



(19) **KG** (11) **1655** (13) **C1**
(51) **A61K 31/19** (2014.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
И ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20130069.1

(22) 30.07.2013

(46) 29.08.2014. Бюллетень № 8

(76) Балтабаев М. К.; Балтабаев А. М. (KG)

(56) Фитцпатрик Т.; Джонсон Р.; Вульф К.; Полано М.; Сюрмонд Д. Дерматология.

Атлас-справочник. - Москва: Практика, 1999. - С. 409-413

(54) Способ лечения истинной акантолитической пузырчатки

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано при лечении различных клинических форм пузырчатки.

Задачей изобретения является усовершенствование способа лечения истинной акантолитической пузырчатки, обеспечивающего наступление быстрой клинической ремиссии, улучшение прогноза течения различных клинических форм данного аутоиммунного заболевания и позволяющего отменить прием кортикостероидов и цитостатиков после достижения ремиссии дерматоза.

Задача решается в способе лечения истинной акантолитической пузырчатки, заключающегося в применении кортикостероидов и цитостатиков, где с целью повышения эффективности лечения, снижения побочных эффектов и снятия явлений интоксикации, дополнительно вводят внутривенно ганцикловир 250 мг на 100,0 мл физиологического раствора внутривенно ежедневно 12-15 инъекций на курс лечения, виферон 3000000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с перерывом 12 часов на курс лечения, состоящего из 10 дней, и октагам по 20 мл через день внутривенно, на курс лечения 4-5 внутривенных вливаний.

1 н. п. ф., 2 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано при лечении различных клинических форм пузырчатки.

Известен способ лечения акантолитической пузырчатки, основанный на использовании большой дозы кортикостероидов, которые используют для достижения морбидостатического эффекта с последующим постепенным их снижением до поддерживающей дозы, индивидуальной для каждого пациента. Больные пузырчаткой вынуждены находиться на поддерживающей дозе препаратов в течение длительного времени, часто пожизненно. Попытка снизить поддерживающую дозу приводит к резкому обострению дерматоза. Длительное применение кортикостероидов приводит ко многим побочным эффектам, таким как синдром Иценко-Кушинга, стероидные язвы желудка и кишечника, пенетрация язв желудка и кишечника в соседние органы, желудочно-кишечные кровотечения, остеопороз и другие нежелательные эффекты стероидной терапии. Терапия кортикостероидами проводится по жизненным показаниям ввиду отсутствия альтернативных методов лечения (Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. - Москва: Практика, 1999. - С. 409-413).

Известен способ лечения истинной акантолитической пузырчатки, когда на фоне приема кортикостероидов используются цитостатические препараты. Сочетанное применение кортикостероидов и цитостатиков позволяет уменьшить дозу первых, ускорить наступление морбидостатического эффекта и клинической ремиссии болезни (Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К.,

Полано М., Сюр-монд Д. Дерматология. Атлас-справочник. - Москва: Практика, 1999. - С. 409-413).

Использование цитостатиков ведет к появлению ряда побочных явлений, таких как угнетение гранулоцитопоеза в костном мозге, токсическое влияние цитостатиков на почки (дизурические явления), выпадение волос, ухудшение зрения, гематурия и другие.

Задачей изобретения является усовершенствование способа лечения истинной акантолитической пузырчатки, обеспечивающего наступление быстрой клинической ремиссии, улучшение прогноза течения различных клинических форм данного аутоиммунного заболевания и позволяющего отменить прием кортикостероидов и цитостатиков после достижения ремиссии дерматоза.

Задача решается в способе лечения истинной акантолитической пузырчатки, заключающегося в применении кортикостероидов и цитостатиков, где с целью повышения эффективности лечения, снижения побочных эффектов и снятия явлений интоксикации, дополнительно вводят внутривенно ганцикловир 250 мг на 100,0 мл физиологического раствора внутривенно ежедневно 12-15 инъекций на курс лечения, виферон 3000000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с перерывом 12 часов на курс лечения, состоящего из 10 дней, и октагам по 20 мл через день внутривенно, на курс лечения 4-5 внутривенных вливаний.

Применение вышеуказанного способа лечения основано на том, что у всех больных, страдающих истинной акантолитической пузырчаткой обнаружен в периферической крови повышенный титр специфического иммуноглобулина G к цитомегаловирусу, подтвержденный наличием фрагментов ДНК цитомегаловируса в мазках-отпечатках из очагов поражений больных. Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиртрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК в результате двух механизмов: конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК (последнее прекращает ее элонгацию). Фосфорилированный ганцикловир сохраняется в цитоплазме в течение нескольких дней. Ганцикловир активен в отношении цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов простого герпеса HSV1 и HSV2, герпесвируса типа 6, вируса Эпштейн-Барр, вируса гепатита В. Эффект развивается к 7-10 дню. Применение ганцикловира при ЦМВ-ретините в 80-90 % случаев приводит к улучшению или стабилизации (прекращают появляться новые очаги, исчезают ретинальный васкулит, отек диска зрительного нерва, геморрагии, теряют остроту прежние очаги, при одностороннем процессе не вовлекается второй глаз). Эффективность при поражении ЦМВ ЖКТ (эзофагит, колит) составляет 70-85 %, при лечении ЦМВ-пневмонии у ВИЧ-инфицированных - 60-65 %, после трансплантации костного мозга, почек, сердца - 65-75 %.

Виферон - комплексный препарат, содержащий интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, аскорбиновую кислоту и альфа-токоферола ацетат. Препарат оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Интерферон в организме усиливает активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает фагоцитарную активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Интерферон не обладает прямым противовирусным действием, но вызывает в клетке пораженной вирусом и в окружающих клетках изменения, которые препятствуют размножению вируса. Также способствует выходу вирусных частиц из пораженной клетки, их инактивации другими иммунными агентами. Препарат также ингибирует репликацию и транскрипцию не только вирусов, но и некоторых бактерий, например хламидий. Повреждение клеточных мембран, нарушение их проницаемости и эластичности, которое необратимо происходит при развитии инфекционного процесса, приводит к снижению эффективности действия интерферона. Аскорбиновая кислота и токоферола ацетат являются мощными антиоксидантами и мембраностабилизирующими компонентами. В сочетании с ними эффективность интерферона возрастает в 10-15 раз. Кроме того их присутствие усиливает иммуномодулирующее действие интерферона на Т- и В-лимфоциты, приводит к нормализации содержания иммуноглобулина Е, снижает проявление побочных эффектов. При применении виферона даже в течение длительного времени не образуются антитела, которые нейтрализуют интерферон.

Октагам применяют как заместительную терапию при синдромах первичного иммунодефицита (врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, неклассифицируемый вариабельный и тяжелые комбинированные иммунодефициты, синдром Вискотта-Олдрича), вторичной гипогаммаглобулинемии у больных с хроническим лимфопролиферативным синдромом и миеломной болезнью, сопровождающейся повторными инфекциями. В качестве иммуномодулирующей терапии применяют при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре с высоким риском кровотечения или перед хирургическим вмешательством (для коррективы количества тромбоцитов), болезни Ка-

васаки, пересадке костного мозга. Октагам содержит в основном иммуноглобулины класса G - антитела к возбудителям различных инфекций. Распределение подклассов иммуноглобулина G (IgG) в препарате такое же, как и в естественной плазме и имеет все свойства, характерные для здорового человека. Эффективные дозы препарата могут восстановить низкий уровень IgG до его нормального уровня. Молекулы IgG не подвергаются изменению вследствие химического или ферментного воздействия. Активность антител полностью сохранена.

Пример № 1. Больная Р., 1984 г. р. Считает себя больной с 2009 года, заболевание ни с чем не связывает. Первые очаги появились во рту, после одного месяца появились высыпания в области левого плеча, с дальнейшим распространением кожного процесса в области головы и половых органах. Лечилась по поводу стрептодермии без эффекта. При однократном исследовании на акантолитические клетки (клетки Тцанка) в анализе клетки не были найдены. Улучшения не отмечала.

В Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ г. Москвы в 2009 г., где диагноз акантолитической пузырчатки был подтвержден на основании клиники и исследований биопсийного материала с очага поражения и мазков-отпечатков на акантолитические клетки - клетки Тцанка, были обнаружены. Больной проведено комплексное лечение кортикостероидами. С 2009 года находится на поддерживающей терапии - три таблетки преднизолона в сочетании с панангином на протяжении четырех лет. Неоднократные попытки снизить дозу преднизолона приводило к обострению кожного процесса, вновь появлялись пузырьные и эрозивные элементы. В апреле 2013 г. была проведена комплексная терапия ганцикловиром в сочетании с вифероном и октагамом. После проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось. Постепенно в процессе лечения снижалась доза преднизолона, который был полностью отменен. В настоящее время больная находится под диспансерным наблюдением в клинической ремиссии дерматоза в удовлетворительном состоянии без кортикостероидов. Результаты параклинических анализов: общий анализ крови от 29.12.2009 г.: эритроциты - 4,96 млн/мкл, лейкоциты - 13,3 тыс/мкл, гемоглобин - 15,3 г/дл, гематокрит - 41,8 %, тромбоциты - 333 тыс/мкл, средний объем эритроцита - 84 мкм³. Биохимический анализ крови: глюкоза - 6,7 ммоль/л, креатинин - 63 мкмоль/л, билирубин общий - 17,8 мкмоль/л, холестерин общий - 4,6 ммоль/л, триглицериды - 0,76 ммоль/л, общий кальций - 2,33 ммоль/л, АЛТ - 24,3 Ед/л, АСТ - 13 Ед/л, альфа - амилаза - 95,2 Ед/л, щелочная фосфатаза - 37,8 Ед/л. Анализы от 31.03.2011 г.: ЦМВ IgM - отрицательный, ЦМВ IgG - 1:200, герпес (I-II) IgM - отрицательный, герпес (I-II) IgG - отрицательный. Полимеразно-цепная реакция: в мазках-отпечатках из очагов поражений найдены фрагменты ДНК цитомегаловируса. Общий анализ крови от 25.07.2013 г.: гемоглобин - 127 г/л, эритроциты - 4,2 10¹²/л, цветной показатель - 0,9, тромбоциты - 264 10⁹/л, лейкоциты - 5,9 10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы - 3 %, сегментоядерные нейтрофилы - 55 %, эозинофилы - 2 %, базофилы - 1 %, лимфоциты - 31 %, моноциты - 8 %, СОЭ - 4 мм/час. Полимеразно-цепная реакция на фрагменты ДНК цитомегаловируса отрицательная.

Пример № 2. Больная К., 1954 г. р., дата взятия на учет: 14.11.11 г. Клинический диагноз: Вульгарная пузырчатка. Поступила в стационар Республиканского Центра дерматовенерологии с жалобами на распространенные высыпания по всему телу, в том числе в области головы, сопровождающиеся болью и жжением. Считает себя больной в течение месяца, заболевание ни с чем не связывает. Появились множественные эрозии на волосистой части головы. Высыпания быстро стали распространяться по всему телу, после чего обратилась в стационар. Состояние больной относительно удовлетворительное. Локально: кожный процесс в стадии обострения. Очаги поражений располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностях, представлены гиперемией и инфильтрацией кожи, папулами и пустулами с серозно-гнойным содержимым, везикулами и пузырями с серозным содержимым. А также имеются множественные эрозивные поверхности, сливающиеся друг с другом, расположенные в области грудины, под молочными железами, на спине, имеющие мокнущий характер. Симптом Никольского резко положительный. В мазках-отпечатках акантолитические клетки (клетки Тцанка) найдены. Общий анализ крови: эритроциты - 3,62 10¹²/л, гемоглобин - 112 г/л, цветной показатель - 0,8, лейкоциты - 7,3 10⁹/л, эозинофилы 8 %, сегментоядерные лейкоциты - 39 %, лимфоциты - 46 %, моноциты - 6 %, СОЭ - 5 мм/час. Анализы от 22.03.2011 г.: ЦМВ IgM - отрицательный, ЦМВ IgG - 1:200, Герпес (I и II) IgM - отрицательный, Герпес (I и II) IgG - 1:200. Полимеразно-цепная реакция: в мазках-отпечатках из очагов поражений найдены фрагменты ДНК цитомегаловируса. Больной проведено комплексное лечение кортикостероидами 80 мг из расчета на преднизолон (15, 5 таблеток). В течение месяца кожный процесс стабилизировался, многочисленные эрозии эпителизовались. На

протяжении 2,5 лет больная находилась на поддерживающей дозе преднизолона, которая составила 15 мг в сутки. Попытка снизить дозу кортикостероида вызывала быстрое обострение кожного процесса. В апреле 2013 г. больной проведено комплексное лечение ганцикловиром, вифероном и октагамом. В результате лечения состояние больной значительно улучшилось, эрозии на волосистой части головы эпителизовались. Была достигнута клиническая ремиссия дерматоза. Поддерживающая доза преднизолона постепенно снижалась до полной ее отмены. В настоящее время состояние больной удовлетворительное. Отсутствуют проявления дерматоза. Гормональную терапию не принимает. Полимеразно-цепная реакция в мазках-отпечатках из очагов поражений, фрагменты ДНК цитомегаловируса отсутствуют.

Данным способом пролечено 4 пациента, состояние больных удовлетворительное. Обострений дерматоза на протяжении длительного времени не отмечено.

Таким образом, указанный способ лечения различных клинических форм истинной акантолитической пузырчатки позволяет повысить эффективность лечения, снизить побочные явления кортикостероидов и убрать их поддерживающую дозу, удлиняет клиническую ремиссию дерматоза.

Формула изобретения

Способ лечения истинной акантолитической пузырчатки, заключающийся в применении кортикостероидов и цитостатиков, отличающийся тем, что с целью повышения эффективности лечения, снижения побочных эффектов и снятия явлений интоксикации, дополнительно вводят внутривенно ганцикловир 250 мг на 100,0 мл физиологического раствора внутривенно ежедневно 12-15 инъекций на курс лечения, виферон 3000000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с перерывом в 12 часов на курс лечения, состоящего из 10 дней, и октагам по 20 мл через день внутривенно на курс лечения 4-5 внутривенных вливаний

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03