

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61N 5/06 (2006.01)

A61K 35/744 (2015.01)

A61K 36/534 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/49 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/06 (2023.08); A61K 35/744 (2023.08); A61K 36/534 (2023.08); A61K 36/28 (2023.08); A61K 36/49 (2023.08); A61P 1/02 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023116567, 23.06.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.06.2023Дата регистрации:
22.01.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.06.2023

(45) Опубликовано: 22.01.2024 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, пат. отд.,
Ахатов Искандер Шаукатович

(72) Автор(ы):

Кабирова Миляуша Фаузиевна (RU),
Минякина Гузель Фанисовна (RU),
Султаншина Алсу Рафиковна (RU),
Герасимова Лариса Павловна (RU),
Галиуллина Марина Владимировна (RU),
Хайбуллина Расима Рашитовна (RU),
Изосимов Артем Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2593580 C1, 10.08.2016. RU
2142267 C1, 10.12.1999. RU 2470654 C1,
27.12.2012. ЦАРЕВ В.Н. и др. ОЦЕНКА
ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РОСТ ПОПУЛЯЦИЙ
ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ CANDIDA,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА /
ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ
МИКОЛОГИИ, 2017, т.19, N 3, стр. 45-50.
GARCIA-CUESTA C. et al. Current treatment
of oral (см. прод.)

(54) Способ лечения кандидоза слизистой оболочки рта

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу лечения кандидоза слизистой оболочки рта. Для этого проводят хемилюминесценцию ротовой жидкости. При выявлении повышенного состояния свободно-радикального окисления проводят антиоксидантную терапию, включающую

использование ополаскивателя. В качестве ополаскивателя используют «REVIXAN», прополаскивают рот в течение 3 минут. Через 5 минут в полости рта размещают капю для фотодинамической терапии «Revixan Dental Led» и проводят воздействие световым излучением с длиной волны 660 нм и плотностью мощности

излучения 11 мВт/см² в течение 10-20 минут, курсом 5 процедур с интервалом 1 сутки. Перед сном, после чистки зубов вводят таблетки для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг по 1 таблетке

в сутки в течение 1 месяца. Изобретение обеспечивает удлинение срока ремиссии до 18 месяцев за счет воздействия на основные звенья патогенеза заболевания. 2 пр.

(56) (продолжение):

candidiasis: A literature review / J Clin Exp Dent., 2014; 6(5), pages e576-582.

RU 2812033 C1

RU 2812033 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61N 5/06 (2006.01)

A61K 35/744 (2015.01)

A61K 36/534 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/49 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61N 5/06 (2023.08); A61K 35/744 (2023.08); A61K 36/534 (2023.08); A61K 36/28 (2023.08); A61K 36/49 (2023.08); A61P 1/02 (2023.08)

(21)(22) Application: 2023116567, 23.06.2023

(24) Effective date for property rights:
23.06.2023

Registration date:
22.01.2024

Priority:

(22) Date of filing: 23.06.2023

(45) Date of publication: 22.01.2024 Bull. № 3

Mail address:

450077, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, pat. otd.,
Akhatov Iskander Shaukatovich

(72) Inventor(s):

Kabirova Miliausha Fauzievna (RU),
Miniakina Guzel Fanisovna (RU),
Sultanshina Alsu Rafikovna (RU),
Gerasimova Larisa Pavlovna (RU),
Galiullina Marina Vladimirovna (RU),
Khaibullina Rasima Rashitovna (RU),
Izosimov Artem Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «BASHKIRSKII
GOSUDARSTVENNYI MEDITSINSKII
UNIVERSITET» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)

(54) METHOD OF TREATING CANDIDIASIS OF ORAL MUCOSA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method of treating candidiasis of the oral mucosa. Chemiluminescence of the oral fluid is performed. If an increased state of free radical oxidation is detected, antioxidant therapy including the use of a rinse is carried out. REVIXAN is used as a rinse, the mouth is rinsed for 3 minutes. After 5 minutes, Revixan Dental Led tray for photodynamic therapy is placed in the oral cavity and the oral cavity is exposed to light radiation

with a wavelength of 660 nm and a radiation power density of 11 mW/cm² for 10–20 minutes, a course comprises 5 procedures with an interval of 1 day. Before going to bed, after brushing the teeth, Bactoblis lozenges are administered in the dose of 1,000 mg, 1 tablet per day for 1 month.

EFFECT: invention ensures an extension of the remission period to 18 months due to the impact on the main links in the pathogenesis of the disease.

1 cl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и предназначено для лечения кандидоза слизистой оболочки рта (СОР), позволяет нормализовать состояние слизистой оболочки рта, показатели свободнорадикального окисления и местного иммунитета ротовой жидкости.

Одной из актуальных проблем современной стоматологии является разработка новых и совершенствование имеющихся методов лечения кандидоза слизистой оболочки рта [Нейзберг Д.М., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Силина Э.С. Активная инфекция как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита// Пародонтология, 2022.- Т.27 №1.- С. 61-73; DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-61-73].

Кандидоз СОР имеет значительное многообразие клинических проявлений. При этом, достаточно часто выявляются латентные формы и кандиданосительство. Кандидоз относится к оппортунистической инфекции, что ставит перед исследователями задачу определения взаимосвязи грибов рода *Candida* с другими микроорганизмами, иммунитетом и предложения эффективного лечения. Распространенность кандидоза слизистой оболочки полости рта на сегодняшний день среди других стоматологических нозологий составляет 63%.

Причинами возникновения кандидоза, в частности кандидоза слизистой оболочки полости рта, являются широкое использование антибактериальных препаратов, гормонотерапии, экологическая нестабильность, снижение иммунной защиты, рост ВИЧ-инфекции и соматических заболеваний. При проведении лечебных мероприятий не всегда удается спрогнозировать его эффективность. И для того, чтобы адекватно оценить степень возможных осложнений и неудач, необходимо учитывать показатели гомеостаза полости рта.

Известен способ лечения пациентов с кандидозом СОР, который включает комплексное и местное лечение, при этом при комплексном лечении используют противомикотическое средство дифлюкан, а в качестве местного - нистатин, дополнительно используют при местном лечении гель на основе тизоля с нистатином в соотношении тизоль - 10 мг, нистатин - 500000ЕД в качестве аппликаций на очаг поражения 4-5 раз в сутки после еды курсом 7 дней, при необходимости повторяют. Способ повышает эффективность лечения орального кандидоза [патент U2142267, 1999]. Недостатками данного способа лечения пациентов с кандидозом слизистой оболочки рта являются частые обострения и длительность лечения.

Известен способ лечения кандидоза полости рта, вызванного приемом ингаляционных гормональных препаратов у больных бронхиальной астмой. Для этого после проведения стоматологического клинико-лабораторного исследования и установления диагноза кандидоз назначают 1% раствор противогрибкового средства производных имидазола для обработки полости рта 2-3 раза в день, препарат с активным веществом ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептид) 10 мг 1 раз в сутки за 30 минут до еды в течение 10 дней, и использование зубной пасты и ополаскивателя для полости рта Elmex [патент U 2506080, 2014].

Наиболее близким аналогом изобретения является способ лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта, обусловленных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в зависимости от состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости, заключающийся в том, что проводят люминолзависимую хемилюминесценцию ротовой жидкости, определяют значения максимальной вспышки и светосуммы свечения. При выявлении повышенного состояния свободно-радикального окисления ротовой жидкости проводят антиоксидантную терапию. Для этого выполняют поперечный электрофорез 0,25% раствора дезоксирибонуклеата натрия на слизистую десны при

силе тока 0,5-1 мА, меняют полярность, начиная с положительного полюса, в течение 8-10 минут, курсом 4 процедуры через день. Проводят также ротовые ванночки водного раствора 0,25% дезоксирибонуклеата натрия. Используют зубную пасту и ополаскиватель «Mexidol dent» в течение 8-12 дней. Срок ре0 миссии – 12 месяцев [патент U 2593580, 2016]. Недостатками прототипа являются трудоемкость способа и короткий срок ремиссии.

Задачей изобретения является разработка адекватного способа лечения кандидоза слизистой оболочки рта, позволяющего нормализовать показатели свободнорадикального окисления ротовой жидкости и микробиоты полости рта.

Технический результат при использовании изобретения – упрощение способа, удлинение срока ремиссии до 18 месяцев за счет воздействия на основные звенья патогенеза заболевания, выражающегося в улучшении клинической картины, нормализации микробного состава полости рта и стабилизации показателей свободнорадикального окисления ротовой жидкости.

Предлагаемый способ лечения кандидоза слизистой оболочки рта осуществляют следующим образом.

Проводят комплексное стоматологическое обследование, определяют клиническое состояние слизистой оболочки рта по методике ВОЗ, исследуют соскобы со слизистой языка, щек на обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida* с помощью бактериологического и микроскопического обследования. Состояние свободнорадикального окисления ротовой жидкости оценивают методом хемилюминесценции (ХЛ) на аппарате «Хемилюминомер-003» (Межвузовская лаборатория технических систем медико-биологических исследований Башкирского государственного медицинского и Уфимского государственного авиационного технического университетов. Аппарат имеет отраслевой регистр «Медицинская промышленность России и стран СНГ»). Прибор позволяет регистрировать сверхслабое свечение длиной волны 0,3 - 0,6 мкм; чувствительность составляет 104-107 фотон/с (Фархутдинов Р.Р., 2000).

Процесс измерения ХЛ и обработка результатов проводятся в автоматическом режиме с помощью специальной программы.

Изучают следующие показатели:

- спонтанное свечение (Сп) определяет скорость свободнорадикального окисления без внешнего вмешательства;

- максимальная амплитуда (Аmax) медленной вспышки и светосумма свечения (S)

прямо пропорциональны содержанию перекисных продуктов и характеризуют способность биологического материала подвергаться окислению;

- период индукции (π) характеризует антиокислительные свойства.

Затем проводят местное лечение кандидоза слизистой оболочки рта:

1. Обнаружение и ликвидация раздражителя, тщательная санация и гигиена полости рта при необходимости;

2. После чистки зубов прополаскивают рот ополаскивателем «EVIXAN» в течение 3 минут, остатки сплевывают, рот промывать водой не следует. Через 5 минут проводят светотерапевтический сеанс в течение 10-20 минут. Для этого в полости рта размещают капу для фотодинамической терапии «evixan Dental Led» и проводят воздействие световым излучением с длиной волны 660 нм и плотностью мощности излучения 11 мВт/см². Курс лечения 5 процедур с интервалом 1 сутки.

3. Вводят таблетки для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг по 1 таблетке в сутки до полного растворения таблетки, перед сном, после чистки зубов в течение 1 месяца.

Ополаскиватель для полости рта с фотосенсибилизатором «evixan» (ООО «Ареал», Россия, ТУ 3461-003-3719-2951-2021) в своем составе содержит: воду очищенную, сорбитол, гидролаты перечной мяты и полевой ромашки, танин (экстракт ореха каштан), комплекс -OXY-CE6-ACTIVE - фотосенсибилизатор хлоринового ряда в липосомальной форме, экстракт плодов индийского мыльного дерева, масло чайного дерева, пектин яблочный, сорбат калия. Оказывает противовоспалительный, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты, содействует увеличению оксигенации и микроциркуляции и запускает процесс регенерации тканей, безвреден, является полностью природным средством. Ополаскиватель с фотосенсибилизатором активируется светом 660 нм и предназначен для процедур фотодинамической терапии с капой EVIXAN® DENTAL LED. Объем 100 мл.

Капа «EVIXAN® DENTAL LED» (ТУ 3461-003-3719-2951-2021) в отличие от точечных источников света, оказывает влияние на всю слизистую оболочку рта, что позволяет проводить ФДТ и активировать фотосенсибилизатор «EVIXAN®» сразу во всех отделах полости рта, что значительно упрощает процедуру ФДТ для врача и пациента, а также позволяет запускать фотохимическую реакцию одновременно синим и красным светом на пиках поглощения фотосенсибилизатора.

- Индивидуальная - не нужно дезинфицировать.
- Питание от любого гаджета - смартфон (iPhone, Android, type-C), power-bank (USB)
- Таймер на 10 мин.
- Сделана из пищевого силикона, защищена от воды, легко моется.
- Удобный кейс для хранения и транспортировки.

Капа «EVIXAN® DENTAL LED» содержит 16 красных светодиодов (660 нм). Более мощный красный свет, который дает запуск фотохимической реакции в глубине слизистой оболочки. Используют капу после применения ополаскивателя «EVIXAN®».

Фармакологическая характеристика состава таблеток для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг.

Таблетки для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг (ГОСТ 316950-2012, ТР ТС 009/2011) содержат в своем составе пробиотические бактерии *Streptococcus salivarius*, которые являются представителями физиологической микрофлоры ротовой полости, носоглотки - первой линией естественной защиты организма от проникновения инфекций, формирующаяся у человека сразу после рождения. Таблетки для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг способствуют установлению и поддержанию функционального состояния микрофлоры ротовой полости (в т.ч. после окончания курса антибиотикотерапии); снижению риска заболеваемости острыми бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей; профилактике и снижению вероятности рецидивов бактериальных инфекций верхних дыхательных путей; облегчению симптомов секреторного среднего отита, бактериального тонзиллита и фарингита; поддержке организма в естественной защите от бактериальной инфекции. Пробиотические бактерии *Streptococcus salivarius K12* вырабатывают саливарицины A2 и B - местные лантибиотические вещества, которые способны подавлять болезнетворные бактерии, например *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*, являющиеся возбудителями бактериального тонзиллита, фарингита и среднего отита. В ротовой полости *Streptococcus salivarius K12* препятствуют прикреплению бактерий к слизистым и их инфицированию. *Streptococcus salivarius K12* способны устранить запах изо рта, вызванный продуктами метаболизма бактерий, находящихся в ротоглотке.

Предлагаемый способ иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Пример 1 Больной С., 42 года. Диагноз: В37.02 Хронический гиперпластический

кандидозный стоматит.

Жалобы

– жжение, боль, сухость, наличие элементов поражения, дискомфорт, галитоз;

Объективно:

- 5 - имеется слегка возвышающийся участок слизистой оболочки с четкими границами в виде бляшки, которая не отделяется от подлежащего эпителия (кандидозная лейкоплакия).

Показатели лабораторных методов исследования до лечения:

- 10 В мазках со слизистой оболочки рта выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida* в количестве 104-105 КОЕ/мл, показатели свободнорадикального окисления ротовой жидкости составили: максимальная вспышка - 6,46 условных единиц, светосумма - 46,84 условных единиц, период индукции — 12,6 мин., спонтанное свечение — 19,55 относительных единиц, что свидетельствовало о высокой активности свободнорадикального окисления.

- 15 Лечение осуществляли следующим образом:

- Проводили профессиональную гигиену полости рта, пациент прополаскивал рот ополаскивателем «EVIXAN» в течение 3 минут, затем с помощью капли для фотодинамической терапии «evixan Dental Led» проводили воздействие световым излучением с длиной волны 660 нм и плотностью мощности излучения 11 мВт/см² в течение 10 минут. Курс лечения 5 процедур с интервалом 1 сутки. В домашних условиях пациент применял таблетки для рассасывания 1000 мг «Бактоблис» по 1 таблетке в сутки до полного растворения таблетки, перед сном, после чистки зубов в течение 1 месяца.

Через 1 месяц после проведенного лечения пациент жалоб не предъявляет.

- 25 Объективно: слизистая оболочка полости рта и щек по линии смыкания зубов бледно-розового цвета без патологических изменений, умеренно увлажнена, блестящая, при люминесцентной диагностике отмечалось голубовато-синее свечение. Лабораторные показатели: данные состояния свободнорадикального окисления: максимальная вспышка - 1,74 условных единиц, светосумма - 22,56 условных единиц, спонтанное свечение — 5,4 относительных единиц, период индукции — 1,68 мин. В мазках со слизистой оболочки рта содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* составило 102-103 КОЕ/мл, КОЕ/тампон.

- Полученные данные свидетельствовали об антиоксидантном действии данной терапии с нормализацией показателей дрожжеподобных грибов рода *Candida* и стойкой клинической ремиссией. Достигнутый результат лечения сохранялся в течение 18 месяцев.

Пример 2. Больной А., 47 лет. Диагноз: В37.02 Хронический гиперпластический кандидозный стоматит.

- Жалобы на изменение цвета слизистой оболочки щек. Объективно: слизистая оболочка полости рта не изменена, на слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов в области воздействия элементов ортодонтического аппарата определяются гиперкератотические пятна белесовато-серого цвета с четкими краями, не снимающиеся при поскабливании, не выступающие над уровнем окружающих участков здоровой слизистой оболочки рта, безболезненные при пальпации, при проведении люминесцентной диагностики проявляется ярко-голубоватое свечение пораженных участков. Показатели лабораторных методов исследования до лечения: в мазках со слизистой оболочки щек выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida* в количестве 105-106 КОЕ/мл, показатели свободнорадикального окисления ротовой жидкости составили: максимальная вспышка - 7,25 условных единиц, светосумма - 51,42 условных

единиц, период индукции — 13,7 мин., спонтанное свечение — 20,43 относительных единиц.

Лечение осуществляли следующим образом: Проводили профессиональную гигиену полости рта, пациент прополаскивал рот ополаскивателем «EVIXAN» в течение 3 минут, затем с помощью капы для фотодинамической терапии «evixan Dental Led» проводили воздействие световым излучением с длиной волны 660 нм и плотностью мощности излучения 11 мВт/см² в течение 20 минут. Курс лечения 5 процедур с интервалом 1 сутки. В домашних условиях пациент применял таблетки для рассасывания 1000 мг «Бактоблис» по 1 таблетке в сутки до полного растворения таблетки, перед сном, после чистки зубов в течение 1 месяца.

Через 1 месяц после проведенного лечения пациент жалоб не предъявляет. Объективно: слизистая оболочка полости рта и щек по линии смыкания зубов бледно-розового цвета без патологических изменений, умеренно увлажнена, блестящая, при люминесцентной диагностике отмечалось голубовато-синее свечение. Лабораторные показатели: данные состояния свободнорадикального окисления: максимальная вспышка - 1,74 условных единиц, светосумма - 22,56 условных единиц, спонтанное свечение — 5,4 относительных единиц, период индукции — 1,68 мин. В мазках со слизистой оболочки рта содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* составило 102-103 КОЕ/мл, КОЕ/тампон.

Полученные данные свидетельствовали об антиоксидантном действии данной терапии с нормализацией показателей дрожжеподобных грибов рода *Candida* и стойкой клинической ремиссией. Достигнутый результат лечения сохранялся в течение 18 месяцев.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить эффективность местного лечения кандидоза слизистой оболочки рта у пациентов, удлинить ремиссию за счет комплексного воздействия на все звенья патогенеза данного заболевания. Достоинством предлагаемого способа местного лечения кандидоза слизистой оболочки рта является воспроизводимость при высокой степени значимости и достоверности полученных результатов.

(57) Формула изобретения

Способ лечения кандидоза слизистой оболочки рта, включающий проведение хемилюминесценции ротовой жидкости, при выявлении повышенного состояния свободно-радикального окисления проведение антиоксидантной терапии, включающей использование ополаскивателя, отличающийся тем, что в качестве ополаскивателя используют «REVIXAN», прополаскивают рот в течение 3 минут, через 5 минут в полости рта размещают капу для фотодинамической терапии «Revixan Dental Led» и проводят воздействие световым излучением с длиной волны 660 нм и плотностью мощности излучения 11 мВт/см² в течение 10-20 минут, курсом 5 процедур с интервалом 1 сутки, перед сном, после чистки зубов вводят таблетки для рассасывания «Бактоблис» 1000 мг по 1 таблетке в сутки в течение 1 месяца.