5	27,6±4,8	>0,05
Замужество	81(67,5%)	28(23%)	26(21,7%)	27(22,5%)	>0,05
Экстрагенитальные заболевания	70(58%)	18(15%)	21(17,5%)	31(26%)	>0,05
Длительность заболевания	4,6±2,4	4,1±2,1	5,05±2,6	4,3±2,8	>0,05

Наблюдаемый контингент - женщины в возрасте от 18 до 35 лет, средний возраст 27,8±4,6 года. Большинство из обследуемых женщин относились к числу работающих, ведущих активный образ жизни. Среднее и средне-специальное образование имело порядка 10% пациенток, тогда как остальные обладали высшим образованием. Характеристика представлена в таблице 1.

Данное заболевание приняло у пациентов хроническое течение. Больные страдали им свыше трех месяцев.

Среди всех обследованных женщин 70 (58%) имели сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Анамнез пациенток исследуемых групп был отягощен синдромом хронической усталости.

Схема назначения препарата и продолжительность приема

Базисной терапией у данной категории больных было этиотропное лечение основного хронического инфекционного заболевания - герпеса. При этом соблюдались схемы лечения, приведенные в таблице 2.

Таблица 2

Схемы лечения			
Наименование препарата	Группы наблюдения		
	I группа	II группа	III группа
Высокополимерная РНК	Внутримышечно по 8 мг через 72 часа		
Акавия (липосомальная РНК)		Курс лечения 25 дней - ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в течение 5 дней и поддерживающая терапия по 6,5 мг через день в течение 20 дней	
Ацикловир, таблетки 200 мг	По 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней	По 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней	По 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам:

- время достижения выздоровления (отрицательные результаты лабораторного исследования вагинального отделяемого);
- значительное уменьшение субъективных и \или объективных клинических

симптомов;

- длительность ремиссии;
 - частота рецидивов в ближайшем периоде после терапии (6 месяцев);
- Учитывалась субъективная оценка состояния больными.

5 В работе использовались стандартные клинические и лабораторные методы исследования. У всех пациенток выполнялся тщательный сбор анамнестических данных, детальное физикальное обследование и гинекологический осмотр по общепринятым методикам, ультразвуковое исследование органов малого таза с
10 использованием медицинской ультразвуковой диагностической системы SIEMENS G40 (регистрационное удостоверение ФС №2005/873, до 27.06.2015, сертификат соответствия N РОСС ДЕ. СH 01. В02274).

Оценка иммунного статуса проводилась с помощью проточной цитофлюориметрии на аппарате Cytomics TM FC 500, Beckman Coulter, USA, рег. №2003/850. Определялись
15 поверхностные антигены лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+. Концентрация IgA, IgG, IgM определялась методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Оценка интерферонового статуса выполнялась путем определения содержания в
20 периферической крови альфа- и гамма-интерферонов методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов «альфа-Интерферон - ИФА - БЕСТ» (А-8758) и «гамма-Интерферон - ИФА - БЕСТ» (А-8752), (производство ЗАО «Вектор-Бест», г.Новосибирск) согласно приложенной инструкции. Концентрация интерферонов выражалась в пг/мл.

25 Выявление специфических иммуноглобулинов класса М к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов и иммуноглобулинов класса G к вирусу простого герпеса 2 типа проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов «ВекторВПП-IgM» (D-2154) и «ВекторВПП-2-IgG» (D-2180), (производство
30 ЗАО «Вектор-Бест», г.Новосибирск) согласно приложенной инструкции. Для ДНК анализа использовали соскобы и мазки со слизистых оболочек урогенитального тракта. Выделение ДНК проводили с применением комплекта реагентов «ДНК-сорб-А» (К1-1-100, производство ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г.Москва). Принцип метода основан на связывании ДНК с универсальным сорбентом с последующей ее
35 элиминацией специальным буфером.

Выявление ДНК вируса простого герпеса I и II типов (HSV 1,11) в клиническом материале проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на автоматическом амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Москва) с
40 использованием набора реагентов «АмплиСенс HSV 1,11-EPh» (V8-200, производство ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г.Москва) согласно приложенной инструкции.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При сборе анамнеза почти все пациентки отмечали, помимо основных гинекологических жалоб, следующие симптомы: прогрессирующая усталость,
45 слабость, снижение работоспособности, нарушение сна (бессонница или сонливость), депрессия, быстрая утомляемость, головная боль, болезненность шейных или подмышечных лимфатических узлов, нарастающие расстройства внимания (снижение мыслительной активности и концентрации внимания) и эмоциональная
50 подавленность, боли в суставах. Указанные симптомы появлялись, как правило, после обострения основного заболевания.

Как показали результаты исследования применение иммуномодулирующих препаратов способствовало уменьшению субъективных жалоб.

Так в I группе в начале исследования все пациентки предъявляли жалобы на слабость и утомляемость (таблица 3), то в процессе лечения эти симптомы стали меньше беспокоить больных, а через месяц после окончания лечения вся симптоматика прошла.

Таблица 3

Характеристика клинических проявлений синдрома хронической усталости у больных рецидивирующим генитальным герпесом I группы (n=40) за период лечения

Патологический симптомокомплекс	Сроки наблюдения			
	До начала терапии	На 5 день лечения	По окончании лечения 11 день	Через 1 месяц после лечения
	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных
Слабость	100/40	50/20	10/4	
Утомляемость	100/40	50/20	10/4	
Потеря аппетита	37,5/15	10/4	2,5/1	
Головные боли	30/12	30/12	10/4 40/16	
Нарушение сна	40/16	20/8	15/6	
Боли в суставах	30/12	30/12	25/10	

Аналогичные изменения выявлены и во II группе исследования.

Таблица 4

Характеристика клинических проявлений у больных рецидивирующим генитальным герпесом II группы (n=40) в процессе лечения

Патологический симптомокомплекс	Сроки наблюдения				
	До начала терапии	На 5 день лечения	На 15 день лечения	По окончании лечения на 25 день	Через 1 месяц после лечения
	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных
Слабость	100/40	90/36	75/30	12,5/5	
Утомляемость	100/40	90/36	75/30	12,5/5	
Потеря аппетита	57,5/23	50/20	27,5/11		
Головные боли	62,5/25	50/20	50/20	10/4	
Нарушение сна	62,5/25	62,5/25	50/20	2,5/1	
Боли в суставах	32,5/13	32,5/13	32,5/13	10/4	

Пероральное применение препарата липосомальной РНК-Акавии способствовало уменьшению клинического проявления таких симптомов как слабость утомляемость, потеря аппетита, головная боль, нарушение сна, боли в суставах и др. (таблица 4).

Через месяц после окончания лечения указанные симптомы пациенток не беспокоили.

У пациенток, принимавших традиционной терапии, препараты высокополимерной РНК не применялись, что снизило эффективность лечения: симптомы синдрома хронической усталости снижались медленней. Через месяц после окончания лечения такие симптомы как слабость и быстрая утомляемость наблюдались почти у трети больных (15 человек) (таблица 5).

Таблица 5

Характеристика клинических проявлений у больных рецидивирующим генитальным герпесом III группы (n=40) в процессе лечения

Патологический симптомокомплекс	Сроки наблюдения				
	До начала терапии	На 5 день лечения	На 15 день лечения	По окончании лечения на 25 день	Через 1 месяц после лечения
	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных	%/количество больных
Слабость	100/40	100/40	87,5/35	77,5/35	37,5/15
Утомляемость	100/40	100/40	87,5/35	77,5/35	37,5/15
Потеря аппетита	50/20	50/20	40/16	20/8	2,5/1
Головные боли	60/24	50/20	50/20	20/8	15/6
Нарушение сна	62,5/25	62,5/25	50/20	7,5/3	2,5/1
Боли в суставах	20/8	20/8	20/8	20/8	15/6

Кроме симптомов синдрома хронической усталости, положительных лабораторных тестов на герпетическую инфекцию все пациентки I, 2 и 3 группы имел те или иные местные клинические проявления основного заболевания.

Большинство женщин отмечали появление симптомов во время и после менструации, после переохлаждения или психического стресса. Сгруппированные везикулярные и эрозивные высыпания и зуд наружных половых органов преобладали у пациенток с генитальным герпесом и отмечались у подавляющего большинства.

Наблюдения за больными I группы в течение 6 месяцев после курса комбинированного лечения с включением препарата рибонуклеиновой кислоты показало хороший клинический эффект. У 10 больных, принимавших препарат внутримышечно, он был отличным, т.е. герпетические высыпания отсутствовали за все время наблюдения, у 20 - хороший - высыпания начали проявляться через 3-4 месяца, но были менее интенсивными, быстрее регрессировали явления вирусного дерматоза и субъективных ощущений. У 5 больных герпетические высыпания продолжались с прежней периодичностью, хотя стали кратковременнее.

У женщин, принимавших перорально препарат по 25-дневной схеме, отличный результат, установлен у 12 больных, хороший-19, и без эффекта-9. Тогда как в группе контроля отличный результат отмечен только у 6 женщин, хороший - у 10 и без эффекта - у 19. На фоне терапии с включением препаратов РНК отмечается облегчение субъективных ощущений - чувства жжения, болезненности в области очагов поражения. Сроки клинического разрешения процесса на слизистых уменьшились с $5,05 \pm 1,15$ суток до $3,61 \pm 1,46$ в I группе, с $5,65 \pm 1,84$ до $4,06 \pm 1,34$ во II и практически не изменились в III группе - $5,12 \pm 1,26$ до $4,86 \pm 1,43$. В контрольной группе у 3 (7,5%) пациенток отмечали картину затяжного и/или атипичного генитального герпеса. Отмечена тенденция к нарастанию признаков вульвовагинита к 25 дню наблюдения в группе контроля, в то время как в I и II группах тенденция обратная, что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата «акавия» на воспалительный процесс урогенитальной области и уменьшении площади поражения.

Одними из показателей эффективности предложенных схем лечения рецидивирующего урогенитального герпеса являются длительность ремиссии и частота рецидивов в ближайшем периоде после терапии (6 месяцев).

В группах исследования проведен сравнительный анализ протекания герпесвирусной инфекции. Изучена частота, длительность, тяжесть рецидивов и продолжительность ремиссии у пациенток (таблица 6). Для анализа использованы данные пациенток, завершивших полный курс лечения и обследования в I и III группах по 35 человек, во II группе - 36.

Полное отсутствие рецидивов герпеса в течение 6 месяцев наблюдали у 11 пациенток (30,5%), вошедших во II группу, у остальных отмечается уменьшение частоты рецидивов с 4-6 за полгода, до 2-3. В I группе отсутствие рецидивов регистрировалось у 10 (28%), 28 женщин отмечали уменьшение частоты рецидива с 4-5 до 2-3 за полгода. В III группе полное отсутствие рецидивов установлено у 5 (14,3%) женщин, число рецидивов снизилось с 4-5 до 3-5 за полгода.

Характеристика эпизодов рецидивирования герпетической инфекции в исследуемых группах				
Группа	Период	Частота рецидивов за 6 месяцев	Тяжесть рецидивов в баллах	Длительность рецидивов (дней)
Группа 1	До лечения	$3,94 \pm 1,42$	$3,79 \pm 1,23$	$5,05 \pm 1,15$
	После лечения	$2,65 \pm 1,14$	$2,67 \pm 1,46$	$3,61 \pm 1,46$
Группа 2	До лечения	$4,24 \pm 1,37$	$4,13 \pm 1,87$	$5,65 \pm 1,84$
	После лечения	$3,1 \pm 1,58$	$3,13 \pm 1,82$	$4,06 \pm 1,34$
Группа 3	До лечения	$4,24 \pm 1,37$	$4,21 \pm 1,73$	$5,12 \pm 1,26$
	После лечения	$3,83 \pm 1,82$	$3,45 \pm 1,91$	$4,86 \pm 1,43$

Значительное улучшение, что проявлялось уменьшением частоты, тяжести и продолжительности рецидивов более чем в 2 раза, в течение 6 месяцев после лечения отмечалось у 10 (29%) пациенток I группы, у 12 (34%) - во II группе и у 6 (17%) в группе контроля (таблица 7).

Клиническое улучшение отмечено в первой группе у 20 (57%) пациенток, во второй группе у 15 (45,8%), в третьей группе у 10 (27,7%) пациенток.

Клинический эффект лечения в исследуемых группах			
	Значительное клиническое улучшение**	Улучшение*	Без эффекта
1 группа (n=35)	10	20	5
2 группа (n=36)	12	15	9
3 группа (n=35)	6	10	19
*Клиническое улучшение - уменьшение частоты, тяжести и продолжительности рецидивов менее чем в 2 раза, в течение 6 месяцев после лечения			
** Значительное клиническое улучшение - уменьшение частоты, тяжести и продолжительности рецидивов более чем в 2 раза, в течение 6 месяцев после лечения			

Наибольшее количество пациентов, у которых отсутствовала положительная клиническая динамика, т.е не отмечалось уменьшения частоты, тяжести и продолжительности рецидивов, зарегистрирована в группе контроля у 53% (19) пациенток, что в 2,1 раза больше, чем в II группе (25% пациенток) и в 3,8 раза чем в I группе (13,9% пациенток).

Согласно современным представлениям, разовое (для купирования первичного эпизода герпесвирусной инфекции) использование препаратов ациклических нуклеозидов не предотвращает рецидивирование инфекции. Рекомендовано эпизодическое назначение противовирусных средств для предотвращения рецидивов инфекции. При назначении препаратов РНК установлено профилактическое действие в отношении рецидивов инфекции, удлинение межрецидивного интервала.

Проведен анализ длительности межрецидивного периода в исследуемых группах (таблица 8).

Характеристика межрецидивного периода в исследуемых группах			
	Продолжительность ремиссии (кол-во больных)		
	1 месяц	3 месяца	Более 6 месяцев
Группа 1 (n=35)	9	16	10
Группа 2 (n=36)	16	9	11
Группа 3 (n=35)	21	9	5

Во II группе исследования отмечалось наибольшее количество пациентов (11; 30,6%), ремиссия герпесвирусной инфекции у которых продолжалась более 6 месяцев, в I группе длительная ремиссия наблюдалась у 10 (28%) пациенток, в группе III у 5 (14%).

Более 3 месяцев длилась ремиссия инфекции у 16 (46%) больных женщин I группы, 9 (25%) II группы и 9 (25,7%) III группы.

Таким образом, наиболее продолжительная ремиссия, отмечается у пациенток, лечение которых осуществлялось с включением в схему лечения липосомальной РНК.

Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности предложенных схем применения как внутримышечного так и перорального препаратов РНК. На фоне терапии с включением липосомальной РНК отмечается

облегчение субъективных ощущений-чувства жжения, болезненности в области очагов поражения. Сроки клинического разрешения процесса на слизистых уменьшились с $5,05 \pm 1,15$ суток до $3,61 \pm 1,46$ в I группе, с $5,65 \pm 1,84$ до $4,06 \pm 1,34$ во II и практически не изменились в III группе - $5,12 \pm 1,26$ до $4,86 \pm 1,43$. В контрольной группе у 3 (7,5%) пациенток отмечали картину затяжного и/или атипичного генитального герпеса. Отмечена тенденция к нарастанию признаков вульвовагинита к 25 дню наблюдения в группе контроля, в то время как в I и II группах тенденция обратная, что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата липосомальной РНК на воспалительный процесс уrogenитальной области и уменьшении площади поражения.

Частота рецидивов уменьшилась с $3,94 \pm 1,42$ до $2,65 \pm 1,14$ в I группе, во II- с $4,24 \pm 1,37$ до $3,1 \pm 1,58$ и в III с $4,24 \pm 1,37$ до $3,83 \pm 1,82$ за 6 месяцев.

Положительные результаты проведенного лечения через 6 месяцев после окончания были установлены у 86% пациенток I, у 75% - II и 46% - III групп.

Результаты исследования содержания иммуноглобулинов классов А, G и М в крови больных хроническим рецидивирующим уrogenитальным герпесом.

Инфекции обычно вызывают повышение в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов всех классов. У пациенток с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией проведен анализ динамики концентраций иммуноглобулинов классов А, G и М в крови.

Исследование содержания иммуноглобулинов в крови пациенток с хроническим рецидивирующим уrogenитальным герпесом свидетельствует о незначительных изменениях уровня IgA, и IgM в процессе проводимого лечения (таблица 13), что подтверждается литературными данными об отсутствии значительных изменений содержания иммуноглобулинов. Отмечается тенденция к снижению концентрации общего IgM в I и II группах к окончанию лечения и через месяц после проведенной терапии. В III группе тенденция обратная, к окончанию лечения отмечают незначительное повышение концентрации IgM, изменения носили не достоверный характер ($p > 0,05$). Установлено незначительное повышение иммуноглобулинов класса А через месяц после окончания курса терапии во всех группах наблюдения. Оценка содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов IgG у пациенток исследуемых групп до начала исследования и в процессе лечения не выявила межгрупповых различий, также как и значимых отклонений этого показателя.

Результаты определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови женщин больных хроническим рецидивирующим уrogenитальным герпесом.

Диагностика и контроль эффективности лечения в значительной степени основывалась на результатах серологического исследования специфических иммуноглобулинов. Известно, что антитела IgG к ВПГ имеются у подавляющей части взрослого населения, так как они отражают факт имевшегося когда-либо инфицирования вирусом герпеса, а IgM - маркер свежей инфекции или обострение хронической.

При первичном обследовании пациенток I, II и III групп обнаружены антитела IgG к ВПГ в 88,6%, 91,4% и 88,6% случаев соответственно. Только по 4 пациентки из I и III, и 3 из II групп не имели антител к ВПГ в течение всего периода наблюдения, что может свидетельствовать о первичной герпес-вирусной инфекции, так как IgG появляются при рецидивировании.

При применении препаратов двуспиральной РНК наблюдается выраженная тенденция к снижению высоких значений титра специфических антител класса IgG к ВПГ (свыше 1:1600) к 3 и 6 месяцу наблюдения, а в III группе снижение титров антител

практически не наблюдалось. Сохранение титра иммуноглобулина IgG к ВПГ свидетельствует о перенесенной инфекции, стабилизации и персистенции ВПГ в организме. Повышение титра антител может наблюдаться при постоянной антигенной стимуляции организма, персистенции ВПГ. При использовании в составе комплексной терапии иммуномодулирующих препаратов повышения уровня IgG не установлено в течение всего периода наблюдения ни у одной пациентки, что может свидетельствовать о более полном подавлении герпес-вирусной инфекции. Тогда как при лечении ацикловиром у 3 пациентов (8,6%) наблюдалось повышение титра антител IgG к ВПГ.

Результаты исследования интерферонового статуса у женщин больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом.

Результаты исследования содержания интерферона- α в крови пациенток больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом показали, что до лечения уровень ИФН- α колебался от 0,59 до 11,9, составляя в среднем $4,6 \pm 1,8$ - $4,9 \pm 1,7$

Установлено достоверное увеличение в крови уровня интерферона - α в группах принимавших дуспиральную РНК. Так к 5 дню наблюдения число женщин, получавших внутримышечно РНК, уровень интерферона, составил $7,9 \pm 1,4$ ($p \leq 0,05$), к 11 дню $-7,6 \pm 1,8$ ($p \leq 0,05$, а через месяц $-6,8 \pm 3,4$. У женщин, получавших препарат по 25-дневной схеме, уровень интерферона составил ко 2 визиту $7,6 \pm 1,14$ ($p \leq 0,05$), к 3- $7,5 \pm 1,8$ ($p \leq 0,05$), к 4- $7,0 \pm 1,9$ ($p \leq 0,05$) и к 5- $7,13 \pm 2,19$; ($p \leq 0,05$). В то время при применении ацикловира уровень интерферона- α не изменялся и находился в пределах от $4,6 \pm 1,8$ (перед исследованием) до $4,7 \pm 1,8$ (5 визит).

Низкое содержание интерферона в крови больных женщин может свидетельствовать об угнетении защитных свойств лейкоцитарного звена интерферонового статуса и является патогенетическим обоснованием необходимости применения препаратов интерферонов и их индукторов, для адекватной коррекции дисбаланса цитокинов при герпесвирусной инфекции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о стимуляции продукции интерферона- α в указанных группах уже к 5 дню приема препарата. Повышение интерферона- α на 4, 5 визитах, может также свидетельствовать о продолжительном стимулирующем действии на систему интерферонов, через месяц по окончании терапии.

Выявлено повышение показателя уровня интерферона- γ у I и II группы исследования, различия между средними величинами носили достоверный характер.

Анализ исследования уровня интерферона- γ показал, что повышение содержания интерферона- γ характерно для I группы уже на 5 день приема препарата, и по окончании лечения на 11 сутки. Для II группы исследования характерно повышение концентрации интерферона- γ на визитах 2, 3, 4, 5. В III контрольной группе наблюдалось некоторое снижение числа положительных результатов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о стимуляции продукции интерферона гамма на протяжении курса терапии препаратами РНК по окончании лечения через 1 месяц.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что препараты РНК оказывал влияние на интерфероновый статус пациентов, компенсируя дисбаланс цитокинов крови и усиливая выработку эндогенного альфа- и гамма-интерферона.

Результаты исследования иммунологического статуса у женщин больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом.

На фоне выявленных субъективных и клинических данных были установлены

изменения показателей иммунологического профиля больных герпес-вирусной инфекцией под влиянием лечения. Было установлено, что после лечения произошли изменения в той или иной степени во всех звеньях иммунитета. Абсолютное и относительное количество CD3+ и CD4+ увеличилось у пациенток I и II групп (таблица 18, 19), в то время как у пациенток III группы (таблица 20) содержание CD3+ и CD4+ остается практически без изменений.

В гуморальном звене отмечается тенденция к количественному повышению содержания CD20+ лимфоцитов у пациенток I и II групп. У женщин III группы уровень CD20+ лимфоцитов несколько снижается.

Необходимо отметить, что средние значения иммунологических показателей в процессе проводимой терапии не выходили за пределы физиологической нормы.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об иммуностимулирующем действии препаратов РНК.

Оценка эффективности лечения методом ПЦР

Для оценки эффективности проводимой терапии использовался метод ПЦР, результаты тестов представлены в таблице 9.

Положительный результат ПЦР регистрировался в 100% случаев у пациентов всех групп в начале исследования.

Ремиссия герпес-вирусной инфекции по анализу результатов ПЦР после завершения курса терапии была достигнута в 94,3% случаев в I группе, в 91,7% в II группе и 85,5% III группы.

Через 1 месяц по окончании терапии ДНК ВПГ методом ПЦР обнаружена у 1(2,9%) пациентки III группы. В I и II группах исследования регистрировали отрицательный результат в 100% случаев, что может свидетельствовать о увеличении продолжительности межрецидивного периода в группе.

На 3 месяц наблюдения в I группе положительных результатов теста ПЦР не обнаружено. В II группе исследования ДНК ВПГ методом ПЦР обнаружена у 1 (2,8%) пациентки, в III группе у 6 (17,7%) человек.

По завершению исследования (6 месяц наблюдения) ДНК ВПГ методом ПЦР обнаружена у 1 (2,8%) пациента II группы и 9 (25,7%) III группы.

Результаты исследования ДНК ВПРГ методом ПЦР в клинических образцах

Таблица 9

Показатель	Число положительных случаев						
	Группа	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7
Положительный результат ПЦР на ВПГ	I (n=35)	100	2 (5,7%)	1 (2,9%)	-	-	-
	II (n=36)	100	-	3 (8,3%)	-	1 (2,8%)	1 (2,8%)
	III (n=35)	100	-	5 (14,5%)	1 (2,9%)	6 (17,7%)	9 (25,7%)

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об элиминации вируса более выраженную у пациентов I и II групп, принимавших препараты РНК.

Согласно литературным данным развитие синдрома хронической усталости характеризуется отсутствием каких либо изменений со стороны показателей периферической крови (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, морфологический состав), функционального состояния внутренних органов (содержание общего белка, сахара, холестерина, билирубина, активности ферментов, мочевины, креатинина). В процессе исследования не выявлено достоверных изменений показателей со стороны периферической крови, биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени и почек. Выявленные изменения носили функциональный характер и не выходили за пределы физиологической нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных клинических исследований по изучению влияния препаратов двуспиральной РНК на течение симптомов синдрома хронической усталости, развившегося на фоне хронического урогенитального герпеса, свидетельствуют о клинической эффективности как внутримышечного введения

двуспиральной РНК, так и перорального применения липосомальной РНК.

Проведено исследование двух схем применения препаратов двуспиральной РНК:

1. в составе комплексной терапии внутримышечное введение по 8 мг через 72 часа и пероральное применение Ацикловира по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней;

2. в составе комплексной терапии пероральное применение липосомальной РНК (Акавия) ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в течение 5 дней и поддерживающая терапия по 6,5 мг через день в течение 20 дней и применение Ацикловира по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней.

Рекомендовано включение в схему лечения хронического рецидивирующего урогенитального герпеса с симптомами СХУ препараты двуспиральной РНК, являющихся индукторами интерферона, с целью повышения естественной резистентности и защиты организма от вирусных заболеваний или создания иммунологической толерантности. Было установлено, что нормализация показателей иммунологического статуса (увеличение содержания CD3+ и CD4+ клеток лимфоцитов, увеличение в крови уровня интерферона - α и γ), исчезновение вируса герпеса из крови, способствовали восстановлению общего состояния пациенток. После окончания лечения практически все больных хроническим урогенитальным герпесом отмечали исчезновение симптомов, характеризующих синдром хронической усталости.

Формула изобретения

Способ лечения рецидивирующего урогенитального герпеса с симптомами синдрома хронической усталости путем введения противовирусного препарата в сочетании с индуктором интерферона, отличающийся тем, что в качестве противовирусного препарата используют пероральную форму Ацикловира, а в качестве индуктора интерферона - инъекционную или липосомальную пероральную форму высокополимерной РНК, причем, внутримышечно высокополимерную РНК вводят по 8 мг через 72 часа в течение 10 дней и перорально Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней или перорально липосомальную высокополимерную РНК (Акавия) вводят ежедневно по 6,5 мг два раза в сутки в течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией по 6,5 мг через день в течение 20 дней и перорально вводят Ацикловир по 200 мг пять раз в сутки в течение 10 дней.