



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)  
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2011154557/15](#), 29.12.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.12.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.12.2011

(45) Опубликовано: [10.06.2013](#) Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2241992 C1, 10.12.2004. RU 2246113 C1, 10.02.2005. KR 20110120739 A, 04.11.2011. КОРСУНСКАЯ И.М. и др. Особенности иммунологического статуса у больных витилиго // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2006, №2, с.9-11. LE POOLE I.C. et al. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance // Am J Pathol., 1996, Apr, 148(4), pp.1219-28.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ  
ВПО СибГМУ Минздрава России, Отдел ИС и  
В. Н.Г.Зубаревой

(72) Автор(ы):

Жульмина Вероника Владимировна (RU),  
Пестерев Петр Николаевич (RU),  
Кологривова Елена Николаевна (RU),  
Лабзовская Наталья Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

## (54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к дерматологии, и может быть использовано для оценки эффективности лечения витилиго. Для этого производят учет клеток экссудата «кожного окна». Определяют процент нейтрофилов и процент макрофагов и рассчитывают коэффициент - К по формуле: , где

Н - относительное содержание нейтрофилов в экссудате кожного окна (%), М - относительное содержание макрофагов (%). При значениях  $10 \geq K \geq 1,5$  результат лечения оценивают как эффективный. Использование данного способа позволяет оценить правильную тактику лечения и контролировать эффективность проводимого лечения до появления признаков репигментации. 1 табл., 3 пр.

Изобретение относится к области медицины, а именно к дерматологии, и касается способа оценки эффективности лечения витилиго.

Витилиго - приобретенное хронически протекающее заболевание кожи из группы дисхромий, характеризующееся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие отсутствия либо снижения содержания меланина в коже. По данным ВОЗ, в мире страдают витилиго от 0,2 до 8% всего населения (около 30 млн.человек). Актуальность проблемы витилиго в значительной степени связана с его неблагоприятным влиянием на психосоциальный статус пациента [4].

Как известно, гибель меланоцитов могут вызывать как экзогенные, так и эндогенные воздействия. Из экзогенных прежде всего следует выделить травматические повреждения, постоянное трение, чрезмерная инсоляция, химические, инфекционные агенты и др. Из эндогенных на сегодняшний день можно выделить следующие патологические процессы: нейроэндокринные нарушения, наследственная предрасположенность, психические травмы, нарушения вегетативной нервной системы, аутоиммунные расстройства. Ни один из вышеперечисленных факторов не может полностью объяснить причину заболевания [3]. Отсутствие целостной концепции патогенеза витилиго затрудняет разработку эффективных и надежных методов лечения, делает невозможным прогнозирование клинического течения

данного дерматоза [2]. Несмотря на легкость в постановке диагноза, в настоящее время абсолютно эффективного лечения витилиго не существует. Независимо от применяемого метода репигментация протекает медленно и никогда не бывает полной. В настоящее время накоплен достаточный опыт изучения роли иммунологических изменений в патогенезе витилиго. Однако в большинстве случаев результаты проведенных ранее иммунологических исследований отражают состояние всего организма в целом, поэтому достаточно сложно говорить об участии тех или иных клеток иммунной системы в развитии витилиго [1].

Для адекватной оценки ситуации в зоне поражения нужно хорошо представлять себе общие принципы его развития. Косвенные признаки свидетельствуют о том, что развитие депигментации может быть обусловлено гибелью меланоцитов на фоне значительного повышения количества и активности внутриэпидермальных макрофагов, активизации белков системы комплемента как результата патологического изменения реактивности организма. В то же время усиленная миграция макрофагов в очаги депигментации может быть вторичной и обусловлена гибелью меланин-продуцирующих клеток под воздействием какого-либо другого повреждающего агента. Однако непосредственного подтверждения этих гипотез получено не было [2]. Наибольший интерес представляет изучение механизмов патологического процесса при витилиго непосредственно в очагах депигментации.

Известен способ «кожного окна», позволяющий оценивать способность клеток фагоцитарного ряда к хемотаксису в очаг асептического воспаления, который формируется путем скарификации эпидермиса и традиционно используется для оценки состояния защитной функции кожи [5]. Нарушения в системе моноцитов-макрофагов нередко сочетаются с ослаблением функций нейтрофилов, а именно этот механизм (повреждение нейтрофильного звена фагоцитоза) доминирует в клинических проявлениях иммунологической недостаточности. Дефекты фагоцитарной системы, как и иммунитета в целом, чаще ведут к поражению слизистых оболочек и кожи. Нарушения реактивности следует искать не только в циркулирующих клетках. Они могут быть сильнее в тканевом пуле, где реализуются основные реакции фагоцитов. Вместе с тем клинических работ, характеризующих фагоциты из очагов воспаления, немного [6].

Наиболее близким к предлагаемому является способ оценки эффективности лечения витилиго путем определения состояния свободно радикального окисления и антиоксидантных систем в участках поражения кожи у больных витилиго. Производят забор образцов кожи, измельчают, гомогенизируют, отделяют аликвоты супернатанта, определяют в них спектрофотометрически активность ферментов антиоксидантной системы, выбирают систему индукции свободнорадикального окисления и проводят соответствующую реакцию индуцирования. Способ позволяет определить истинное соотношение свободнорадикальных процессов и антирадикальной защиты в поврежденной коже в очагах витилиго, оценить степень выраженности патологического процесса и подобрать адекватную данному состоянию кожи терапию [7].

Недостатком известного способа является высокий риск инвазивности, существенные материальные затраты, большое количество времени, наличие квалифицированного медицинского персонала. Кроме того, данный способ является болезненным для пациента, оказывает травмирующее воздействие на кожу и косметический дефект.

Новая техническая задача - разработать способ оценки эффективности лечения витилиго, обладающий точностью и информативностью, позволяющий содействовать практикующему врачу в правильном выборе лечения данного заболевания.

Для решения поставленной задачи в способе оценки эффективности лечения витилиго путем исследования характеристик клеток кожи пациента в очаге депигментации определяют клеточный состав экссудата «кожного окна» до и после лечения, после чего рассчитывают коэффициент  $K$  по формуле:

$$\square$$

где  $H$  - относительное содержание нейтрофилов в экссудате кожного окна (%),  $M$  - относительное содержание макрофагов (%), и при значениях  $10 \geq K \geq 1,5$  лечение оценивают как эффективное.

Новым в способе является то, что определяют наличие и относительное содержание иммунокомпетентных клеток - мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов на мазках-отпечатках в очаге репигментации, определяют их соотношение в экссудате «кожного окна» до и после лечения и рассчитывают коэффициент  $K$  по формуле:

$$\square$$

где  $H$  - относительное содержание нейтрофилов в экссудате кожного окна,  $M$  -

относительное содержание макрофагов. При значениях  $10 \geq K \geq 1,5$  после курса проведенной терапии лечение оценивают как эффективное.

В случае отсутствия клинического эффекта в виде репигментации можно судить о позитивном или негативном эффекте проводимого лечения по динамике изменения клеточного состава «кожного окна» и числовому значению коэффициента. Если значения  $10 \geq K \geq 1,5$  после лечения попадают в указанный выше интервал, прогнозируют отсроченный положительный эффект (репигментация в течение последующих 6 месяцев).

При значениях  $K < 1,5$  констатируют отсутствие лечебного эффекта от подобранного для данного пациента комплекса мероприятий и планируют новые терапевтические подходы.

Предлагаемое решение является новым, так как в проанализированной авторами патентной и научно-медицинской литературе не найдено аналогичных способов оценки эффективности лечения данного заболевания.

Предлагаемый способ соответствует критерию изобретения «изобретательный уровень», так как данная совокупность отличительных признаков не вытекает явным образом для специалистов из уровня техники.

Предлагаемый способ оценки эффективности лечения витилиго соответствует критерию изобретения «промышленно применимо», так как он апробирован на кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

Способ осуществляют следующим образом.

1. Очаг депигментации дезинфицируют спиртом. С помощью стерильного одноразового скальпеля удаляют верхний слой эпидермиса до блестящего слоя, не повреждая сосуды, площадью  $1 \times 1$  см.

2. На скарифицированный участок помещают стерильное предметное стекло, фиксируют его лейкопластырем.

3. Через 6 часов стекло снимают.

4. Мазки-отпечатки фиксируют в этиловом спирте в течение 10 минут, окрашивают азуром-золином по методу Романовского-Гимза.

5. Мазки микроскопируют под иммерсионным объективом  $90 \times 10$ .

6. Результаты выражают в процентной доле каждого клеточного типа в воспалительном экссудате. Ведут учет процента нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов на 100 клеток.

7. Рассчитывают коэффициент  $K$ , отражающий соотношение процентного содержания нейтрофилов к процентному содержанию макрофагов:



где  $N$  - относительное содержание нейтрофилов в экссудате кожного окна,  $M$  - относительное содержание макрофагов. При значениях  $10 \geq K \geq 1,5$  лечение оценивают как эффективное.

Предлагаемые критерии способа основаны на данных анализа клинических наблюдений.

Известно, что воспаление характеризуется активной эмиграцией воспалительных клеток из крови в область повреждения. Нейтрофилы доминируют в ранней стадии, затем в очаге воспаления появляются фагоцитирующие клетки макрофагальной системы. Однако в норме нейтрофилы остаются преобладающим типом клеток в зоне повреждения в течение нескольких дней.

Было проведено обследование 34 пациентов с различной формой заболевания витилиго. В качестве контрольной группы были обследованы 13 здоровых добровольцев.

В таблице представлены результаты обследования пациентов с витилиго и группы здоровых добровольцев.

При оценке количества иммунокомпетентных клеток у здоровых добровольцев выявлено преобладание нейтрофилов в раннюю фазу, что свидетельствует о нормальной клеточной реакции на повреждение. Анализ препаратов «кожного окна» у пациентов с витилиго до проведения лечения указывает на преобладание мононуклеарных фагоцитов и снижение выхода нейтрофилов в очаге витилиго. При анализе экссудата «кожного окна» после лечения установлено снижение количества макрофагов в составе клеточного экссудата и повышение значения коэффициента  $K$  при успешном лечении в 100% случаев.

Пример конкретного выполнения способа

Пример 1.

Пациентка П., 20 лет. История болезни №1120

Диагноз: Витилиго, генерализованная форма.

Диагноз подтверждался наличием характерных признаков - пятна молочно-белого цвета, с четкими границами, округлой формы располагались на разгибательной поверхности локтевых суставов, внутренней поверхности запястий, в подмышечных областях, в очагах сохранен кожный рисунок, признаков атрофии нет.

Стаж заболевания: 2 года.  
Госпитализирована 24.02.11.

По предлагаемому способу на следующий день после госпитализации был определен состав экссудата «кожного окна» до лечения. Полученные результаты: макрофаги - 63%, нейтрофилы - 37%, показатель К равен значению 0,5, что значительно отличается от контрольных показателей нормы.

В качестве базисной терапии пациентке назначено: окись цинка по 0,05 г 3 раза в день, 30% раствор тиосульфата натрия 10 мл внутривенно, внутримышечные инъекции по 1 мл 6% раствора тиамин бромид, 5% раствора витамина В<sub>6</sub>, 5% раствора аскорбиновой кислоты, 1% раствора никотиновой кислоты. Курс 15 дней. На очаги депигментации - ультрафонофорез с гидрокортизоновой мазью.

На следующий день после окончания лечения проведено контрольное исследование экссудата «кожного окна», что показало снижение процентного количества макрофагов до 28%, количество нейтрофилов же возросло до 78%. Значение К достигло 3. В очагах депигментации достигнут клинический результат в виде перифолликулярной репигментации уже к концу первого курса лечения. Эти результаты свидетельствовали о правильно подобранном комплексном лечении для данной пациентки.

Пример 2.

Пациентка В., 23 года. История болезни №1095.

Диагноз: Витилиго, генерализованная форма.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет, инсулинозависимый тип.

Диагноз подтвержден наличием пятен молочно-белого цвета, с четкими границами, округлой или овальной формы с локализацией на коже лица, боковых поверхностях туловища, тыле кистей, стоп. В очагах депигментации кожный рисунок сохранен, признаков атрофии нет.

Стаж заболевания: 15 лет.

Госпитализирована 22.02.11.

По предлагаемому способу на следующий день после госпитализации была применена методика «кожное окно», определен состав экссудата.

Полученные результаты: макрофаги - 88%, нейтрофилы - 12%, значение К=0,1, что значительно отличается от показателей группы здоровых добровольцев.

В качестве базисной терапии пациентка получала окись цинка по 0,05 г 3 раза в день, 10% раствор глюконата кальция 10 мл внутривенно, внутримышечные инъекции по 1 мл 6% раствора тиамин бромид, 5% раствора витамина В<sub>6</sub>, 5% раствора аскорбиновой кислоты, 1% раствора никотиновой кислоты, курс 15 дней. На очаги депигментации - ультрафонофорез с гидрокортизоновой мазью.

На следующий день после окончания курса терапии проводилось контрольное исследование, где зарегистрированы изменения количественного состава «кожного окна» - количество нейтрофилов возросло до 61%, количество макрофагов снизилось до 39%. Уровень К составил 1,5. В данном клиническом случае наблюдался отдаленный клинический результат спустя три месяца - очаги депигментации приобрели нечеткие границы на тыле кистей, боковых поверхностях туловища - краевая репигментация, отсутствие свежих пятен депигментации.

Несмотря на отсутствие клинических изменений сразу после лечения (во втором примере), были зарегистрированы положительные изменения клеточного состава «кожного окна», что подтвердилось отсроченным позитивным клиническим результатом.

Пример 3.

Пациент Ф., 28 лет. История болезни №5046.

Диагноз: Витилиго, генерализованная форма.

Сопутствующая патология: Хронический описторхоз.

Диагноз поставлен по наличию пятен мелочно-белого цвета с четкими границами, локализующихся на тыльной поверхности кистей, коже лица, предплечий, боковых поверхностях туловища. Пятна округлой формы, склонные к слиянию, имеют четкие контуры. Признаков атрофии нет, кожный рисунок сохранен.

Стаж заболевания: 1 год.

Госпитализирован 29.08.11.

На следующий день после госпитализации определен состав экссудата «кожного окна» по предлагаемому способу.

Полученные результаты: макрофаги - 72%, нейтрофилы - 28%, значение К=0,3, что значительно отличается от показателей контрольной группы.

В качестве наружного лечения на очаги депигментации была назначена гидрокортизоновая мазь с воздействием физиотерапевтической процедуры - ультрафонофорез. Помимо наружной терапии пациент получал окись цинка по 0,05 г 3 раза в день, 30% раствор тиосульфата натрия 10 мл внутривенно, внутримышечные инъекции по 1 мл 6% раствора тиамин бромид, 5% раствора витамина В<sub>6</sub>, 5% раствора аскорбиновой кислоты, 1% раствора никотиновой кислоты.

В каждом клиническом случае полный курс лечения составляет 15 дней.

После окончания лечения проводилось контрольное исследование, где не зарегистрированы приближения количественного состава «кожного окна» к контрольным значениям - количество нейтрофилов 31%, количество макрофагов - 69%. Значение К остается значительно низким 0,4.

В данном клиническом примере эффект лечения оценен как неудовлетворительный, отсутствует репигментация, а также динамика количественного состава экссудата «кожного окна». Пациенту назначено провести коррекцию лечения с учетом сопутствующей патологии и повторить курс терапии.

Таким образом, предлагаемый способ обладает высокой информативностью, особенно при отсутствии признаков репигментации сразу после окончания курса лечения.

Проведенные исследования показали, что чувствительность метода составляет 90%, специфичность - 75%. Кроме того, метод достаточно прост для практикующих врачей и применим в условиях клинико-диагностической лаборатории, так как для его постановки не требуется дорогостоящих реактивов и оборудования.

Практическое применение метода возможно для промежуточного контроля эффективности лечения до появления признаков репигментации, что в свою очередь окажет помощь в выборе правильного метода лечения данного дерматоза.

Источники информации

1. Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б., Корсунская И.М. Особенности иммунологического статуса у больных витилиго / Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. Научно-практический журнал. - 2006. - №2. - С.9-11.

2. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Ефремова Е.И. Опыт применения полиоксидония в терапии витилиго / Иммунология, - 2005. - №4. - С.236-238.

3. Кошевенко Ю.Н. Витилиго. Клиника, этиология, патогенез, лечение, реабилитация, профилактика. - М.: «Косметика и медицина», 2002, с.281-339.

4. Ломоносов К.М. Иммунопатогенез и терапия витилиго иммунокорректором неовир / Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2010. - №2. - С.36-39.

5. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. Руководство для врачей. - «ГЭОТАР - Медиа». - 2007. - С.464.

6. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. - Казань «Магариф». - 1993. - 192 с.

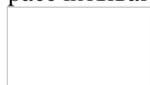
7. Патент RU 2241992 С1, G01N 33/48. Способ определения состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантных систем в участках поражения кожи у больных витилиго / И.М.Корсунская, Е.В.Дворянкова, Е.И.Сазонтова, Ю.В.Архипенко, Е.И.Ефремова, А.Г.Жукова. - №2003115963/15; Заявлено 29.05.2003; Опубл. 10.12.2004.

Характеристика экссудата «кожного окна» у больных витилиго и здоровых добровольцев						
Характеристика пациентов	Состав клеточного экссудата				К	
	Макрофаги, %		Нейтрофилы, %		До лечения	После лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Пациенты с клиническим результатом и положительной динамикой клеточного состава «кожного окна» (n=25)	56,3 (37,1-77,1) p<0,05	17,0 (13,5-28,0)	39,8 (20,6-57,1) p<0,05	83,0 (72,0-86,5)	0,7 (0,1-0,7) p<0,05	4,0 (1,5-6,0)
Пациенты с отдаленным (1-6 месяцев) клиническим результатом и положительной динамикой клеточного состава «кожного окна» (n=4)	64,7 (53,1-7,08) p<0,05	21,7 (9,0-37,0)	35,2 (22-47) p<0,05	78,2 (63,0-91,0)	0,5 (0,3-0,8) p<0,05	4,8 (1,7-10)
Пациенты, не достигшие результатов лечения (n=4)	69,7 (57,0-87,0) p<0,05	66,2 (49,0-75,0) p<0,05	30,2 (13,0-43,0) p<0,05	33,7 (25,0-51,0) p<0,05	0,4 (0,2-0,7) p<0,05	0,5 (0,3-1,0) p<0,05
Группа здоровых добровольцев (n=13)	13,5 (10,8-15,3)		83,2 (78,9-86,0)		6,1 (5,1-7,9)	

Примечание: p - уровень значимости отличий от значения соответствующего показателя в группе здоровых добровольцев, К - коэффициент, характеризующий отношение относительного содержания нейтрофилов и макрофагов в составе клеточного экссудата «кожного окна».

#### Формула изобретения

Способ оценки эффективности лечения витилиго путем исследования характеристик клеток кожи пациента в очаге депигментации, отличающийся тем, что определяют клеточный состав экссудата «кожного окна» до и после лечения, после чего рассчитывают коэффициент К по формуле:



где Н - относительное содержание нейтрофилов в экссудате «кожного окна» (%), М - относительное содержание макрофагов (%), и при значениях  $10 \geq K \geq 1,5$  лечение

оценивают как эффективное.

## ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: 30.12.2013

Дата публикации: [27.09.2014](#)