



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106338**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2015 09794	(72) Винахідник(и):	Степаненко Роман Леонідович (UA)
(22) Дата подання заявки:	09.10.2015	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.04.2016		УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2016, Бюл.№ 8		бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз включає дослідження крові. До та після лікування в сироватці крові визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та ІЛ-23. При зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

UA 106338 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема дерматології, ревматології, клінічної імунології, терапії, сімейної медицини і призначена для оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз.

Сучасні уявлення з патогенезу псоріазу не обмежуються ураженням шкіри. Псоріаз вважається загальним захворюванням організму. Системність цього дерматозу підтверджується наявністю функціональних і органічних змін у ряді органів і систем, в тому числі, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарній системі, серцево-судинній системі, опорно-руховому апараті. Накопичений на теперішній час значний матеріал, свідчить про значення імунних, ендокринних, метаболічних порушень, а також ролі генетичного чинника в розвитку цього дерматозу. При цьому, провідними в патогенезі псоріазу вважаються імунологічні та генетичні чинники [1, 3, 4].

Основними характеристиками патологічного процесу визнані: імунне запалення, що супроводжується активацією Т-лімфоцитів, надмірною продукцією медіаторів імунної відповіді - цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 22, 23), порушення диференціювання кератиноцитів, а також надлишковий ангіогенез та вазодилатація в дермі [5, 7, 10].

Незважаючи на велику різноманітність запропонованих на теперішній час методів лікування псоріазу спостерігається невідповідність між ефективністю та її рівнем. Патогенетичні методи лікування псоріазу передбачають системне і місцеве лікування та додаткові методи терапії (світлолікування, фізіотерапевтичне лікування, бальнео-, психо-, кліматотерапія та ін.).

Обсяг терапевтичних заходів при псоріазі визначається основними параметрами шкірного (стадію, типом, тривалістю, перебігом) та суглобового патологічних процесів, а також ступенем вираженості системних проявів [2].

При легкому ступені шкірного псоріатичного процесу, зокрема, у хворих з обмеженою пляшковою формою псоріазу, як правило застосовуються тільки препарати зовнішньої терапії та засоби догляду за шкірою, з урахуванням стадійності процесу. Зовнішня терапія поділяється на несупресивну (місцеві засоби із кератолітичним, розсмоктувальним, пом'якшувальним та/або зволожуючими ефектами) та супресивну (топічні глюкокортикостероїди, топічні ретиноїди [2, 9].

При середньо тяжкому та тяжкому ступені перебігу псоріазу застосовується системна терапія, яка поділяється на несупресивну (з метою усунення домінуючих проявів супровідних уражень, зокрема інтоксикації з біохімічними та метаболічними порушеннями) та супресивну терапію, що скерована на зменшення активності шкірного псоріатичного процесу та деструкції суглобового апарату.

Системна супресивна терапія псоріазу передбачає застосування глюкокортикостероїдів, хвороба-модифікаційних препаратів (цитостатичних імуносупресантів, ароматичних ретиноїдів), сорбційних методів (плазма- й гемосорбції плазмозамінного розчину), а також препаратів біологічної дії (моноклональних антитіл) (6).

Потрібно відзначити, що призначення системних кортикостероїдних гормонів і хвороба-модифікаційних препаратів при лікуванні середньотяжкого та тяжкого перебігу псоріазу потребує всебічного індивідуалізованого обґрунтування. Системна терапія з застосуванням цих препаратів може призводити до дестабілізації псоріазу з формуванням торпідних, тяжких та атипових форм дерматозу. Це обумовлено тим, що системні кортикостероїди та хвороба-модифікаційні препарати не володіють вибірковою дією. Зокрема, пригнічення цими препаратами імунної реакції не обмежується пригніченням активованих Т-лімфоцитів і проходить паралельно з порушенням вуглеводного, білкового і ліпідного обміну.

На сучасному етапі новим перспективним напрямком в терапії псоріазу є застосування препаратів біологічної дії - моноклональних антитіл. Відповідні моноклональні антитіла володіють селективною дією, що дозволяє уникати багато чисельних ускладнень та побічних ефектів. Разом з тим вивчення механізмів регуляції та впливу моноклональних антитіл на патогенетичні процеси в організмі хворих на псоріаз на системному і локальному рівнях, а також визначення їх терапевтичної ефективності при лікуванні цього дерматозу потребують поглибленого дослідження [5, 6, 10].

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз не можуть повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Відомим аналогом є спосіб діагностики можливого перебігу звичайного псоріазу, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, який відрізняється тим, що проводять імуноферментне дослідження крові, визначають показник судинного ендотеліального фактора росту VEGF і при його рівні від 160 до 200 пг/мл визначають легкий ступінь тяжкості псоріазу, від 201 до 380 пг/мл - помірний ступінь тяжкості, понад 380 пг/мл - важкий ступінь тяжкості псоріазу [11].

Проте аналог дозволяє визначити тільки судинні порушення в шкірі та не дозволяє вибрати правильну тактику ведення пацієнтів, спрямовану на профілактику несприятливого перебігу захворювання шляхом призначення своєчасної адекватної раціональної терапії.

Відомим аналогом є спосіб лікування хворих на псоріаз, що включає проведення огляду шкірних покривів, визначення фототипу шкіри, визначення рівня цитокіну фактора некрозу пухлини TNF- α , призначення антигістамінного препарату, гіпосенсибілізуючого засобу, препарату седативної дії, використання ультрафіолетового опромінення (УФО) псоріатичних осередків. Попередньо перед призначенням терапії у сироватці крові хворого визначають рівень дефіциту вітаміну D, рівні цитокінів ІЛ-1b, ІЛ-4, трансформуючого фактора росту TGF-b1, TNF- α . Додатково призначають водний розчин вітаміну D3 у дозі 1000 МО - 2 краплі на добу під час їжі, а курсовий вплив УФО здійснюють на міжлопаткову ділянку спини розміром 33×33.

Проте аналог дозволяє досягти вдосконалення способу-лікування шляхом додаткового застосування в комплексній терапії препарату вітаміну D3 та здійснення процедури УФО на обмежену ділянку спини малою тривалістю, що призначають з урахуванням попередньо визначених рівнів чотирьох маркерів цитокінового дисбалансу і рівня дефіциту вітаміну D, що не дозволяє вибрати правильну тактику ведення пацієнтів, спрямовану на профілактику несприятливого перебігу захворювання шляхом призначення своєчасної адекватної раціональної терапії [12].

В зв'язку з вище наведеним видно, що вирішення проблеми адекватної оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз є надзвичайно актуальним.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз, який би був точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації протизапальних цитокінів - ФНП- α та ІЛ-23 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на псоріаз.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб передбачає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові до і після лікування визначають концентрацію прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-23 і при зниженні їх рівня після лікування до значень, які достовірно не відрізняються від рівня здорових осіб, оцінюють лікування як ефективне.

Корисну модель виконують наступним чином.

Для проведення дослідження у хворих беруть кров (венозну) до та після лікування в кількості 5 мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають рівень ФНП- α та ІЛ-23, за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу.

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунку планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- α та ІЛ-23, із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт), в решту лунок вносять по 100 мкл сироватки для тестування.

2. Інкують 1 годину при + 37 °С, при безперервному струшуванні.

3. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

4. В кожен лунку вносять по 100 мкл розчину вторинних антитіл.

5. Інкують 1 годину при t+37 °С при безперервному струшуванні.

6. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

7. В кожен лунку планшета вносять по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрину. Інкують 30 хвилин при t+37 °С при безперервному струшуванні.

8. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою. Осушують планшет.

9. В усі лунки вносять розчин субстрату із фарбником. Інкують 20 хвилин при кімнатній температурі в місці, захищеному від прямих сонячних променів.

10. Зупиняють реакцію внесенням в кожен лунку по 50 мкл розчину сірчаної кислоти.

11. Виконують облік реакції за допомогою автоматичного фотометру при довжині хвилі 450 нм.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий М., 37 р. Перебував на лікуванні з діагнозом: псоріаз папульозно-бляшковий, стаціонарна стадія, змішаний тип. Хворіє на псоріаз 7 років. Хворий звернувся зі скаргами на висипання та періодичний свербіж. Ступінь тяжкості: PASI-32,4, BSA-52. В

імунограмі рівень ФНП-α в сироватці крові до лікування - 117,0 пг/мл, після лікування - 54,0 пг/мл; ІЛ-23 - до лікування 48,0 пг/мл, після лікування - 26,0 пг/мл.

Приклад 2. Хворий П., 42 р. Перебував на лікуванні з діагнозом: псоріаз папульозно-бляшковий, стаціонарна стадія, змішаний тип. Хворіє на псоріаз 22 років. Хворий звернувся зі скаргами на висипання та періодичний свербіж. Ступінь тяжкості: PASI-28,0, BSA-54. В імунограмі рівень ФНП-α в сироватці крові до лікування - 124 пг/мл, після лікування - 47,0 пг/мл; ІЛ-23 - до лікування 51,0 пг/мл, після лікування - 29,0 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих.

За корисною моделлю було обстежено 145 хворих на псоріаз і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі найближчим аналогом (табл.). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, співставляюваних за віком та статтю.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм MicrosoftXP "Excel".

Зміна рівня прозапальних цитокінів в динаміці лікування наведена в таблиці 1.

Таблиця

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на псоріаз в динаміці комплексної терапії

Показники	До лікування (n=145)	Після лікування (n=145)	Контрольна група (n=35)
ФНП-α, пг/мл	131,45±6,29*	45,27±2,16**	42,31±2,15
ІЛ-23, пг/мл	51,93±2,64*	25,87±1,29**	23,14±2,12

Примітки:

* - $p < 0,05$ - достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи;

** - $p < 0,05$ - достовірність різниці показників до та після лікування;

n - кількість хворих.

Перевагою корисної моделі є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану хворих, є високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів, дозволяє чітко оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

Джерело інформації:

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. / Иммунология злокачественного роста- К Наукова думка, 2005. - 790 с.
2. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей / М.А. Пальцев, Н.Н. Потеев, И.А. Казанцева, С.С. Кряжева. - М: ОАО "Издательство "Медицина", 2006. - 512 с.
3. Куц Л.В. Современные аспекты патогенеза псориаза // Запорожский мед. журнал. - 2011. - Т. 13, № 5. - С. 29-32.
4. Пинсон И.Я. К вопросу о патогенезе псориаза / И.Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - № 2. - С. 24-27.
5. Asadullah K. Cytokines: interleukin and interferon the rapyindermatology / K. Asadullah, W. Sterry, U.Trefzer // ClinExpDermatol. - 2002. - Vol. 27. - P. 578-584.
6. Ettehadi P. Elevatedtumournecrosis factor-alpha (TNF biologica lactivity npso riatic skinlesions / P. Ettehadi, M. Greaves, D. Wallach, et al. //ClinExpImmunol. - 1994. - Vol. 96. - P. 146-151.
7. Ozawa M. Immuno pathogenesis of Psoriasis / M. Ozawa, S. Aiba //CurrDrug Targets Inflamm Allergy. - 2004. - Vol. 3. - P. 137-144.
8. Singri P. Biologictherapyforpsoriasis: thenewtherapeuticfrontier / P. Singri, D. West, K. Gordon // ArchDermatol. - 2002. - Vol. 138. - P. 657-63.
9. Tzu J. Currentadvancementsinthetreatmentofpsoriasis: Immunobiologicagents / J. Tzu, A. Mamelak, D. Sauder // ClinAppliedImmunolRev.- 2006. - Vol. 6. - P. 99130.
10. Yoshinaga Y.Detectionofinflammatorycytokinesinpsoriaticskin / Y. Yoshinaga, M. Higaki, S. Terajima, et al. // ArchDermatolRes. - 1995. - Vol. 287. - P. 158-164.
11. Патент № 95896, МПК А61Р 17/06 (2006.01). Спосіб діагностики можливого перебігу звичайного псоріазу / Болотна Людмила Анатоліївна, Саріан Олена Ігорівна; заявник та патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти, № u201408206; заявл. 21.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1, 2015. - 6 с.

12. Патент № 92121, МПК А61В 10/00, А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на псоріаз / Бекірова Ельвіра Юсуфівна, Притуло Ольга Олександрівна, Прохоров Дмитро Валерійович; заявник та патентовласник Бекірова Ельвіра Юсуфівна, № u201406088; заявл. 03.06.2014; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14, 2014. – 5 с.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на псоріаз, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування в сироватці крові визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та ІЛ-23 і при зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601