



(51) МПК  
**A61K 6/00** (2006.01)  
**A61K 36/73** (2006.01)  
**G01N 21/73** (2006.01)  
**A61P 39/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

*На основании пункта 1 статьи 1366 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации патентообладатель обязуется заключить договор об отчуждении патента на условиях, соответствующих установившейся практике, с любым гражданином Российской Федерации или российским юридическим лицом, кто первым изъявил такое желание и уведомил об этом патентообладателя и федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности.*

(21)(22) Заявка: **2011138658/15, 20.09.2011**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**20.09.2011**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **20.09.2011**

(45) Опубликовано: **20.01.2013** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2393893 C1, 10.07.2010. RU 2140633 C1, 27.10.1999. WO 2002034221 A1, 02.05.2002.**

Адрес для переписки:

**450077, г.Уфа-Центр, Ленина, 3,  
 Башгосмедуниверситет, патентный отдел**

(72) Автор(ы):

**Сахапова Гузель Фанзяевна (RU),  
 Герасимова Лариса Павловна (RU),  
 Кабирова Миляуша Фаузиевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Сахапова Гузель Фанзяевна (RU)**

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ  
 ОБОЛОЧКИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С УЧЕТОМ  
 СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и предназначено для лечения язвенно-некротических поражений слизистой оболочки рта пациентов с множественной миеломой. Проводят люминолзависимую хемилюминесценцию ротовой жидкости, определяют значения светосуммы свечения и максимальной вспышки. При значении светосуммы от 1,02 до 6,6 условных единиц и максимальной вспышки от 0,7 до 2,5 условных единиц используют зубную пасту Lacalut fluor 2

раза в день и солкосерил дентальную адгезивную пасту 4 раза в день после еды и перед сном до исчезновения симптомов. При значениях светосуммы от 8,3 до 13,5 условных единиц и максимальной вспышки от 3,4 до 4,2 условных единиц использовали зубную пасту Colgate total propolis 2 раза в день и пленочный препарат «Облекол» 3 раза в день до полного исчезновения симптомов. Использование изобретения уменьшает сроки эпителизации язвенно-некротических элементов слизистой оболочки рта. 2 пр.



(51) Int. Cl.  
**A61K 6/00** (2006.01)  
**A61K 36/73** (2006.01)  
**G01N 21/73** (2006.01)  
**A61P 39/00** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

*According to Art. 1366, par. 1 of the Part IV of the Civil Code of the Russian Federation, the patent holder shall be committed to conclude a contract on alienation of the patent under the terms, corresponding to common practice, with any citizen of the Russian Federation or Russian legal entity who first declared such a willingness and notified this to the patent holder and the Federal Executive Authority for Intellectual Property.*

(21)(22) Application: **2011138658/15, 20.09.2011**(24) Effective date for property rights:  
**20.09.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **20.09.2011**(45) Date of publication: **20.01.2013 Bull. 2**

Mail address:

**450077, g.Ufa-Tsentr, Lenina, 3,  
Bashgosmeduniversitet, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Sakhapova Guzel' Fanzjaevna (RU),  
Gerasimova Larisa Pavlovna (RU),  
Kabirova Miljausha Fauzievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Sakhapova Guzel' Fanzjaevna (RU)****(54) METHOD OF TREATING NECROTIC ULCERS OF ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA CONSIDERING FREE RADICAL OXIDATION IN ORAL FLUID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and aims at treating necrotic ulcers of oral mucosa in patients with multiple myeloma. Luminal-dependent chemiluminescence of oral fluid is conducted to determine fluorescence light sum and maximum flash. If the light sum value is within the range of 1.02 to 6.6 standard units, and the maximum flash value is 0.7 to 2.5 standard units, the toothpaste Lacalut fluor is used 2 times a day and solcoseryl

dental adhesive paste 4 times a day after meals and before bedtime to relieve symptoms completely. The light sum value 8.3 to 13.5 standard units and the maximum flash value 3.4 to 4.2 standard units, the toothpaste Colgate total propolis is used 2 times a day and the film preparation Oblecol three times a day to relieve symptoms completely.

EFFECT: use of the invention reduces a length of epithelisation of necrotic ulcers of oral mucosa.

2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и предназначено для лечения язвенно-некротических поражений слизистой оболочки рта (СОР) пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях полихимиотерапии.

5 В настоящее время нет четкого представления о способах лечения и профилактики язвенно-некротических поражений у онкогематологических больных, ввиду их атипичности проявления в условиях особой тяжести нозологии и цитостатической терапии. По данным медицинской документации и опроса пациентов с ММ средний срок эпителизации язвенно-некротических поражений СОР составляет 15-20 дней.

10 Проявления язвенно-некротических поражений СОР у больных с ММ в условиях полихимиотерапии приводит к необходимости поиска оптимальных методов лечения с учетом патогенетических механизмов развития этого заболевания. Изучение свободнорадикальных механизмов патогенеза язвенно-некротических элементов способствует разработке высокоэффективных методов коррекции

15 свободнорадикального окисления (СРО) при этом заболевании.

Достоверно доказана роль нарушения СРО в патогенезе многих стоматологических заболеваний, что обуславливает применение в их лечении лекарственных средств, влияющих на процессы образования свободных радикалов. Проведение коррекции

20 свободнорадикального статуса в полости рта в основном связано с лечением воспалительных заболеваний тканей пародонта. Однако изучение механизмов развития язвенно-некротических поражений СОР у больных ММ свидетельствуют о значительной роли в их возникновении нарушений энергозависимой стадии фагоцитоза, проявляющейся дисбалансом окислительно-антиокислительного равновесия.

По результатам некоторых клинических работ установлено, что степень нарушения окислительно-антиокислительного равновесия зависит от стадии заболевания, размеров опухоли (Кирсев Г.В., Баленков О.Ю., Шарипов Ф.К., Джураев М.Д. Зависимость перекисного окисления липидов при раке желудка от размеров опухоли // Клиническая лабораторная диагностика, 2004; Алясова А.В., Контрощикова К.Н., Бахов Б.Е., 2006)

30 и от активности химиотерапевтических программ (Богущ Т.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов - путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей / Т.А.Богущ // Вопр. онкологии. 1995. - №2. - С.52-53). Нарушения антиокислительного равновесия, в свою очередь, усиливают

35 цитотоксическое действие химиопрепаратов в отношении здоровых тканей, утяжеляя тем самым побочные эффекты терапии.

В последние годы все больше исследователей склоняются к необходимости использования антиокислителей одновременно с химиотерапией для повышения

40 эффективности лечения и снижения побочных действий цитостатиков (Вельшер З.Л. Применение медицинской пленки «Диплен» с галавитом и линкомицином для местного лечения стоматита, индуцированного полихимиотерапией онкологических заболеваний: Дис. канд. мед. наук. Москва, 2005. - 101 с.). Наиболее изучено применение таких антиокислителей, как токоферола ацетат, аскорбиновая кислота,

45 селен, β-каротин, витамина А и аевит, кудесан (Prasad K.N. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity / K.N.Prasad // Integr. Cancer Ther. - 2004. - Vol.3, №4. - P.310-322; Петрова Т.Г. Особенности развития хронического воспалительного процесса в ротовой полости при лимфопролиферативных заболеваниях: Дис. докт. мед. наук. Новосибирск, 2009. - 266 с.).

Известен способ лечения язвенно-некротических поражений слизистой оболочки полости рта, включающий обезболивание, антисептическую и кератолитическую

обработку, противовоспалительное и регенеративное воздействие, при этом противовоспалительное и регенеративное воздействие проводят в одну стадию путем аппликаций со взвесью аллофибробластов 3-5 раз в день по 5-10 мин, курсом 3-4 дня с последующим нанесением стабилизирующего препарата (заявка RU 2004134873, опубликована 10.05.2006 г.).

Прототипом изобретения является способ коррекции свободнорадикального окисления в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта, заключающийся в том, что в ротовой жидкости регистрируют уровень хемилюминесценции, показатели максимальной вспышки от 0,8 до 5 условных единиц и светосуммы от 1,5 до 25 условных единиц, оценивают как низкую активность свободно радикального окисления, а в комплекс лечения вводят прооксиданты, показатели максимальной вспышки от 6,55 до 25 и светосуммы от 26 до 45 условных единиц, оценивают как высокую активность свободнорадикального окисления и в комплекс лечения вводят антиоксиданты (патент RU 2140633, 1999 г.).

Задачей изобретения является разработка эффективного способа лечения язвенно-некротических поражений слизистой оболочки рта у больных с множественной миеломой.

Технический результат - уменьшение срока эпителизации язвенно-некротических элементов слизистой оболочки рта в 1,5-2 раза за счет адекватного лечения с учетом активности окислительных процессов в ротовой жидкости.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Хемилюминесценцию (ХЛ) ротовой жидкости проводят на приборе Хемилюминометр-003 (Межвузовская лаборатория технических систем медико-биологических исследований Башкирского государственного медицинского и Уфимского государственного авиационного технического университетов, Отраслевой регистр «Медицинская промышленность России и стран СНГ»).

Сбор слюны проводят утром натощак путем сплевывания в стерильную пробирку в течение 10 минут.

В измерительную кювету добавляют 2,0 мл рабочего раствора люминола (0,5 мл маточного раствора люминола ДМСО в 500 мл физиологического раствора) и 0,1 мл ротовой жидкости (РЖ). Кювету помещают в хемилюминометр и термостатируют при 37°C. Индуцированное свечение измеряют 5 минут. Процесс измерения ХЛ и обработка результатов осуществляется в автоматическом режиме с помощью специальной программы.

Изучают следующее показатели: S - светосумма свечения - площадь от изолинии до кривой хемилюминесценции;  $A_{max}$  - максимальная амплитуда свечения - от изолинии до самой высокой точки кривой. Все полученные данные выражают в условных относительных единицах по отношению к эталону свечения СФХМ-1, составившему  $5,1 \cdot 10^5$  квант/сек.

Больным с пониженными значениями показателей хемилюминесценции: S от 1,02 до 6,6 условных единиц,  $A_{max}$  от 0,7 до 2,5 условных единиц для коррекции СРО в полости рта используют профилактическую зубную пасту, стимулирующую генерацию радикалов активных форм кислорода - Lacalut fluor и солкосерил дентальную адгезивную пасту (СДАП), которая наряду с кератопластическим действием оказывает прооксидантное действие. СДАП наносят по стандартной методике на область поражений 4 раза в день после еды и перед сном, до полной эпителизации язвенно-некротических элементов.

Больным с повышенными значениями показателей хемилюминесценции: S от 8,3

до 13,5 условных единиц,  $A_{max}$  от 3,4 до 4,2 условных единиц используют зубную пасту с антиокислительной активностью - Colgate total propolis и пленочный препарат «Облекол» (на основе облепихового масла), стимулирующий репаративные процессы, ускоряющий процессы заживления и обладающий антиоксидантным и цитопротекторным действием. Пленку «Облекол» вырезают необходимого размера и погружают в 0,9% физиологический раствор. Перед нанесением пленки пораженную поверхность предварительно очищают от фибринозной пленки химотрипсином по стандартной методике. Сверху на пленку накладывают марлевый тампон. Пленку «Облекол» накладывают 3 раза в день до полной эпителизации язвенно-некротических элементов.

В доступной научно-медицинской и патентной литературе сведений об известности тождественного способа коррекции СРО в ротовой жидкости при лечении язвенно-некротических поражений СОР у пациентов с ММ не обнаружено. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «новизна».

Исследованиями авторов доказано, что применение способа сокращает сроки эпителизации язвенно-некротических поражений во рту за счет коррекции СРО в ротовой жидкости. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «изобретательский уровень».

Предлагаемым способом пролечено 24 пациента с множественной миеломой. Во всех случаях был достигнут указанный технический результат.

Пример 1. Пациент К., 52 года. Диагноз: Множественная миелома, III стадия. Диффузный остеопороз плоских костей. Плазмоцитома шеи. Химиотерапевтический стоматит.

Жалобы на боли при приеме пищи, при разговоре.

При осмотре элемент поражения находился на боковой поверхности языка размером 13 мм. Язва была округлой формы с нечеткими неровными краями, с чистой поверхностью, резко болезненной при пальпации, без признаков воспаления.

Пациент утром натошак сплевывал слюну в стерильную пробирку. В измерительную кювету добавили 2,0 мл рабочего раствора люминола (0,5 мл маточного раствора люминола ДМСО в 500 мл физиологического раствора) и 0,1 мл РЖ. Кювету поместили в хемилуциметр-003. Полученные данные: светосумма - 2,4 условных единиц, максимальная вспышка - 0,9 условных единиц, что свидетельствовало о низкой активности свободнорадикального окисления. В комплексе лечебных традиционных стоматологических мероприятий пациенту были назначены профилактическая зубная паста Lacalut fluor и солкосерил дентальная адгезивная паста. Зубная паста использовалась 2 раза в день, утром и вечером. Полоску пасты СДАП длиной около 0,5 см наносили тонким слоем на предварительно высушенный марлевым тампоном пораженный участок слизистой полости рта и слегка смачивали нанесенную пасту водой. Процедуру повторяли 4 раза в день после еды и перед сном. Лечение проводилось до исчезновения симптомов.

В этот же день отмечалось снижение болевого синдрома, на 2-е сутки отмечалось появление грануляций. Язва эпителизовалась на 6-е сутки. Показатели хемилуминесценции на 6-е сутки: светосумма - 5,3 условных единиц, максимальная вспышка - 1,4 условных единиц.

Пример 2. Пациент М., 57 лет. Диагноз: Множественная миелома, III стадия. Миеломная деструкция костей скелета. Миеломная нефропатия. Химиотерапевтический стоматит.

Жалобы на боли при приеме пищи и разговоре, невозможность ношения полного

съемного протеза.

При осмотре на слизистой оболочке правой щеки по линии смыкания зубов и на слизистой оболочке твердого неба определялись язвы округлой формы с четкими ровными краями, покрытыми фибринозной пленкой, покраснением и отечностью по периферии. Размеры язв 1,0 и 1,4 см. Пациент утром натошак собирал слюну в стерильную пробирку. В измерительную кювету добавили 2,0 мл рабочего раствора люминола (0,5 мл маточного раствора люминола ДМСО в 500 мл физиологического раствора) и 0,1 мл РЖ. Кювету поместили в хемилюминометр-003. Полученные данные: светосумма - 12,6 условных единиц, максимальная вспышка - 4,1 условных единиц, что свидетельствовало о высокой активности свободнорадикального окисления. В комплексе лечебных традиционных стоматологических мероприятий больному были назначены зубная паста Colgate total propolis и пленочный препарат «Облекол». Зубная паста использовалась 2 раза в день, утром и вечером. Пленку «Облекол» вырезали необходимого размера и погружали в 0,9% физиологический раствор. Перед нанесением пленки, пораженную поверхность предварительно очищали от фибринозной пленки химотрипсином по стандартной методике. Сверху на пленку накладывали марлевый тампон. Пленку «Облекол» накладывали 3 раза в день до полной эпителизации язвенно-некротических элементов.

Полное купирование болевого синдрома наступило на 2-й день. На 2-е сутки отмечалось снижение гиперемии. Полная эпителизация язвы была достигнута на 7-е сутки. Показатели хемилюминесценции на 7-е сутки составили: светосумма - 8,9 условных единиц, максимальная вспышка - 3,5 условных единиц.

Применение предлагаемого способа лечения язвенно-некротических поражений СОР пациентов с ММ с учетом свободно-радикального окисления в ротовой жидкости является адекватным патогенетическим способом лечения, позволяющим снизить сроки эпителизации язвенно-некротических элементов.

Предлагаемый способ легко воспроизводим и может быть использован как в стоматологических поликлиниках, так и в стационаре. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «промышленная применимость».

#### Формула изобретения

Способ лечения язвенно-некротических поражений слизистой оболочки у пациентов с множественной миеломой с учетом свободнорадикального окисления (СРО) в ротовой жидкости, включающий проведение люминолзависимой хемилюминесценции ротовой жидкости, определение значений максимальной вспышки и светосуммы свечения, проведение прооксидантной терапии при низкой активности СРО или антиоксидантной терапии при высокой активности СРО, отличающийся тем, что при значениях светосуммы от 1,02 до 6,6 условных единиц и максимальной вспышки от 0,7 до 2,5 условных единиц в качестве прооксидантной терапии используют зубную пасту Lacalut fluor и солкосерилдентальную адгезивную пасту, при значениях светосуммы от 8,3 до 13,5 условных единиц и максимальной вспышки от 3,4 до 4,2 условных единиц в качестве антиоксидантов используют зубную пасту Colgate total propolis и пленочный препарат «Облекол», причем лечение проводят до эпителизации язвенно-некротических элементов.