



УКРАЇНА

(19) UA (11) 23402 (13) A

(51)6 A 61 H 39/00; A 61 K 37/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АКАНТОЛІТИЧНОЇ ПУЗИРЧАТКИ

1

(21) 97010192

(22) 20.01.97

(24) 02.06.98

(46) 31.08.98. Бюл. № 4

(47) 02.06.98

(56) 1. Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. – М.: Медицина, 1979. – С. 36, 90.

2. Глухенький Б.Т., Грандо С.А. Иммунозависимые дерматозы. – К.: Здоров'я, 1990. – С. 188.

3. Masayuki Amagai. Adhesion Molecules. I : Keratinocyte-Keratinocyte Interactions: Cadherins and Pemphigus // J. Invest. Dermatol. – 104 (1995). – P. 146.

4. Беляков Н.А., Владыка А.С., Малахова М.Я. Концентрация в крови и биологическая активность молекул средней массы при критических состояниях организма // Анестезиол. и реаниматол. – 1987. – № 3. – С. 44.

5. Федорич П.В. Дослідження гуморального компонента імунологічної реактивності у хворих на акантолітичну пухирчатку // Питання діагностики та лікування. – Збірник наукових статей. – К., 1995. – С. 162–163.

6. Nail Corman. Pemphigus // J. American Acad. Dermatol. – 1988. – 18. – P. 1220.

7. Елькин В.Д., Кошкин С.В., Коткова Л.Е., Широкова Н.В. Опыт лечения и диспансеризации больных акантолитической пухирчаткой // МРЖ XI. Дерматология и венерология. – 1990. – № 10. – С. 9.

8. Wauke N.C.F., de Matos Silva M., Brandao M.C., Macelira J. Tratamento de penfigos. Revisao de 31 casos // An. Bras. Dermatol. – 1990. – Vol. 65, № 3. – P. 119–122.

9. Сергеев П.В., Сумарокова А.В., Булаева В.Н. Клиническая фармакология. – М.: Из-

2

дательство Университета дружбы народов, 1988. – С. 244.

10. Гребенников В.А., Беляевский А.Д., Каминский М.Ю., Кузина З.А., Литвиненко Т.А. Изучение иммунокорригирующего и детоксицирующего действия гемосорбции, плазмафереза и энтеросорбции при пухирчатке // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 5. – С. 37.

11. Грандо С.А., Глухенький Б.Т., Романенко А.Б., Чаюн О.А., Доля С.В. Механизмы терапевтического действия экстракорпоральной детоксикации при аутоиммунных буллезных дерматозах // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 7. – С. 11.

12. Ordinatio Antihomotoxica et materia medica // Distributed by the Scientific Department of Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germany. – 1990/11. – P. 75.

13. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике // Справочник. – М.: Медицина, 1987. – С. 292.

14. Пак Чже Ву. Су Джок Акупунктура // М.: 1994. – Т. 1. – С. 259, 261.

15. Предтеченский В.Е., Боровская В.М., Марголина Л.Т. Руководство по лабораторным методам исследования. – М.: Медгиз, 1950. – С. 323–324.

(72) Коляденко Володимир Григорович, Федорич Павло Володимирович, Федорич Олександр Володимирович

(73) Національний медичний університет ім. акад. О.О.Богомольця

(57) Способ лечения акантолитической пухирчатки, включающий аутогемотерапию на фоне глюкокортикостероидных препаратов вне обострения заболевания, о т л и ч а ю щ и с я тем, что для аутогемотерапии ис-

(19) UA (11) 23402 (13) A

пользуют 1% в/о раствор среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов плазмы крови и поочередно вводят его в

акупунктурные точки Х₈ подкожно по 0,2–0,6 мл ежедневно или через день курсом 7–14 сеансов.

Заявляемое изобретение относится к медицине, в частности к дерматологии, и предназначено для лечения акантолитической пузырчатки (АП) – дегенеративно-дистрофического поражения кожи и/или слизистых оболочек человека.

АП характеризуется тяжелым течением, хроническим рецидивирующим характером и плохо поддается лечению. Без применения глюкокортикостероидных препаратов (ГКСП) заболевание, как правило, летально уже в первые два года после возникновения [1]. Ремиссии обычно носят нестойкий характер даже при использовании поддерживающей терапии. Этиология и патогенез АП окончательно не установлены. Дисфункция иммунной системы [1], приводящая к цитотоксическим эффектам [2] вследствие аутоинтоксикации, считается ведущей причиной заболевания. В результате выработки антител против антигенов пузырчатки – непатологических трансмембранных белков группы кадеринов [3] и фиксации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в эпидермисе и эпителии слизистых оболочек происходит разрыв межклеточных контактов и образование пузырей. Считается, что иммунологические аутотоксины, структурный состав которых окончательно не установлен, относятся к разряду среднемолекулярных ЦИК [4]. Эти данные согласуются с тем обстоятельством, что при индивидуализированном ретроспективном анализе показателей гуморального компонента иммунологической реактивности у больных АП отмечается корреляция между уровнем среднемолекулярных ЦИК плазмы крови и стадийностью протекания патологического процесса [5].

Традиционный способ лечения АП [6, 7, 8] предусматривает назначение ударных доз ГКСП, действие которых в основном сводится к угнетению как синтеза иммуноглобулинов, часть которых входит в состав ЦИК, включая и токсичные, так и антителозависимого цитолиза [2]. Ремиссии, как правило, не стойкие, так как подавляются все компоненты иммунологической реактивности [9], включая и антиаутотоксический. Необходим длительный, иногда пожизненный, прием ГКСП, поддерживающая доза которых под-

бирается индивидуально и которые могут приводить к широкому спектру побочных явлений [2, 6].

На фоне использования ГКСП часто применяют методы экстракорпоральной детоксикации, а именно гемосорбцию и плазмаферез [10], благодаря которым удается элиминировать часть ЦИК и аутоантител. Возможен "синдром рикошета" [11], отягчающий течение заболевания. Стойкость ремиссии за счет применения экстракорпоральной детоксикации улучшается незначительно, так как действие ее имеет временный характер.

Ближайшим аналогом (прототипом) заявляемого изобретения является способ лечения АП с применением ГКСП и аутогемотерапии [12] вне обострения заболевания. На фоне подавления иммунных реакций ГКСП-ами, аутогемотерапия в какой-то степени корректирует иммунный дисбаланс организма, несколько продлевая период ремиссии. Однако, способ-прототип не нашел широкого применения из-за низкой специфичности и частого возникновения побочных эффектов, как правило, связанных с высокой иммунологической валентностью вводимого антигена.

Из вышесказанного вытекает не только необходимость подавления иммунологической реактивности ГКСП-ами, но и целесообразность избирательной стимуляции антиаутотоксического ее компонента, что позволило бы осуществить коррекцию дисфункции иммунной системы у больных АП и, как результат, добиться более стойкой ремиссии.

Заявляемое изобретение и решает задачу более специфической стимуляции антиаутотоксической иммунологической реактивности организма.

Достижимый технический результат будет заключаться в обеспечении более стойкой ремиссии.

Поставленная задача достигается тем, что в известном способе лечения акантолитической пузырчатки, включающем аутогемотерапию на фоне глюкокортикостероидных препаратов вне обострения заболевания,

согласно изобретению, для аутогемотерапии используют 1% в/о раствор средномолекулярных циркулирующих иммунных комплексов плазмы крови и поочередно вводят его в акупунктурные точки X_8 подкожно по 0,2–0,6 мл ежедневно или через день курсом 7–14 сеансов.

Отличительной особенностью заявляемого способа лечения АП является использование препарата средномолекулярных ЦИК для аутогемотерапии, что более патогенетично, чем использование цельной крови или плазмы, поскольку иммунологическая реактивность в этом случае стимулируется более избирательно и выражено за счет снижения иммунологической валентности вводимого антигена и использования крови, взятой у больного при обострении заболевания, когда содержание аутоксина в ней максимально. Подавление иммунологической реактивности ГКСП-ами и избирательная стимуляция ее антиаутоксического компонента позволяют осуществлять коррекцию дисфункции иммунной системы у больных АП. Введение препарата аутокрови в указанные рефлексогенные точки повышает интенсивность воздействия на организм. Именно сочетание вышеперечисленных факторов позволяет добиваться более стойкой ремиссии при применении заявляемого способа лечения АП.

Способ лечения АП осуществляется следующим образом.

Вне обострения АП, на фоне применения ГКСП, подкожно в биологически активные точки X_8 поочередно вводят по 0,2–0,6 мл препарата средномолекулярных ЦИК ежедневно или через день, что определяется индивидуально. Препарат представляет собой полученный в стерильных условиях и хранимый при температуре $-5 - -10^\circ\text{C}$ 1% в/о раствор средномолекулярных белков [13], в основном ЦИК плазмы аутокрови больных АП. Забор 100–200 мл крови производят в период обострения заболевания, чем обеспечивается высокая иммуногенность препарата, поскольку содержание аутоксина в крови в этот период максимально. Разовые дозы ниже 0,2 мл, как правило, не дают выраженного клинического эффекта, а дозы свыше 0,6 мл способны вызвать реакцию обострения, особенно в первые дни такого лечения. Курсовая продолжительность лечения составляет от 7 до 14 сеансов и определена, исходя из клинического опыта: 6 и менее сеансов могут не вызвать достаточно иммунного ответа, а после 14 сеансов дальнейшего нарастания иммунного ответа уже не происходит. При правильном подборе разовой дозы субъективно отмечаются

повышение аппетита, улучшение сна, а при наличии высыпаний через 5–7 суток возможен "толчок эпителизации", выраженность которого варьирует. Введение препарата в акупунктурные точки X_8 , стимуляция которых показана ослабленным людям, обеспечивает общестимулирующее действие. Точки X_8 легко определяются по максимальной болевой чувствительности в центре ладоней с помощью пуговчатого зонда [14]. Поочередность использования обеих точек X_8 обеспечивает полное рассасывание предыдущей дозы.

П р и м е р. Больная П., 75 лет. Диагноз: пузырчатка вульгарная (акантолитическая), неоднократно подтверждавшаяся цитологически. Стаж заболевания составляет 9 лет. Суточная доза преднизолона при госпитализации составляла от 80 до 20 мг. Обратилась с жалобами на распространенные высыпания на коже и слизистых оболочках полости рта. Последние 2 года отмечалось по 3–4 подобных рецидива в год.

Проведен курс аутоиммунокомплексной терапии вне прогрессирования заболевания с использованием препарата, приготовленного из крови, взятой в период обострения, – всего 10 инъекций по 0,4 мл через день поочередно в акупунктурные точки X_8 – на фоне поддерживающей дозы преднизолона 10 мг в сутки. Отмечался "толчок эпителизации". Высыпания на коже и слизистых оболочках полностью эпителизовались после 10 сеансов аутоиммунокомплексной терапии. Динамика клинической картины коррелировала с показателями хлоридов суточной мочи по Мору [5]. Последующие два рецидива на протяжении 1 года после лечения характеризовались наличием единичных высыпаний только на слизистых оболочках полости рта, что свидетельствует о достижении более стойкой ремиссии.

В период с ноября 1994 г. по июнь 1996 г. в дерматовенерологическом отделении Центральной городской клинической больницы Киева лечение заявляемым способом было проведено 10 лицам обоих полов в возрасте от 44 до 75 лет (средний возраст 60 лет), длительно болеющим акантолитической пузырчаткой и имеющим от 2 до 4 рецидивов заболевания в год (в среднем 2,5), требующих лечения в условиях дерматологического стационара. Период последующего наблюдения составил от 0,5 до 1,5 лет (в среднем 0,8 года). За этот период частота рецидивов составила от 1 до 2 в год (в среднем 1,6). В большинстве случаев они не требовали госпитализации. Как видно, частота рецидивов снизилась на 36%. Кроме частоты рецидивов, оценивалась их выражен-

ность до и после прохождения лечения по заявляемому способу. Для оценки выраженности проявлений заболевания использовались такие параметры, как распространенность высыпаний, тяжесть общего состояния, необходимая суточная доза глюкокортикостероидных препаратов, наличие и выраженность осложнений, которые оцени-

вались по 4-балльной системе. Подсчеты показали, что если до применения заявляемого способа выраженность рецидивов составляла в среднем 3,4 балла, то после его применения всего 1,9 балла. Обработка полученных результатов по методу Стьюдента установила, что эта разница достигает уровня статистической достоверности ($p < 0,05$).

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 4539

Тираж

Підписне,

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8