



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46602 (13) A

(51) B A61K35/54

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

1

2

(21) 2001096240

(22) 11 09 2001

(24) 15 05 2002

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р.

(72) Борисенко Анатолій Васильович, Васильченко
Олена Іванівна, Лещук Галина Федорівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ О О БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота, що включає застосування контрастної гіпогіпертермії на ділянки уражень, який відрізняється тим, що одночасно застосовують Ербісоп в дозі 2 мл протягом 10 хвилин при курсі лікування 7 сеансів

Винахід, що заявляється, відноситься до медицини, зокрема до стоматології, а більш точно до лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота - ерозивно - виразкових форм червоного плоского лишая, виразково - некротичного стоматиту, хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Ерозивно - виразкові ураження є досить поширеними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. У виникненні даної патології виділяють цілий ланцюг різноманітних місцевих та загальних, екзо- та ендогенних факторів від фузоспирілярного мікробного симбіозу до порушень обміну речовин, нейроендокринної патології, захворювань шлунково - кишкового тракту (1, 2).

Традиційні підходи до лікування ерозивно - виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (3, 4, 5, 6), згідно з якими для лікування ерозивно - виразкових уражень застосовували кера-топластичні засоби (вітаміни А, Е, К), нестероїдні протизапальні засоби (мефенамінат натрію, ідро-метацин, бутадіон), препарати лецитина, рослинні олії (обліпихова, масло шипшини), препарати, похідні пиримидинових основ (метилурацилова мазь), препарати крові (солкосерипова мазь), препарати лікарських рослин, продукти бджільництва (Ротокан, Ромазулан, "Пропосол", мазь "Пропоце-ум", аерозолі "Інгаліпт", "Гіпозоль"), антисептики (хлоргексидин, фурацилін тощо) потребують про-лонгованого курсу лікування, комбінації декількох груп препаратів та не забезпечують стійкої ремісії. Відомі також способи лікування ерозивно - вираз-кових уражень слизової оболонки порожнини рота з використанням фізіотерапевтичних методів (7).

Недостатня ефективність лікування перерахо-ваними вище методами можливо зумовлена тим, що деякі ланки патогенезу ерозивно - виразкових уражень залишаються без уваги.

З іншого боку, проведені останнім часом до-слідження відображають той факт, що велике значення у розвитку вище наведеної патології мають порушення як неспецифічних факторів захисту порожнини рота, імунної системи (8, 9), так і структурно - функціональні зміни біомембран клітин, що пов'язані з підвищенням перекисного окислення ліпідів біомембран і одночасним порушенням сис-теми антиоксидантного захисту організму (10). Особливо часто ці зміни виникають, коли патологі-чні процеси в порожнині рота пов'язані із загаль-носоматичною патологією (захворювання серцево-судинної системи, ендокринопатії) (11, 12). Тому у відповідній літературі вказується на ефективність застосування препаратів групи імуномодуляторів, ангіпротекторів, антиоксидантів для лікування даної патології (13).

Найбільше близьким за технічним рішенням до заявляемого способу (прототипом) є фізіотера-певтичний метод лікування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота, який полягає в застосуванні низьких та високих темпе-ратур (контрастна гіпогіпертермія). Цей спосіб завдяки впливу на судини мікроциркуляторного рус-ла дозволяв поліпшити процеси мікроциркуляції та обміну речовин у тканинах слизової оболонки по-рожнини рота, однак не впливав на патогенетичні ланки патологічного процесу. Залишались без ува-ги такі необхідні складові комплексного лікування ерозивно - виразкових уражень як корекція пору-

(19) UA (11) 46602 (13) A

шень імунної системи, порушень неспецифічних факторів захисту порожнини рота, порушень системи антиоксидантного захисту організму, результатом чого явилось скорочення терміну ремісії та значна кількість рецидивів захворювання

Винахід, що заявляється, вирішує задачу підвищення ефективності лікування ерозивно - виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота за рахунок створення терапевтичної концентрації антиоксиданта, ангіопротектора та імунomodulatory безпосередньо у вогнищі ураження

Технічний результат від використання заявляемого винаходу буде полягати в скороченні строків лікування (епітелізації ерозій та рубцювання виразок), скороченні числа рецидивів та підвищення стійкості ремісії

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування ерозивно - виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота, що включає застосування методу контрастної гіпопертермії на ділянки уражень, згідно винаходу одночасно застосовують Ербісол в дозі 2мл з тривалістю фізіотерапевтичної процедури 10 хвилин 1 раз на день щоденно на протязі 7 днів

Особливістю заявляемого способу є, по-перше те, що він неінвазивний Крім того, важливою особливістю заявляемого способу є не тільки більш ефективна ліквідація запального процесу слизової оболонки порожнини рота та прискорення термінів епітелізації ерозій та рубцювання виразок, що досягається за рахунок створення терапевтичної концентрації антиоксиданта, імунomodulatory Ербісола у вогнищі ураження, а також одночасної загальної дії даного препарату на організм в цілому Завдяки цьому відбувається інгібіція синтезу медіаторів запалення лейкотриєнів, ліквідація вільних радикалів, підвищення активності ферментів системи антиоксидантного захисту як у вогнищі ураження, так і в організмі в цілому З іншого боку, завдяки імунomodulatory властивостям препарату Ербісол відбувається корекція порушень імунної системи як клітинної, так і гуморальної ланки, які супроводжують виразково - некротичні ураження і погіршують їх лікування Такий підхід до лікування ерозивно - виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота є невідомим з доступних літературних джерел

Спосіб здійснюється таким чином

Для введення лікарського препарату використовують додатковий пристрій - стоматологічна установка "Ятрань" на термоелектричних батареях Експериментальним шляхом заявником були встановлені найбільше оптимальні діапазон температур та час впливу на тканини порожнини рота Лікарський препарат вводять при температурі від +12° С до +35°С на протязі 10 хвилин

Марлеву серветку змочують в розчині лікарського препарату Ербісол в кількості 2мл (вміст однієї ампули), потім цією марлевою серветкою обгортають аплікатор приладу відповідних вогнищу ураження (ерозії, виразки) розміру і форми Переключенням відповідних кнопок на пульті керування приладу налаштовують певний діапазон температур та час впливу фізіотерапевтичного фактора Зміну температур на робочій частині аплікатора

здійснюють за допомогою датчика, що переміщується вздовж осі блока охолодження у внутрішній циліндричній порожнині аплікатора

Тепловий контакт датчика з внутрішньою стороною аплікатора досягають за допомогою гліцеринової змазки Датчик фіксують цанговим зажимом Вихід регулятора струму з'єднується з термоелектричною батареєю і змінює струм через батарею відповідно до закону регулювання Пульс керування розробленого приладу винесений на передню модель приладу На ній розміщений трьохрозрядний цифровий індикатор з клавішним переключенням контрольованої величини, потенціометричні задатчики температури та величини струму

Курс лікування 1 раз на день, щоденно протягом 7 днів Тривалість фізіотерапевтичної процедури 10 хвилин

Конкретний приклад

Бузина М Я, 1936 року народження звернулась в клініку 3 11 1999 року зі скаргами на наявність ранок (виразок) на слизовій оболонці порожнини рота, відчуття стягнутості у порожнині рота Хворіє більше 6 місяців За цей час для лікування хвора застосовувала лікарські засоби на основі рослинних олій (облепихова, "Гіпозоль"), солкосерил - желе, протигрибкові препарати ("Діфлюкан", ністатинова мазь, мазь клотримазолу) Проведене лікування позитивного ефекту не мало

При збиранні анамнезу були виявлені супутні загальні захворювання - гіпофункція щитовидної залози після перенесеної тиреоїдотомії, хронічний гастрит, хронічний коліт, алергічні реакції на невиявлений алерген

При об'єктивному дослідженні на слизовій оболонці щік з обох боків по лінії змикання зубів а також у ретромолярному просторі на гіперемійованій слизовій оболонці виявлені ерозії розміром 7 x 10мм неправильної фестончатої форми, що були покриті сіро-білим нальотом, велика кількість білих папул до 2мм в діаметрі, утворюючих між собою спчастий малюнок

Результати додаткових методів дослідження

1) Цитологічне дослідження з ураженої ділянки 3 11 1999р

Епітеліальні клітини поверхневого та шиповатого шарів розташовані одинично на фоні формених елементів крові Лейкоцити покривають усе поле зору, знаходяться на різних стадіях некробіозу Дріжджоподібні гриби не виявлені, флора кокова

2) Загальний аналіз крові та імунограма

Еритроцити - $4,2 \cdot 10^{12}/л$

Лейкоцити - $4,4 \cdot 10^9/л$

Зозінофіли - 3%

Паличкоядерні - 2%

Сегментоядерні - 58%

Лімфоцити - 35%

Моноцити - 2%

Абсолютна кількість лімфоцитів - $1,54 \cdot 10^9/л$

CD₃₊ - 32%

CD₄₊ - 10%

CD₈₊ - 21%

Коефіцієнт - $\frac{0\delta\alpha\epsilon\iota\lambda\delta\epsilon}{0\eta\omicron\iota\delta\alpha\eta\pi\iota\delta\epsilon} - 0,48$

CD₂₂⁺ - 20%
 CD₁₆⁺ - 13%
 Моноцити - 2%
 Абсолютна кількість пімфоцитів - 1,54 · 10⁹/л
 CD₃⁺ - 32%
 CD₄⁺ - 10%
 CD₈⁺ - 21%

Коефіцієнт - $\frac{\text{Öbäeiãðè}}{\text{Öñóíðãññíðè}}$ - 0,48

CD₂₂⁺ - 20%
 CD₁₆⁺ - 13%
 Jg G - 4,0г/л
 Jg A - 0,5г/л
 Jg M - 2,0г/л
 Фагоцитарний індекс - 51%

Попередній діагноз - червоний плоский лишай, ерозивно - виразкова форма

Остаточний діагноз той самий

План лікування

Після попереднього зняття нальотів із поверхні ерозій на слизовій оболонці вплив на ерозії препаратом Ербісол в комбінації з методом контрастної флюоресценції. Було рекомендовано 8 щоденних процедур тривалістю 10 хвилин з інтервалом температур від 12°C до 35°C. Для цього марлеву серветку змочували розчином лікарського препарату Ербісол в кількості 2мл (вміст однієї ампули) і обгортали нею аппликатор, прикладали аппликатор до вогнища ураження (ерозії, виразки), перед чим установлюючи певний режим температур на пульті керування прибору та час тривалості процедури (10 хвилин) і вмикають прилад.

Після першого сеансу лікування хвора відчула зменшення болісності ерозій, пперемії та набряку слизової оболонки. Після третього сеансу хвора помітила зменшення ерозій у розмірах, практично зникли болісність та почервоніння слизової оболонки навколо вогнищ ураження. При об'єктивному обстеженні було помічено зменшення розмірів ерозій з 7 x 10мм до 5 x 8мм.

При цитологічному дослідженні мазків-відбитків з вогнища ураження виявили появу молодих епітеліоцитів, які мали ядро та чіткі кордони. Крім того з'явилися незмінні нейтрофільні гранулоцити з явищами активного фагоцитозу.

Після 5-го сеансу лікування хвора не пред'являла скарг на болісність, набряк, почервоніння, печію слизової оболонки.

При об'єктивному обстеженні на слизовій оболонці порожнини рота з обох боків по лінії змикання зубів виявлені ерозії, але їх розмір значно зменшився до 3 x 6мм.

При дослідженні мазків-відбитків з вогнища ураження визначили велику кількість молодих незмінених епітеліоцитів, які розташувались невеликими лініями. Це свідчить про те, що активно відбувається процес епітелізації.

Після 7-го сеансу лікування крім відсутності скарг хворої при об'єктивному обстеженні порушення цілісності слизової оболонки виявлено не було.

Крім того, при проведенні після лікування дослідженні імунної системи було виявлено поліпшення показників як гуморального, так і клітинного імунітету.

Порівняно з попереднім лікуванням, яке не дало позитивного результату, можна зробити висновок про високу ефективність запропонованого способу, який дозволяє на 30% скоротити терміни лікування ерозивно - виразкових уражень в порівнянні з самостійним методом контрастної флюоресценції без додаткового використання лікарських препаратів.

В клініці терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця з 11 1999 року по 03 2001 року запропонований спосіб лікування був застосований у 30 хворих ерозивно - виразковими захворюваннями порожнини рота (ерозивно - виразкова форма червоного плоского лишая, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, виразково - некротичний стоматит) жіночої та чоловічої статі віком від 19 до 67 років.

Контрольну групу складали 30 пацієнтів з ідентичними ураженнями слизової оболонки порожнини рота, віку та статі, яким лікування проводилось способом-прототипом. Результати лікування були порівняні з результатами лікування способом-прототипом в попередній відрізок часу в групі пацієнтів з ідентичними ураженнями слизової оболонки порожнини рота.

Як свідчать дані, що приводяться в таблиці, заявлений спосіб лікування має більшу ефективність, ніж спосіб-прототип і дозволяє досягнути у хворих даної категорії скорочення строків лікування та стійкої ремісії.

Таблиця

Порівняльна оцінка заявляемого способу лікування та способу-прототипу

спосіб лікування	кількість хворих	середня тривалість лікування	рецидив на протязі року
заявляемый спосіб	30	5 - 6 сеансів	0 - 1
спосіб-прототип	30	8 - 10 сеансів	2 - 3

Різниця між показниками ефективності заявляемого способу та способу-прототипу є статистично достовірною p < 0,05.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., Юдин С.В. Красный плоский лишай и сахарный диабет / Сахарный диабет. Сборник научных трудов Саратов - 1985 - том СХХІІІ/130 - с 62 - 63.
- 2 А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопалова, А.Ю. Актипов. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. Вопросы медицинской химии, том 46, №2, 2000, с 110 - 116.
- 3 Куданова А.А., Гонберг М.А., Ляпон А.О. Солкосерил - дентальн адгезивная паста в лечении стоматита. Стоматология том 78 №4, 1999, с 20 - 24.
- 4 Левицкий А.П. Биологическая роль лецитина и лечебно - профилактическое действие лецитиновых препаратов. Вісник стоматології, №3, 1996, с 252 - 259.

5 Волосовець Т М Мазь "Мефенат" - новий лікарський препарат для лікування виразково - некротичних уражень слизової оболонки порожнини рота Вісник стоматології, №4, 1995, с 255 - 258

6 Левицький А П Биологическая функция β - каротина и применение каротиновых препаратов в стоматологии Вісник стоматології, №2, 1996, с 170 - 172

7 Данилевський Н Ф , Прохальський, Попитун Л М , Мостицький А В , Худзинський Н Ф Применение низких и высоких температур в стоматологии, Киев, 1990г

8 Зайцева Е М Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных с различными формами красного плоского лишая Вісник стоматології, №3, 1997, с 328 - 330

9 Ультроструктурні порушення мікроциркуляції ясен при пародонтиті на фоні цукрового діабету Вісник стоматології, №1, 1994, с 21 - 23

10 Подорец А П Состояние перекисного окисления липидов у больных с каратозом слизистой оболочки полости рта Вісник стоматології, №2, 1996, с 106 - 109

11 О Н Никифоров, О В Сазонова, Л Я Суханова, Л Г Князькова, В А Галенов Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом Вопросы медицинской химии, №1, 1997, с 16 - 19

12 М И Балабалкин, Е М Клебанова Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета Проблемы эндокринологии, №1, 2000, с 29 - 34

13 Шматко В І , Голубева І М , Остапко О І Регіонарна імунomodуляція в комплексній терапії стоматитів Вісник стоматології, №3, 1997, с 360 - 363

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул Сім'ї Хохлових, 15, м Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул Артема, 77, м Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71