



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

На основании пункта 1 статьи 1366 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации патентообладатель обязуется заключить договор об отчуждении патента на условиях, соответствующих установившейся практике, с любым гражданином Российской Федерации или российским юридическим лицом, кто первым изъявил такое желание и уведомил об этом патентообладателя и федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности.

(21)(22) Заявка: 2013115641/14, 08.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.04.2013

(45) Опубликовано: 20.04.2014 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КАРХАЛИС Л.Ю. и др. Оценка эффективности использования панавира в различных формах у пациенток репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога N4, 2011г, с.90-93. RU 2283141 C1 10.09.2006 . RU 2377032 C1 27.12.2009 . RU 2152232 C1 10.07.2000 . ГЕЙНИЦ А.В. и др. Внутривенное лазерное облучение крови. (см. прод.)

Адрес для переписки:

125367, Москва, а/я 33, С.В. Москвину

(72) Автор(ы):

Москвин Сергей Владимирович (RU),
Перламутров Юрий Николаевич (RU),
Чернова Надежда Ивановна (RU),
Ольховская Кира Брониславовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Перламутров Юрий Николаевич (RU),
Чернова Надежда Ивановна (RU),
Ольховская Кира Брониславовна (RU),
Москвин Сергей Владимирович (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕАКТИВИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматовенерологии, и может быть использовано при лечении цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта при ее реактивированном течении. На фоне противовирусной терапии осуществляют внутривенное лазерное облучение крови сначала с длиной волны 365 нм, мощностью излучения 2 мВт, экспозицией 2 минуты. На следующий день - с длиной волны 530 нм, мощностью 2 мВт, экспозицией 8 минут. Проводят 15 сеансов ВЛОК.

Способ обеспечивает прекращение реактивации цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта, уменьшение продолжительности последующих рецидивов, увеличивает межрецидивный период и способствует переходу течения вирусного инфекционного процесса в персистенцию за счет стимуляции недостаточного иммунного ответа, нормализации интерферонового статуса и супрессии гиперактивных процессов. 2 пр.

(56) (продолжение):

М., 2012г, с.78-84. SINGHAL P and el. Pregnancy and sexually transmitted viral infections.Indian J Sex Transm Dis. 2009 Jul;30(2):71-8

R U 2 5 1 3 4 7 4 C 1 4 7 4 3 1 5 2

R U 2 5 1 3 4 7 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

According to Art. 1366, par. 1 of the Part IV of the Civil Code of the Russian Federation, the patent holder shall be committed to conclude a contract on alienation of the patent under the terms, corresponding to common practice, with any citizen of the Russian Federation or Russian legal entity who first declared such a willingness and notified this to the patent holder and the Federal Executive Authority for Intellectual Property.

(21)(22) Application: **2013115641/14, 08.04.2013**

(24) Effective date for property rights:
08.04.2013

Priority:

(22) Date of filing: **08.04.2013**

(45) Date of publication: **20.04.2014** Bull. № 11

Mail address:

125367, Moskva, a/ja 33, S.V. Moskvinu

(72) Inventor(s):

**Moskvin Sergej Vladimirovich (RU),
Perlamutrov Jurij Nikolaevich (RU),
Chernova Nadezhda Ivanovna (RU),
Ol'khovskaja Kira Bronislavovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Perlamutrov Jurij Nikolaevich (RU),
Chernova Nadezhda Ivanovna (RU),
Ol'khovskaja Kira Bronislavovna (RU),
Moskvin Sergej Vladimirovich (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING REACTIVATED FORM OF UROGENITAL CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN FEMALES OF REPRODUCTIVE AGE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: with underlying antiviral therapy, blood is exposed intravenously to wave length 365 nm first, emission power 2 mWt, exposure 2 minutes. On the next day - at wave length 530 nm, emission power 2 mWt, exposure 8 minutes. There are 15 sessions of intravenous laser blood irradiation prescribed.

EFFECT: terminated reactivation of urogenital cy-

tomegaloviral infection, reduced length of the following recurrent cases, prolongs an intercurrent period and promotes the clinical course of the viral infectious process transformed into a persistence ensured by stimulation of an inadequate immune response, normalises the interferon status and suppression of the hyperactive processes.

2 ex

RU 2 513 474 C1

RU 2 513 474 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к лечению цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта в стадии реактивации.

Основная особенность цитомегаловирусной инфекции половых органов и мочеполювого тракта - способность в любой момент, часто без видимой причины, перейти в стадию реактивации. При этом отмечается симптоматика формирования острого воспалительного процесса с локализацией на шейки матки и органов малого таза, что сопровождается выраженными отклонениями в общем и местном иммунитете (1, 2).

Известен способ лечения цитомегаловирусной инфекции, заключающийся в использовании пяти внутривенных инъекций 0,04 мг/мл противовирусного раствора (3).

Недостатком способа является отсутствие гарантированного прекращения реактивации, исключающего купирование воспалительного процесса на гениталиях и органов малого таза.

Данный способ взят за прототип.

Достижимым при реализации способа техническим результатом является обеспечение гарантированного прекращения реактивации цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у женщин репродуктивного возраста, уменьшение продолжительности последующих рецидивов и увеличение межрецидивного периода и перехода течения вирусного инфекционного процесса в персистенцию.

Способ реализуется следующим образом.

На фоне противовирусной терапии проводится комбинированная методика внутривенного лазерного облучения крови, например, аппаратом АЛТ «Матрикс-ВЛОК», длина волны 365 нм, 2 мВт (лазерное УФОК), 2 минуты и 530 нм, 2 мВт, 8 минут. Воздействие осуществляют через день с разной длиной волны - сначала с длиной волны 365 нм, на следующий день - с длиной волны 530 нм и т.д.

Облучение проводят в течение 15 сеансов, 8 сеансов - 365 нм и 7 сеансов - 530 нм.

Известно, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) с длиной волны 365 нм лучше стимулирует иммунную систему (4), чем другие спектральные диапазоны. При воздействии таким лазерным светом активизируются собственные резервы организма и противовирусная защитная реакция. Также в процессе лечения необходимо способствовать улучшению трофического обеспечения тканей пораженных органов, восстановлению поврежденных клеток. Традиционно для этого используется известный метод внутривенного лазерного облучения крови НИЛИ в красной области спектра с длиной волны 635 нм (4). В предлагаемом способе задействуется НИЛИ в зеленой области спектра с длиной волны 530 нм для усиления отклика на воздействие. Поскольку НИЛИ зеленого спектра лучше поглощается эритроцитами, будет лучше проявляться конечный результат, трофическое обеспечение тканей (основная функция крови). Таким образом, обеспечивается более эффективная утилизация энергии лазерного света.

Важным обстоятельством является не одновременное проведение процедур, а через день с разной длиной волны, чередуя воздействия на различные системы жизнеобеспечения с целью более полноценного отклика каждой из них.

Заявляемым способом пролечено 176 больных.

Краткая характеристика используемых средств

В качестве противовирусного препарата может быть использован панавир.

Противовирусный препарат - высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов. Очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых

кислот. Его уникальность состоит в сочетании прямого противовирусного и иммуномодулирующего действий, которые изучались в НИИ вирусологии им Д.И. Ивановского РАМН. Действие препарата на цитомегаловирус в клеточной системе *in vitro*, в дозе 3 мг/мл предотвращает развитие цитопатического эффекта в инфицированных 0,001 и 0,0001 БОЕ/кл клетках. При однократном применении увеличивает уровень лейкоцитарного ИНФ в 2,7-3 раза, что соответствует терапевтическим дозам препаратов ИНФ. Рекомендован в комплексной терапии герпесвирусных инфекций различной локализации, вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний, цитомегаловирусной инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности, папилломавирусной инфекции, клещевом энцефалите. В терапевтических дозах препарат нетоксичен (ЛД₅₀ ~ 3000 терапевтических доз) и хорошо переносится. Испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия.

15 Суппозитории ректальные. Состав (на 1 суппозиторий): активное вещество - гексозный гликозид (картофеля побегов экстракт) - 200 мкг, вспомогательные вещества: жир кондитерский или жир твердый - 1,0198 г, парафин - 0,0900 г, эмульгатор Т-2 - 0,0900 г. Масса суппозитория - 1,2 г. Противовирусное и иммуномодулирующее средство.

20 Фармакологические свойства - очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот.

Препарат является противовирусным и иммуномодулирующим средством. Повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферонов альфа- и гамма-лейкоцитами крови.

25 В терапевтических дозах препарат хорошо переносится.

Испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия. В доклинических исследованиях на лабораторных животных негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода не установлено.

30 Обладает противовоспалительными свойствами на модели экспериментального экссудативного отека.

Для лечения цитомегаловирусной инфекции применяли по 1 суппозиторию в течение 10 дней.

35 Лазерное облучение крови проводилось с использованием аппарата АЛТ «Лазмик-ВЛОК» Технические характеристики: двумя режимами, длина волны 365 нм, 2 мВт (лазерное УФОК), 2 минуты и 530 нм, 2 мВт, 8 минут, через день.

40 Цитомегаловирусная инфекция обладает клиническим полиморфизмом и часто протекает в латентной форме с персистенцией вируса в течение всей жизни. Реактивация цитомегаловирусной инфекции может происходить под влиянием различных факторов: сопутствующие инфекции, хронические заболевания, обуславливающие снижение иммунной реактивности, дисбаланс микроэлементов, эндокринная патология и многое другое.

На сегодняшний день не существует лекарственных средств, способных элиминировать цитомегаловирус из организма человека. Специфические противцитомегаловирусные препараты имеют ряд серьезных побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, гепатотоксичность, влияние на кроветворение. Противцитомегаловирусные иммуноглобулины имеют высокую стоимость.

При сравнительном анализе данных иммунологического обследования пациенток

с ЦМВИ урогенитального тракта было установлено, что реактивированная форма течения сопровождается выраженными отклонениями в иммунном ответе. Были выявлено как снижение NK-клеток, так и В-лимфоцитов, что происходило за счет повышенной готовности клеток к апоптозу, о чем свидетельствовало повышение показателя CD95+ до $(520,82 \pm 21,63)$ ($p < 0,05$) на фоне снижения иммунорегуляторного индекса за счет дефицита Т-хелперов. В гуморальном звене отмечено достоверное снижение уровня IgG и IgM. Установлено незначительное снижение фагоцитарной активности, что, прежде всего, проявлялось умеренным, но достоверным снижением показателей фагоцитарного индекса, уменьшением средних значений индекса 5 10 15 20

завершенного фагоцитоза и снижением процента индуцированного НСТ теста. При сравнительном анализе показателей интерферонового статуса был отмечен дисбаланс в системе интерферона: отклонения преимущественно отмечались в показателях сывороточного интерферона, которые достоверно повышались относительно показателей в группе сравнения. Помимо этого было выявлено угнетение продукции IFN- α и - γ . Таким образом, при реактивации цитомегаловирусной инфекции наблюдаются изменения в различных звеньях иммунного ответа, что диктует необходимость комплексной иммунотерапии с использованием препаратов, воздействующих на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, активность фагоцитоза и интерфероновый статус и противовирусных средств, обладающих высоким профилем безопасности.

Применение низкоинтенсивного лазерного воздействия на кровь больных устранит необходимость использования многочисленных препаратов, что обусловлено универсальным механизмом иммуномодулирующего эффекта лазерного излучения, что приводит к стимуляции недостаточного иммунного ответа и супрессии 25 гиперактивных процессов. При однократном воздействии на венозную кровь больных происходит облучение 25% крови, что достаточно для достижения модулирующего эффекта проводимой процедуры и приводит к длительному действию с нормализацией показателей иммунитета и устранению клинических симптомов острых и хронических инфекционных процессов.

30 Пример 1

Пациентка Н. 28 лет, направлена гинекологом с жалобами на выделения из влагалища, зуд и жжение вульвы в течение 4 месяцев. В анамнезе длительная, в течение 3 месяцев, системная и местная антибактериальная терапия без эффекта. При осмотре в зеркалах отмечались выраженная гиперемия, отечность влагалищной порции шейки матки и 35 слизистой влагалища, обильные выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала.

При микроскопии мазков, окрашенных по Грамму, регистрировался высокий лейкоцитоз в пробах из цервикального канала; в отделяемом уретры и влагалища лейкоциты отсутствовали, флора не определялась. При бактериологическом 40 исследовании роста патогенной и условно-патогенной флоры не было. Молекулярно-генетическим методом обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), результаты, на другие ИППП и условно-патогенные микроорганизмы полимеразноцепная реакция (ПЦР) отрицательные. При исследовании крови при помощи ИФА анти-ЦМВ IgG и IgM положительные. При исследовании крови, мочи, слюны, отделяемого влагалища 45 и цервикального канала на культуре фибробластов легких эмбрионов человека цитомегаловирус определялся в отделяемом влагалища и цервикального канала.

Диагноз: Цитомегаловирусная инфекции генитального тракта, реактивированная форма.

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентки установлено снижение общего количества лимфоцитов в 1 мкл до 914 за счет снижения Т-хелперов до 522 в 1 мкл. Также было зарегистрировано снижение НК-клеток до 121 в 1 мкл, так и В-лимфоцитов до 113 в 1 мкл, что происходило за счет
5 повышенной готовности клеток к апоптозу, о чем свидетельствовало повышение показателя CD95+ до 520 в 1 мкл.

При анализе показателей интерферонового статуса был отмечен дисбаланс в системе интерферона. Отклонения характеризовались повышением сывороточного интерферона до 8,1 МЕ/мл, угнетением продукции IFN-α до 26,36 МЕ/мл и до 8,69 МЕ/мл.

10 Проведено комплексное лечение предлагаемым способом. В результате наблюдения отмечена выраженная положительная динамика клинических проявлений заболевания: исчезли субъективные ощущения - зуд и жжение во влагалище, выделения. При осмотре в зеркалах на 30 день лечения слизистая влагалища и шейки матки без патологии, выделения умеренные. При контрольном исследовании отделяемого урогенитального
15 тракта через 60 дней наблюдения ДНК ЦМВ не определялась. При исследовании крови с помощью ИФА через 2 месяца антиЦМВ IgG положительный IgG M отрицательный - персистирующее течение ЦМВИ. Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов нормализовались за счет повышения лимфоцитов до 1686 в 1 мкл, повышения Т-хелперов до 1077 в 1 мкл. В результате лечения зарегистрировано повышение НК-клеток до 269
20 в 1 мкл, и В-лимфоцитов до 240 в 1 мкл. Отмечена и нормализация интерферонового статуса: снижение сывороточного интерферона до 4,82МЕ/мл, повышение продукции IFN-α до 43,54МЕ/мл и -γ до 15,52МЕ/мл.

Пример 2

25 Пациентка С.30 лет, направлена гинекологом связи с неуспешной антибактериальной терапией. Жалобы на слабые боли внизу живота, неприятные ощущения во влагалище, зуд, выделения из половых путей, дискомфорт при мочеиспускании в течение 2,5 месяцев. В анамнезе самопроизвольный аборт на сроке 4-5 недель 3 месяца назад.

30 При осмотре с помощью влагалищных зеркал констатирована гиперемия, отечность слизистой оболочки шейки матки и влагалища, обильные слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и заднем своде влагалища.

При бактериоскопическом исследовании отделяемого урогенитального тракта высокий лейкоцитоз в пробах из цервикального канала, влагалища и уретры, флора отсутствует. В бактериологических исследованиях с целью определения патогенных и условно-патогенных анаэробов, факультативных анаэробов, аэробов, грибов рост
35 флоры отсутствовал. Исследование соскобов из урогенитального тракта при помощи полимеразной цепной реакции позволило выявить ДНК ЦМВ в отделяемом цервикального канала, шейки матки, уретры, результаты на другие патогенные и условно-патогенные возбудители отрицательные. При исследовании крови, мочи, слюны, отделяемого влагалища и цервикального канала на культуре фибробластов
40 легких эмбрионов человека ЦМВ определялся в моче, отделяемом влагалища и цервикального канала. При исследовании крови с помощью ИФА анти ЦМВ IgGM и IgG положительный.

Диагноз: Цитомегаловирусная инфекции урогенитального тракта, реактивированная форма.

45 У данной больной была произведена оценка местного иммунного статуса. Изменения характеризовались изменением субпопуляционного состава лимфоцитов цервикально-вагинального смыва: снижение CD4+ до 18,51 пг/мл, повышение CD8+ до 64,27 пг/мл Также было отмечено повышение CD19+ до 23,59 пг/мл и CD25+23,75 пг/мл и элевация

ИНФ-γ до 0,10 пг/мл.

Проведено рекомендуемое лечение

Положительная динамика отмечалась концу 3-х суток терапии. Исчезли боли внизу живота, неприятные ощущения в уретре, уменьшилось количество выделений, изменился их характер. При осмотре в зеркалах через 30 дней шейка матки чистая, слизистая влажлища и шейки матки не изменены. Выделения умеренные, слизистого характера. Лечение больная переносила хорошо, каких-либо нежелательных реакций, требующих отмены препаратов, не наблюдалось.

При контрольном исследовании отделяемого урогенитального тракта через 60 дней после терапии ДНК ЦМВ не определялась. При исследовании крови с помощью ИФА через 2 месяца антиЦМВ IgG - положительный IgM - отрицательный - персистирующее течение ЦМВИ. У данной больной была произведена оценка местного иммунного статуса. Показатели местного иммунитета полностью нормализовались за счет повышения CD4+ до 25,53 пг/мл, повышения CD8+ до 44,74 пг/мл снижения CD19+ до 18,43 пг/мл и CD25+ 5,35 пг/мл и ИНФ-γ до 0,03 пг/мл.

Используемые источники литературы

1. Косова Е.Ю., Прасолова М.А. «Цитомегаловирусная инфекция» ЗАО «Вектор-Бест», 2010:1-3.
2. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. «Цитомегаловирусная Инфекция Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика».-Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011: 3.
3. Кархалис Л.Ю., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю. «Оценка эффективности использования панавира в различных формах у пациенток репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией». // Российский вестник акушера-гинеколога, №4, 2011, С90-93.
4. Гейниц А.В., Москвин СВ., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. - М. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. - 336 с.

Формула изобретения

Способ лечения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста в стадии реактивации путем проведения противовирусной терапии, отличающийся тем, что на фоне противовирусной терапии осуществляется внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) сначала с длиной волны 365 нм, мощностью излучения 2 мВт, экспозицией 2 минуты, на следующий день - с длиной волны 530 нм, мощностью 2 мВт, экспозицией 8 минут, таким образом, чередуя длины волн, проводят ВЛОК в течение 15 сеансов.

40

45