

(19) **KG** (11) **1171** (13) **C1** (46) **29.08.2009**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПАТЕНТНАЯ СЛУЖБА
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ(51) **A61K 31/19** (2009.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ****к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)**

(21) 20080060.1

(22) 25.04.2008

(46) 29.08.2009, Бюл. №8

(71)(73) Кыргызско-Российский Славянский университет (KG)

(72) Балтабаев М.К., Садыкова Д.А. (KG)

(56) Трофимова И.Б., Мишурис Л.А., Гевондян В.С., Гевондян Н.М., Лебедев В.В.// Вестник дерматологии и венерологии. Москва, 2001, № 2, с. 9-13

(54) **Способ лечения atopического дерматита**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано при лечении различных клинических форм atopического дерматита. Задача изобретения – повышение эффективности лечения atopического дерматита, при снижении вероятности его рецидивов. Поставленная задача решается тем, что в способе лечения atopического дерматита, включающем обследование больного с выполнением иммунологического исследования крови, введение антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов, метаболическую терапию гепатотропными препаратами (бонджигар, гепадиф, гептрал, апкосул) и последующую симптоматическую терапию кожи, при иммунологическом исследовании крови также определяют количество содержания CD3, CD4, CD8, CD20 и CD16 популяций Т-клеток, параметры развернутого анализа крови. В качестве иммунокорректирующей терапии дополнительно перорально применяют урсодезокси-холевую по 10-15 мг/кг/сут (по 1 капсуле днем и 2 капсулы на ночь) и гепатопротекторы на протяжении 15-20 дней патогенетического лечения. Механизм действия вышеуказанного метода лечения atopического дерматита (диффузного нейродермита) заключается в том, что гепатотропные препараты и урсодезокси-холевая кислота улучшают внутрипеченочный метаболизм гепатоцитов, стимулируют отделение желчи, участвующей в процессе расщепления жиров, стимулируют функциональную активность энзимов тонкой кишки, участвующих в пищеварении и уменьшающих антигенную нагрузку на лимфоидную и миелоидную системы иммунного гомеостаза организма больных atopическим дерматитом. Влияние на Т и В клеточные популяции лимфоцитов, нормализация их популяционного состава способствует улучшению клинического течения atopического дерматита. 1 п. ф., 1 табл., 2 пр.

(21) 20080060.1

(22) 25.04.2008

(46) 29.08.2009, Bull. №8

(71)(73) Kyrgyz-Russian Slavonic University (KG)

(72) Baltabaev M.K., Sadykova D.A. (KG)

(56) Trofimova I.B., Mishuris L.A., Gevondjan V.S., Gevondjan N.M., Lebedev V.V.// The dermatology and venereology bulletin. Moscow, 2001, №2, pages 9-13

(54) **Method of the atopic dermatitis treatment**(19) **KG** (11) **1171** (13) **C1** (46) **29.08.2009**

(57) Invention relates to medicine, namely to dermatology, and can be used in treatment of various clinical forms of the atopic dermatitis. The invention problem is to increase the efficiency of the atopic dermatitis treatment, at decreasing of its relapses probability. The task in view solves in the following way of atopic dermatitis treatment. It foresees the examination of a patient with the immunological blood research performance, introduction of antihistaminic and desensitizes preparations, metabolic therapy by hepatotropic preparations (bondjigar, hepadif, heptral, apcosul) and the subsequent symptomatic therapy of a skin. The amounts of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD16 T-cells' populations, parameters of detailed analysis of blood are determined at the immunological blood research. Additionally, ursodeoxycholic acid is applied by 10-15 mg/per 1 kg/ for every 24 hours (1 capsule in the afternoon and 2 capsules for the night) and hepatoprotectors are applied throughout 15-20 days of pathogenetic treatment, in the capacity of immuno corrigent therapy. The action mechanism of the above-stated method of atopic dermatitis treatment (disseminated neurodermatitis) consists in that hepatotropic preparations and ursodeoxycholic acid together improve the intrahepatic metabolism of hepatic cells, stimulate the separation of bile, which participates in lipolysis, stimulate the functional activity of the small gut enzymes, which, in turn, participate in digestion and reduce the antigene load on lymphoid and myeloid immune homeostasis systems of organisms, affected with atopic dermatitis. Influence on T and B cellular populations of lymphocytes and normalization of their population structure promotes clinical improvement in the atopic dermatitis treatment course. 1 claim, 1 table, 2 examples.

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано при лечении различных клинических форм атопического дерматита (диффузного нейродермита).

Известен способ лечения атопического дерматита, основанный на проведении наружной терапии с использованием Элидела крема 1% (Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Элидел крем 1% в наружной терапии атопического дерматита у детей // Клиническая дерматология и венерология. Москва, 2004, №1, с. 56-59). Элидел является производным макролактама аскомицина и в отличие от топических кортикостероидов, представляет собой новый нестероидный клеточно-селективный ингибитор синтеза и высвобождения воспалительных цитокинов, созданный специально для лечения воспалительных заболеваний кожи, а именно – атопического дерматита. 1%-ный крем Элидел наносился на очаги поражения дважды в день (утром и вечером), до полного исчезновения проявлений атопического дерматита в очагах поражения. На фоне лечения Элиделом разрешается использовать любую медикаментозную терапию (кроме системных кортикостероидов, цитостатиков и иммуносупрессантов), как по поводу атопического дерматита, так и по поводу других сопутствующих заболеваний.

Однако, описанный способ лечения атопического дерматита является общим, т. к. влияет на патогенетические звенья дерматоза и приносит временное улучшение кожного статуса больного, но не воздействует на инициальные механизмы развития болезни.

Известен способ лечения атопического дерматита с использованием иммунокорректирующего препарата – иммунофана. (Трофимова И.Б., Мишуриц Л.А., Гевондян В.С., Гевондян Н.М., Лебедев В.В.// Вестник дерматологии и венерологии. Москва, 2001, № 2, с. 9-13). Больным иммунофан вводился в виде инъекций, число которых составляло от 5 до 10 внутримышечных введений (в зависимости от тяжести кожного процесса) по 1 мл 0,005% раствора 2 раза в неделю. Согласно данным авторов, введение иммунофана способствовало улучшению клинического состояния больных и иммунологических показателей больных атопическим дерматитом за счет коррекции дисфункций В-клеточного иммунитета.

Недостатком указанного способа лечения является отсутствие всестороннего изучения инициальных механизмов патогенеза болезни, связанных только с изучением иммунных механизмов патогенеза болезни, влияющих на состояние кожи, что снижает эффективность лечения и повышает вероятность рецидивов атопического дерматита. Авторы не могут объяснить первичные механизмы развития иммуноаллергического процесса при атопическом дерматите (диффузном нейродермите).

Задача изобретения – повышение эффективности лечения атопического дерматита, при снижении вероятности его рецидивов.

Поставленная задача решается тем, что в способе лечения атопического дерматита, включающем обследование больного с выполнением иммунологического исследования крови, введение антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов, метаболическую терапию гепатотропными препаратами (бонджигар, гепадиф, гептрал, апкосул) и последующую симптоматическую терапию кожи, при иммунологическом исследовании крови также определяют количество содер-

жания CD3, CD4, CD8, CD20 и CD16 популяций Т-клеток, параметры развернутого анализа крови. В качестве иммунокорректирующей терапии дополнительно перорально применяют урсодезоксихолевую по 10-15 мг/кг/сут. (по 1 капсуле днем и 2 капсулы на ночь) и гепатопротекторы на протяжении 15-20 дней патогенетического лечения.

Механизм действия вышеуказанного метода лечения атопического дерматита (диффузного нейродермита) заключается в том, что гепатотропные препараты и урсодезоксихолевая кислота улучшают внутрипеченочный метаболизм гепатоцитов, стимулируют отделение желчи, участвующей в процессе расщепления жиров, стимулируют функциональную активность ферментов тонкой кишки, участвующих в пищеварении и уменьшающих антигенную нагрузку на лимфоидную и миелоидную системы иммунного гомеостаза организма больных атопическим дерматитом. Влияние на Т и В клеточные популяции лимфоцитов, нормализация их популяционного состава способствует улучшению клинического течения атопического дерматита.

Способ лечения атопического дерматита осуществляют следующим образом: перед началом лечения атопического дерматита (диффузного нейродермита) заявляемым способом проведено исследование иммунного статуса у 20 больных атопическим дерматитом в динамике. Из них 13 страдали эритематозно-лихеноидной формой дерматоза, 7 пациентов составили группу с лихеноиднопруригинозной формой заболевания (см. таблицу). До начала лечения в обследуемой группе выявлено значительное изменение показателей клеточного иммунитета обследованных пациентов, что отражено в таблице

Таблица

Показатели	Больные до лечения	Больные после лечения	Контрольные величины
CD 3+ (Т-лимфоциты)	40,4±0,93 p<0,01	47,5±2,50	60-80%
CD20+ (В-лимфоциты)	24,72±1,33 p>0,1	23,3±0,80	10-23%
CD4+ (Т-хелперы)	20,89±1,13 p>0,1	25,0±1,60	30-50%
CD8+ (Т-супрессоры)	17,72±0,73 p>0,1	19,3±1,40	20-25%
NK (CD16+)	19,39±1,33 p<0,05	16,0±1,09	10-17%
ИРИ	1,22±0,09 p>0,1	1,31±0,056	1,2-2,5 х/с
ЦП	0,88±0,01 p>0,1	0,9	0,85-1,05
Эр	3,11±0,13 p>0,1	3,8±0,10	4,0-5,0 муж. 3,9-4,7 10 ¹² /л жен.
Нб	107,7±4,79 p<0,02	121,5±2,50	130,0-180,0 муж. 110,0-160,0 жен. г/л
СОЭ	19,8±2,30	6,3±0,80	2-10 мм/ч муж. 2-15 мм/ч жен.
Тромбоциты	226727±7884 p<0,02	249000±5030	180,0-320,0 10 ¹² /л
Лейкоциты	7091±200 p<0,001	5236±259	4,0-9,0 10 ⁹ /л
Палочк. лейкоциты	3,73±0,5 p<0,001	1,4±0,01	1-6%
Сегм. лейкоциты	63±0,9 p<0,001	58,3±0,50	47-72%
Эозинофилы	3,2±0,3	1	0,5-5%
Моноциты	4,82±0,5 p>0,1	3,82±0,40	3-11%
Лимфоциты	25,7±0,60	33,1±1,20	19-37%

	p <0,001		
IgG г/л	16,1±1,18 p >0,1	15,67±1,34	12,97±0,29 г/л
IgA г/л	1,46±0,23 p >0,1	1,55±0,28	2,56±0,09 г/л
IgM г/л	0,63±0,093 p <0,01	1,14±0,14	1,41±0,06 г/л

P – статистические различия с данными после лечения

У больных, страдающих атопическим дерматитом до начала терапии отмечено снижение популяции CD3 и CD4 – клеток по сравнению с контрольными величинами (60-80%, 30-50%). Уровень CD8 клеток был недостоверно снижен по сравнению с данными контроля. При сравнении показателей развернутого анализа крови было выявлено значительное повышение СОЭ до начала терапии. Другие параметры были интактными.

Проведение комплексной терапии с применением антигистаминных препаратов, гепатотропных препаратов с урсодезоксихолевой кислотой способствовало положительной динамике кожного процесса – отмечен регресс очагов поражений, инфильтрация и лихенификация очагов поражений значительно уменьшились. Больные отметили снижение интенсивности зуда до полного его исчезновения. Клиническое улучшение кожного процесса коррелировало с улучшением показателей клеточного иммунитета и других параметров развернутого анализа крови.

Терапия больных различными клиническими формами атопического дерматита (диффузного нейродермита) состоит из антигистаминных препаратов (зиртек, кестин), десенсибилизации и дезинтоксикации организма больного (реополиглюкин, натрия тиосульфат) с одновременным введением гепатотропных препаратов одного из указанных лекарств (гептрал, гепабене, гепадиф, бонджигар), а также в качестве иммунокорректирующей терапии вводят урсодезоксихолевую (урсофальк, урсосан). Клиническое наблюдение за данной группой больных показало, что регрессия высыпаний наблюдалась на 8-12 дни с момента начала терапии и составила в среднем 11,23±0,78 дня. Объективно данное явление сопровождалось побледнением очагов поражений, снижением интенсивности зуда, уменьшением их инфильтрации и шелушения. В середине или конце курса лечения, инфильтрированные, и лихенифицированные очаги уплощались, сопровождаясь значительным уменьшением интенсивности зуда. После регресса очагов оставалась нормального цвета кожа. При распространенных поражениях кожи требовалось проведение повторного курса лечения вышеуказанными препаратами, которое обычно проводилось через 2-3 недельный перерыв лекарственной терапии. При торпидном течении патологического процесса появлялась необходимость и в третьем курсе вышеуказанным лекарственным комплексом, которую назначали спустя 1,5-2 месяца после окончания предыдущего. Терапевтическая эффективность первого курса комплексной гепатотропной терапии из наблюдавшихся 20 больных атопическим дерматитом была следующей: клиническая ремиссия, констатированная как выздоровление – у 12 (60%) больных, значительное клиническое улучшение у 6 (30%) больных, клиническое улучшение – у 2 (10%). Таким образом, терапевтическая эффективность вышеуказанного способа терапии составила 100%. Следует отметить достаточную эффективность комплексной гепатотропной терапии у больных атопическим дерматитом (диффузным нейродермитом) с небольшим сроком заболевания.

Исследование иммунологических параметров больных атопическим дерматитом (диффузным нейродермитом) после проведения терапии выявило увеличение пула CD3 клеток, в то же время отмечено достоверное снижение CD16 популяции Т-лимфоцитов. Изучение показателей развернутых анализов крови позволило отметить достоверное увеличение концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и общего числа лимфоцитов в периферической крови пациентов, снижение интенсивности воспалительного процесса, которое сочеталось снижением СОЭ и общего числа лейкоцитов у больных атопическим дерматитом.

Приводим примеры, показывающие эффективность вышеуказанного комплексного метода лечения.

Пример 1.

Больная С.О. 1987 г.р. амбулаторная карта наблюдения №1, страдает атопическим дерматитом в течение трех лет. Высыпания появились на руках, в виде небольших эритематозных пя-

тен с последующим увеличением размеров очагов, распространением на туловище и нижние конечности. Неоднократно лечилась в амбулаторных условиях у дерматологов с временным улучшением. При объективном осмотре состояние больной удовлетворительное, умеренного питания. Из анамнеза выяснено, что больная имеет повышенную чувствительность к бытовой пыли, шоколаду, яйцам. Больная не замужем. Вредными привычками не страдает. Наследственность отягощена. Отец страдает аллергическим заболеванием. Со стороны внутренних органов без особенностей. Дерматологический статус: процесс распространенный, локализуется на верхних и нижних конечностях, туловище, в области лица. Кожа в очагах гиперемизирована, инфильтрирована, имеются множественные очаги лихенификации. На коже выраженный белый дермографизм. Больную беспокоит сильный зуд в очагах, а также многочисленные эскориации. Исследование иммунного статуса: от 9.10.2006 г. CD3+ 41%, CD20+ 29%, CD4+ 21%, CD8+ 20%, NK 16+ 19%, ИРИ X/C – 1,05, IgG – 6,4 г/л, IgA – 0,29 г/л, IgM – 0,21 г/л. Развернутый анализ крови: Hb – 89 г/л, эритроциты – $2,6 \cdot 10^{12}$ л, ЦП – 0,9, Лейкоциты – 7200, П.Н. – 4%, С.Н. – 62%, эозинофилы – 4%, моноциты – 4%, лимфоциты – 26%, тромбоциты – 209000, СОЭ – 22 мм/ч. Выставлен клинический диагноз: атопический дерматит (диффузный нейродермит), эритематозно-лихеноидная форма. Больной проведен следующий комплекс лечения: реополиглюкин по 400,0 в/в капельно через день, №5, ламилан по 1 табл. один раз в день на протяжении 7 дней, натрия тиосульфат 10% по столовой ложке 3-4 раза в день, гепабене по одной капсуле 3-4 раза в день в течение 15 дней, урсосан по 1 капсуле днем, две капсулы на ночь на протяжении 15 дней. В результате проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось, зуд уменьшился. Эритематозные, инфильтрированные и лихенифицированные очаги уплотились и побледнели. Терапевтический эффект первого курса лечения был оценен в 80%. Так как на верхних и нижних конечностях еще оставались очаги инфильтрации и лихенификации. Через 20 дней больной проведен повторный цикл вышеуказанным комплексом лечения на протяжении десяти дней. У больной констатируется значительное клиническое улучшение. Повторное иммунологическое исследование выявило следующие изменения: CD3+ 50%, CD20+ 23%, CD4+ 25%, CD8+ 18%, NK CD16+ 17%, ИРИ – 1,38, IgM – 0,54 г/л, IgG – 7,0 г/л, IgA – 0,71 г/л. Развернутый анализ крови: Hb – 114 г/л, Ц.П. – 0,9, эритроциты – $3,2 \cdot 10^{12}$ л, СОЭ – 7 мм/ч, тромбоциты – 224000, лейкоциты – 4000, П.Л. – 1%, С.Л. – 58%, эозинофилы – 1%, моноциты – 5%, лимфоциты – 35%.

Анализируя иммунологические параметры, и анализы крови больной отмечено увеличение числа общего количества циркулирующих Т-лимфоцитов, снижение СОЭ, увеличение числа тромбоцитов, эритроцитов, уменьшилось число лейкоцитов после проведения вышеуказанного способа лечения, что указывало на снижение интенсивности воспалительного процесса.

Пример №2.

Больная Н.Э. 1988 г.р. амбулаторная карта наблюдения №2, страдает атопическим дерматитом в течение шести лет. Беспокоят множественные высыпания в области лица, шеи, на туловище, верхних и нижних конечностях, сухость кожи и выраженный зуд в очагах поражений, усиливающийся в ночное время и при нервных перегрузках. Лечилась в основном амбулаторно с временным терапевтическим эффектом. Со стороны внутренних органов изменений не отмечено. Больная астенического телосложения. Кожный статус: процесс хронический, локализующийся в вышеуказанных местах, представлен инфильтрированными эритематозными очагами с явлениями лихенификации и эскориаций. У больной выраженный белый дермографизм. При иммунологическом исследовании от 29.01.07 г. выявлены следующие данные: CD3+ 30%, CD20+ 10%, CD4+ 11%, CD8+ 20%, NK CD16+ 18%, ИРИ (X/C 0,55), развернутый анализ крови: ЦП – 0,9, эритроциты – $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 107 г/л, СОЭ 18 мм/ч, тромбоциты – 241000, лейкоциты – 7100, П.Н. – 1%, С.Н. – 63%, эозинофилы – 2%, моноциты – 7%, лимфоциты 27%, IgG – 20,0 г/л, IgA – 2,79 г/л, IgM – 1,32 г/л. Выставлен клинический диагноз: атопический дерматит (диффузный нейродермит), эритемато-сквамозная форма с лихенификацией. Проведено следующее лечение: реополиглюкин 400,0 в/в №4, кестин по 1 таблетке один раз в день, в течение 7 дней, натрия тиосульфат 30% – 10,0 в/в, ежедневно № 8, бонджигар по одной капсуле 4 раза в день, в течение 15 дней, урсосальк по 1 капсуле днем и две капсулы на ночь на протяжении 15 дней, пантокальцин по одной таблетке три раза в день – 10 дней. В результате проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось, очаги поражений полностью регрессировались, зуд исчез. Констатируется клиническое выздоровление. Повторное иммунологическое исследование больной от 1.03.07 г.: CD3+ 30%, CD20+ 21%, CD 4+ 14%, CD8+ 10%, NK CD16+ 9%, ИРИ (X/C 1,4), развернутый анализ крови: ЦП – 0,9, эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 119 г/л, СОЭ – 7 мм/ч, тромбоциты – 260000, лей-

коциты – 4200, П.Н. – 1%, С.Н. 60%, эозинофилы – 1%, моноциты – 5%, лимфоциты 33%, IgG – 20,0 г/л, IgA – 2,92 г/л, IgM – 1/92 г/л.

Резюмируя вышеизложенное, отмечена положительная динамика показателей крови и иммунологических параметров, что сочеталось хорошим состоянием кожного процесса.

Таким образом, вышеуказанный новый патогенетический способ лечения atopического дерматита способствовал клиническому выздоровлению 60% больных после первого курса лечения, общий положительный терапевтический эффект лечения составил 100%. Данный метод лечения atopического дерматита способствовал удлинению клинической ремиссии и уменьшению числа рецидивов дерматоза.

Формула изобретения

Способ лечения atopического дерматита, включающий иммунологическое исследование крови, традиционное лечение антигистаминными, десенсибилизирующими и наружными препаратами, отличающийся тем, что в качестве иммунокорректирующей терапии используют урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10-15 мг/кг/сут на протяжении 15-20 дней в сочетании с гепатотропным препаратом.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Торобекова М.А.
Чекиров А.Ч.

Государственная патентная служба КР, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03