



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **15005** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61P 17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЧЕРВОНОГО ПЛЕСКАТОГО ЛИШАЮ, ПЕРЕВАЖНО АТИПОВИХ І ДИСЕМІНОВАНИХ ФОРМ**

1

2

(21) u200510901

(22) 17.11.2005

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Святенко Тетяна Вікторівна

(73) Святенко Тетяна Вікторівна

(57) Спосіб лікування червоного плескато-
го лишаю, переважно атипичних і дисемінованих форм,

включає вплив препаратами базової терапії, який **відрізняється** тим, що додатково досліджують фактор некрозу пухлин і при перевищенні ним нормативного значення на тлі ліхеноїдної реакції шкіри впливають фраксипарином, як низькомолекулярним гепарином, у кількості 0,08 мл потижно-
во, по 7-10 ін'єкцій на курс, підшкірно.

Корисна модель відноситься до медицини, насамперед, до використання фармакологічної активності лікарських засобів при лікуванні дерматологічних захворювань та може бути використаною в дерматології.

Відомий спосіб лікування червоного плескато-
го лишаю (ЧПЛ), що ґрунтується на впливі тігазо-
ном, як ароматичним ретиноїдом, і фотохіміотера-
пії зони ураження, при цьому тігазон вводять у
кількості 25-50мг на добу, протягом 3 тижнів, а
фотохімічний вплив стимулюють пуваленом, як
фотосенсибілізатором [1]. Але фотохімічний
вплив, хоча й зумовлює скорочення термінів ліку-
вання і декілька подовжує період ремісії, у більшо-
сті випадків загострює перебіг ЧПЛ, що стримує
ефективність терапії, коригування імунних, запаль-
них і судинних порушень у подальшому.

Відомий спосіб лікування ЧПЛ, що включає
вплив препаратами базової терапії на основі гри-
зеофульвіну, у дозі по 500мг щодобово, протягом
15-20 днів, і преднізолону, як глюкокортикоїдного
гормону, по 20мг на добу, з поступовим зниженням
дозы через 10-15 днів до повного скасування [2].
Проте, використання гризеофульвіну також зв'язане
із замалим терміном ремісії, а на фоні імунологічних
порушень, зумовлених недостатнім енергетичним
обміном АТФ і дистрофією клітин базального шару
епідермісу підвищується частота побічних ускладнень
та продукування грибів, патогенні популяції яких
провокують сенсibilізацію та непередбачувані алергічні
прояви.

Відомості щодо лікування атипичних і дисемі-
нованих форм ЧПЛ не встановлені. Вірогідніше за
все, проблема лікування атипичних і дисемінованих
форм ЧПЛ зв'язана з варіабельністю клінічних пе-

ребігів і резистентним характером різних форм
дерматозу до традиційних засобів терапії.

В основу корисної моделі поставлено задачу
розробити такий спосіб лікування червоного плес-
като-го лишаю, переважно атипичних і дисемінова-
них форм, який шляхами контролю концентрації
фактора некрозу пухлин та його інгібіції у сироват-
ці крові покращує ефективність за рахунок збіль-
шення періоду ремісії при використанні.

Вищезазначений технічний результат досяга-
ється тим, що при використанні у способі лікуван-
ня червоного плескато-го лишаю, переважно ати-
пових і дисемінованих форм, що включає вплив
препаратами базової терапії, відповідно до корис-
ної моделі, додатково досліджують фактор некро-
зу пухлин у сироватці крові і, при перевищенні ним
нормативного значення на тлі ліхеноїдної реакції
шкіри, впливають фраксипарином, як низькомоле-
кулярним гепарином, у кількості 0,08мл потижно-
во, по 7-10 ін'єкцій на курс, підшкірно.

Новим у заявленому технічному рішенні є ура-
хування вмісту фактору некрозу пухлин (ФНП) у
сироватці крові і вплив фраксипарином, як низько-
молекулярним гепарином, у кількості 0,08мл поти-
жно-во, по 7-10 ін'єкцій на курс підшкірно, якщо
концентрація ФНП на тлі ліхеноїдної реакції шкіри
перевищує норму.

ФНП (какектин) є протеїном, регулюючим про-
ліферацію, одним з головних цитокінів запальної
та імунної відповіді. При збільшенні концентрацій у
сироватці крові ФНП ушкоджує клітини ендотелію,
збільшує мікроциркуляторну проникливість, викликає
активацію системи комплементу та гемостазу, бере
участь у патогенезі аутоімунних захворювань,
наприклад, ревматоїдного артриту, системного

(13) **U**
(11) **15005**
(19) **UA**

червоного вовчка тощо.

Разом з іншими цитокінами ФНП посилює диференціацію Т- і В-лімфоцитів, а з ІЛ-2-проліферацію, цитотоксичність НК-клітин і появу Тс-лімфоцитів. Тому розширення уявлень про стан ліхеноїдної реакції, що супроводжує різні аутоімунні та онкологічні захворювання, медикаментозних і вірусних інтоксикацій по концентрації ФНП у сироватці крові сприяє посиленню ефективності базової терапії атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ.

Вплив фраксіпарином, як представником низькомолекулярних гепаринів, у кількості 0,08мл потижнево, по 7-10 ін'єкцій на курс, підшкірно сприяє інгібіції ФНП, а пропоновані мікродози та режим введення препарату є найбільш оптимальними при лікуванні атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ.

Тож, аналіз рівня техніки в цьому напрямі дозволяє стверджувати, що заявлене технічне рішення відповідає умові корисної моделі «новизна», а сукупність відмітних ознак заявленого об'єкта є істотною, оскільки має причинно-наслідковий зв'язок з рішенням поставленої задачі. Втім, кожна з наведених ознак в окремоті є необхідною, бо виняток будь-якої з них із запропонованої сукупності запобігає досягненню очікуваного технічного результату.

На фігурі зображений середній рівень фактору некрозу пухлини у хворих на різні форми ЧПЛ, у таблиці 1 - статистичні характеристики фактору некрозу пухлини у хворих на різні форми ЧПЛ, що отримані за результатами досліджень заявника.

Для експериментальної оцінки властивостей пропонованої корисної моделі й доцільності використання ФНП, як аргумента терапевтичної тактики, проводили спостереження за 64 хворими на різні форми ЧПЛ (31 чоловіка і 33 жінки, віком від 20 до 56 років). Спостережуваний контингент обстежували в стаціонарних і амбулаторних умовах із залученням загальноприйнятих клінічних і лабораторних методик. У кожного з пацієнтів вивчали анамнез: стать, вік, давність і чинники, що впливали на розвиток захворювання, включаючи причини загострення та характер їх перебігу. Послідовний аналіз усіх даних дозволив конкретизувати особливості перебігу й деякі ланки патогенезу. Хворих було розподілено на 3 групи: з типовою формою ЧПЛ (І група з 40 осіб), атиповою (ІІ група з 16 осіб), з дисемінованою формою (ІІІ група з 8 осіб). Групу порівняння (ІV група) склали 26 здорових осіб (донорів). У групах І-ІV досліджували концентрацію ФНП у сироватці крові. Статистичну обробку даних проводили з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у стандартних пакетах програм статистичного аналізу EXCEL-2000, SPSS 10.0. Для перевірки розподілу випадкових величин застосовували критерії Колмогорова-Смірнова і Шапіро-Уїлка. Оцінку вірогідності відхилень середніх величин проводили за допомогою критеріїв Уїлкоксона-Манна-Уїтні, а дані параметричного і непараметричного дисперсійного аналізів оцінювали за критеріями Анової і Краскела-Уоліса, відповідно [1, 3]. Для проведення аналізу виділяли 3 основних типи перебігу ЧПЛ: гострий та підгострий (у 32 хворих), хронічний (у 21) та рецидивуючий (у 11). Гострий перебіг відзначався

тривалістю до 1, підгострий до 6, хронічний та рецидивуючий понад 6 місяців. Розподіл показників ФНП в досліджуваних групах за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (K-S) і Шапіро-Уїлка (S-W) показав суттєві відхилення ФНП від норми (K-S=0,16÷0,35) при $p<0,05$ в усіх випадках; S-W=0,69-0,81 при $p<0,01$, що вимагало залучення непараметричних методів статистичного аналізу. Як інформує надана ілюстрація, середній рівень ФНП суттєво підвищувався у хворих на атипову та дисеміновану форми ЧПЛ (ІІ-ІІІ групи) при $p<0,001$, у той час як показники у хворих на типовий ЧПЛ (І група) вірогідно не відрізнялися від значень показників ІV контрольної групи при $p>0,05$ (табл. 1). Варіювання ФНП у різних клінічних групах спостерігались і при з'ясуванні середньогометричного значення, що дозволило зменшити вплив крайніх значень і більш адекватно оцінити середній рівень ФНП.

Наявність вірогідної залежності рівня ФНП від форми ЧПЛ підтверджена результатами його дисперсійного аналізу за критеріями Крускала-Уоліса (H=42,2 при $p<0,001$) й Фішера (F=16,6 при $p<0,001$) з варіабельністю значень до 35%.

Тож дослідження сироватки крові дозволило дійти висновку, що синтетичний шлях діагностики дерматозу відбиває не лише «ліхеноїдну реакцію шкіри» по відхиленню ФНП від норми, але й наявність системних захворювань інших органів і систем (ІІ-ІІІ групи), про кореляцію значень ФНП із системними порушеннями та необхідність його інгібіції одним з представників низькомолекулярних гепаринів. Втім убачається можливість компенсування варіабельності клінічних перебігів, резистентного характеру дерматозу до базових засобів терапії, у т.ч. й подовження періоду ремісії на після терапії атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ.

Тому понадсумарний технічний результат, полягає не лише в терапії атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ, але й з корекції імунного статусу, покращення міжтканинних і міжорганних імунних співвідношень, гомеостазу, метаболічних процесів і клінічного поліморфізму уражень шкіри при ЧПЛ, з подовженням терміну клінічної ремісії до 15 місяців, щонайменше. Диспансерні профілактичні заходи додатково збільшують досягнутий період ремісії ще на 10-20%.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення пропонованої корисної моделі з досягненням заявленого технічного результату полягають у наступному.

Спосіб лікування атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ здійснюють після збору анамнезу, обстеження та встановлення діагнозу. Терапію розпочинають призначенням препаратів базової фармакологічної основи, наприклад, вітамінів В₁, В₆, В₁₅, А, Е, С, як антиоксидантів, карсілу, як гепатопротектора, екстракту алое, як адаптогену, тощо, призначають аутогемотерапію чи УФ опромінювання, у залежності від перебігу ЧПЛ. Для посилення ефективності базової терапії на тлі ліхеноїдної реакції, застосовують фраксіпарин (виробництва фірми «Sanofi-Syntelabo» (Франція), як представник низькомолекулярних гепаринів, у мікродозі по 0,08мл потижнево, по 7-10 ін'єкцій на

курс підшкірно, якщо концентрація ФНП у сироватці крові перевищує норму.

Приклад. Хворий С., 43 років, надійшов 10.08.04 до шкірного відділення зі скаргами на появи висипань на шкірі гомілок, які супроводжувались сверблячкою.

З анамнезу: хворіє 2 місяці. Початок захворювання зв'язує з нервовими розладами. Амбулаторно одержував лікування: 10% розчин хлориду кальцію усередину, димедрол, зовнішньо - кортикостероїдні мазі. Поліпшення стану не спостерігалось, на передпліччях, навпаки, з'явилися нові вузлики, сип супроводжувався сильною сверблячкою. Перенесені захворювання: грип, тонзиліт, пневмонія. Об'єктивно: видимі слизуваті чисті. Сип розташовувався на внутрішній стороні поверхні стегон, гомілок, передпліччях, одиничні елементи на грудях, животі, спині. Папули були синюшно-лілового кольору, від 2 до 5мм, полігональні, плоскі, блискучі, у центрі з пуповидними вдавленнями, з тенденцією до угруповання на гомілках, на передпліччях - екскоріації. На цих ділянках відзначалось лінійне розташування папул. На поверхні окремих елементів розрізнялася сітка Уйкхема. Відзначалась поразка нігтьових пластинок на пальцях обох кистей рук, у вигляді порушення структури, за рахунок поздовжньої посмугованості та бугристості. Периферичні лімфовузли були не збільшені. З боку внутрішніх органів змін не виявляли. Результати додаткових досліджень: у загальному аналізі крові спостерігали незначний лейкоцитоз, при імунологічному дослідженні крові - зниження імунорегуляторних Т-хелперів і Т-супресорів, збільшення імунорегуляторного індексу, підвищення В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М типів, а також зниження кількості натуральних кілерів. Діагноз: Червоний плоский лишай, дисемінована форма.

Хворому, крім базової терапії ЧПЛ, що передбачала неспецифічну стимулюючу терапію вітамінами В₁, В₆, В₁₅, А, Е, С, на фоні карсілу та аутогемотерапії було призначено додаткове лікування

фраксіпарином, у кількості 0,08мл потижно, 10 ін'єкцій на курс підшкірно, оскільки концентрація ФНП у сироватці крові була надмірною. Лікування було розпочате 12.08.04. Подальший перебіг хвороби: 16.08.04 відзначалась відсутність нових висипань, початок блокування папулезних елементів; 19.08.04. - спостерігалось подальше пригнічення папул, зменшення інтенсивності запальних явищ; 22.08.04 - сплюснення папулезних елементів, зникання сітки Уйкхема, збліднення, сплюснення усіх висипних елементів; 19.09.04 повне зникнення висипань ЧПЛ, відсутність інфільтрації, ділянки депігментації на місці елементів, що розв'язалися. 19.09.04 виконане імунологічне дослідження крові: ознаки імунологічного порушення не виявлялися, досягнута ремісія дерматозу.

Ефективність способу лікування ЧПЛ, переважно атипичних і дисемінованих форм була порівняна з даними звичайної терапії. Порівняння інформувало про покращення показників стану фагоцитозу, Ig_(A,M,G), CD₄₊ та імунорегуляторного індексу, про відсутність несприятливих впливів на перебіг ЧПЛ, побічних дій, проявів рецидивів дерматозу протягом 15 місяців, щонайменше, про подовження термінів ремісії як по середнім, так і по абсолютним показникам на 20-25%, як складових ефективності лікування.

Тож, викладені відомості підтверджують, що заявлений спосіб може бути реалізованим в дерматології під час лікування атипичних і дисемінованих форм ЧПЛ. Його використання покращує ефективність терапії за рахунок контролю стану ФНП у сироватці крові та гальмування системних порушень, що підтверджується подовженням періоду ремісії на 20-25% і зменшенням рівня побічних ускладнень. Характеристика об'єкта для його відрізнєння від об'єктів аналогічного призначення і досягнення технічного результату відбита за допомогою засобів, що відомі на дату пріоритету й дозволені для практичного використання у медичній галузі, що відповідає умові «промислової придатності».

Таблиця

Статистичні характеристики ФНП у хворих на різні форми ЧПЛ

Перелік характеристик, одиниці вимірювання	I група	II і III групи	IV група
Кількість спостережень, n	40	24	26
Середньоарифметичне значення (M), %	5,12	44,41	5,10
Стандартна помилка (m), %	0,45	11,01	0,44
95% довірчий інтервал, %	4,22-6,02	21,63-67,20	4,20-6,01
Середньгеометричне значення, %	4,39	26,53	4,63
Вірогідність (P,) різниці, од.	P _{I-II} <0,001 P _{I-IV} >0,05	P _{II-III} <0,001 P _{II-IV} <0,001	P _{IV-I} >0,05 P _{IV-II} <0,001

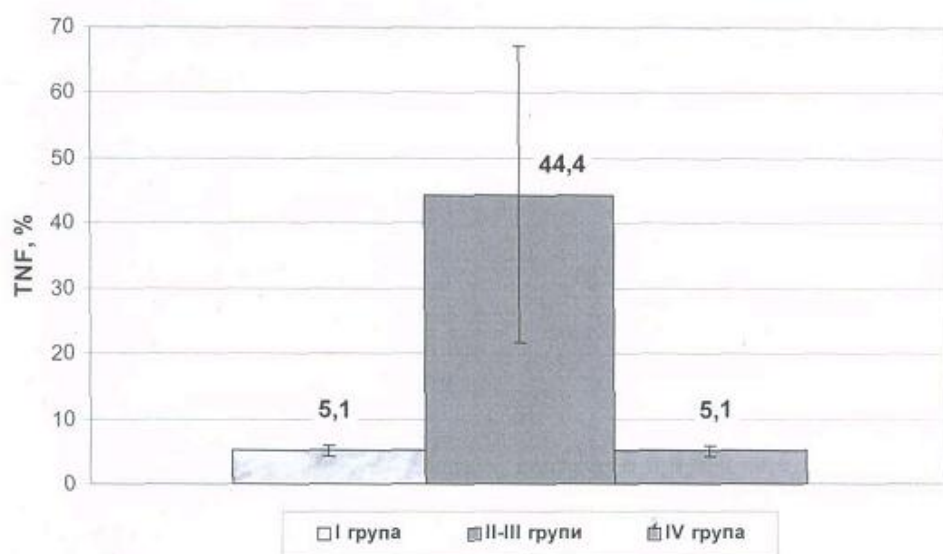
Джерела інформації:

1. Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии: Автореф. дис.... докт. мед. наук. - 1995. - 36 с.

2. Ключева Л.И. Иммунологическая и аллерго-

логическая реактивность у больных красным плоским лишаем: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - 1972. - 34 с.

3. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - С-Пб: ВМедА, 2002. - 266 с.



Фіг.