



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/492 (2024.08); G01N 33/52 (2024.08); G01N 2800/20 (2024.08); G01N 2800/52 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2024108969, 04.04.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.04.2024

Дата регистрации:
07.10.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.04.2024

(45) Опубликовано: 07.10.2024 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, ФГБОУ ВО
"БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
Министерства здравоохранения РФ, Кабирова
Миляуша Фаузиевна

(72) Автор(ы):

Мустафина Гульгена Раисовна (RU),
Хисматуллина Зарема Римовна (RU),
Корешкова Ксения Михайловна (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: WO 2011073321 A1, 23.06.2011.
ERDOGAN H.K. et al. Advanced oxidation
protein products and serum total oxidant/
antioxidant status levels in rosacea. Postepy
Dermatol Alergol. 2018, 35(3), p.304-308.
СВЕЧНИКОВА Е.В. и др. Оценка
эффективности наружной терапии розацеа:
сравнение 1% крема, содержащего ивермектин,
с кремом, содержащим 0,75% (см. прод.)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАПУЛО-ПУСТУЛЁЗНОГО ПОДТИПА РОЗАЦЕА С ПОМОЩЬЮ ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И ОБЩЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ СЫВОРОТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии и клинической лабораторной диагностике, и может быть использовано для оценки эффективности лечения папуло-пустулёзного подтипа розацеа. Проводят забор венозной крови больных и исследование уровня показателей элементов антиоксидантной системы в динамике. В качестве показателей определяют: общую антиоксидантную активность сыворотки до начала лечения (ОАА¹), общую антиоксидантную активность на 30-й день лечения (ОАА²), общую окислительную

способность сыворотки до начала лечения (ООС¹) и общую окислительную способность на 30-й день лечения (ООС²). Рассчитывают соотношения ОАА¹/ООС¹ и ОАА²/ООС². Рассчитывают разницу между соотношениями ОАА²/ООС² и ОАА¹/ООС¹. При разнице, равной 0,5 и более, лечение оценивают, как эффективное. При разнице менее 0,5 – как неэффективное. Способ обеспечивает возможность снижения трудоемкости; повышения точности оценки эффективности лечения, ранней коррекции

проводимой терапии в случае неэффективной
оценки лечения за счет исследования комплексных

параметров антиоксидантной и окислительной
систем. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

метронидазола. Клиническая дерматология и венерология. 2018, 17(2), стр.57-61. ДРОЖДИНА М.Б. и др. Фенотипический подход к терапии розацеа. Тактика ведения одного пациента. Вестник дерматологии и венерологии. 2023, 99(3), стр.69-78. ДЕНИСЕНКО О.И. и др. Комплексное лечение больных розацеа с учетом показателей медиаторов воспаления и состояния прооксидантноантиоксидантного гомеостаза. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2019, 3-4, стр.26-37. ЖЕЛТЫШЕВА А.С. и др. Перекисное окисление липидов у больных акне и влияние комплексного лечения на его показатели. Вестник новых медицинских технологий. 2011, 18(2), стр.425-426. YESILIRMAK N. et al. Evaluation of ocular and systemic oxidative stress markers in ocular rosacea patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2023, 64(13):22.

R U 2 8 2 8 1 5 9 C 1

R U 2 8 2 8 1 5 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/492 (2024.08); *G01N 33/52* (2024.08); *G01N 2800/20* (2024.08); *G01N 2800/52* (2024.08)(21)(22) Application: **2024108969, 04.04.2024**(24) Effective date for property rights:
04.04.2024Registration date:
07.10.2024

Priority:

(22) Date of filing: **04.04.2024**(45) Date of publication: **07.10.2024** Bull. № 28

Mail address:

450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3, FGBOU VO
"BASHKIRSKIY GOSUDARSTVENNYI
MEDITSINSKIY UNIVERSITET" Ministerstva
zdravookhraneniya RF, Kabirova Milyausha
Fauzievna

(72) Inventor(s):

**Mustafina Gulgena Raisovna (RU),
Khismatullina Zarema Rimovna (RU),
Koreshkova Kseniia Mikhailovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «BASHKIRSKIY
GOSUDARSTVENNYI MEDITSINSKIY
UNIVERSITET» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR ASSESSING EFFECTIVENESS OF TREATING PAPULOPUSTULAR ROSACEA USING
TOTAL ANTIOXIDANT ACTIVITY AND TOTAL OXIDATIVE CAPACITY OF SERUM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to dermatology and clinical laboratory diagnostics, and can be used for evaluation of clinical effectiveness in papulopustular rosacea subtype. Venous blood of the patients is sampled and the level of antioxidant system elements is analysed in dynamics. As indicators are defined: total antioxidant activity of serum before treatment (TAA^1), total antioxidant activity on 30th day of treatment (TAA^2), total oxidative capacity of serum before treatment (TOC^1) and total oxidative capacity on 30th day of treatment (TOC^2). Calculating the ratio

of TAA^1/TOC^1 and TAA^2/TOC^2 . Difference between ratios TAA^2/TOC^2 and TAA^1/TOC^1 is calculated. If difference is 0.5 and more, the treatment is considered to be effective. If the difference is less than 0.5, it is considered to be ineffective.

EFFECT: method enables to reduce labour intensity; improving the accuracy of evaluating the effectiveness of treatment, early correction of the therapy in case of ineffective evaluation of the treatment by examining the complex parameters of the antioxidant and oxidative systems.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к дерматологии и клинической лабораторной диагностике, и может быть использовано для оценки эффективности лечения больных папуло-пустулезной формой розацеа.

Папуло-пустулезный подтип розацеа - распространенная форма хронического воспалительного заболевания, характеризующаяся ангионеврозом с эритемой кожи лица в сочетании с папуло-пустулезными элементами. Сочетание таких факторов риска, как наследственная ангиопатия, заболевания желудочно-кишечного тракта, неблагоприятный климат, психовегетативные расстройства, некоторые продукты питания, задействованных в патогенезе розацеа, находят свое отражение в проявлениях оксидативного стресса в виде патологического ангиогенеза преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва. Ввиду большого количества факторов риска контроль течения и рациональная терапия больных данной группы затруднены. Даже при правильно назначенном лечении розацеа значительно влияет на качество жизни пациентов, затрагивая физическую, эмоциональную и социальную сферы жизни.

В клинической практике определение эффективности лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа основано на визуальной оценке состояния кожи в виде подсчета численности папуло-пустулезных элементов, которых должно стать меньшим по сравнению с аналогичным показателем до лечения [Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. - Москва, 2017].

Недостатком данного способа является субъективность оценки данного клинического параметра, который не отражает состояние провоспалительных и противовоспалительных маркеров розацеа. Кроме того, требует много времени для ручного подсчета патологических элементов на всех пораженных участках кожи [Клинические Рекомендации, 2017].

Розацеа имеет мультифакториальную природу и сложный патогенез, в котором основную роль играет воспаление дермы и сосудистого русла под действием множества факторов, в т.ч. ультрафиолетового излучения, являющегося ключевым в развитии окислительного повреждения клеток. Таким образом, оксидативный стресс в виде повышения активности прооксидантов (супер-оксида, перекиси водорода и т.д.), и снижения активности антиоксидантов составляет основу ангиоматоза и папуло-пустулезного воспаления при розацеа.

Антиоксидантная система (АОС) контролирует уровень свободных радикалов в организме человека. В настоящее время выделено множество элементов АОС, среди которых есть ферменты (каталаза, глутатионпероксидаза и др.) и неферменты (церуллоплазмин, витамин Е и т.д.) [Бабенкова И.В., Буравлев Е.А., Буравлева К.В., Теселкин Ю.О. Определение антиоксидантной активности плазмы крови в экспериментальных и клинических исследованиях. Евразийский Союз Ученых, 2015]. При этом было показано, что их концентрация в сыворотке прямо коррелирует с эффективностью лечения [Карбышев М.С., Абдуллаев Ш.П. Биохимия оксидативного стресса. Учебно-методическое пособие //Москва: Издательство ХХ. - 2018; Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов //В сб.: Григорьев А.И., Владимиров Ю.А., редакторы. Фундаментальные науки-медицине. Биофиз. мед. технол. М.: МАКС Пресс.- 2015. - Т. 1. - С. 38-71]. В связи с чем количественный анализ элементов антиоксидантной системы в динамике является важным аспектом контроля эффективности лечения данного дерматоза.

Известен способ коррекции антиоксидантного статуса при лечении больных

эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной формами розацеа легкой и средней степени тяжести на основе применения препарата цитофлавина параллельно основному курсу лечения [RU 2741988, 01.02.2021]. В известном способе в динамике исследуют содержание продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей

5 липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и основных компонентов АОС (церулоплазмина, витамина Е, каталазы) в плазме крови пациентов. Забор венозной крови проводят до лечения и на 22-й день терапии. Данное техническое решение как наиболее близкое взято нами за прототип.

Недостатком данного способа является: отсутствие объективной оценки

10 эффективности лечения на основе математических методов анализа; об эффективности лечения судят на основании изменения уровня количественного содержания отдельных элементов АОС в динамике; трудоемкость и сложность для практического применения из-за необходимости определения большого количества показателей элементов АОС; относительно ранняя оценка состояния пациентов, где забор крови проводится на 22-й

15 день, не может способствовать адекватно определять эффективность лечения, так как папулезные и сосудистые изменения могут требовать большего времени на инволюцию; негативное влияние цитофлавина на биодоступность некоторых антибиотиков, применяющихся в лечении розацеа, может отразиться на результатах проведенной терапии.

20 Задачей изобретения является разработка способа оценки эффективности проводимой терапии папуло-пустулезного подтипа розацеа на основе исследования комплексных параметров антиоксидантной и окислительной систем.

Технический результат при использовании изобретения - снижение трудоемкости; повышение точности оценки эффективности лечения, возможность ранней коррекции

25 проводимой терапии в случае неэффективной оценки лечения.

Способ оценки эффективности лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа состоит в следующем. У больных папуло-пустулезным подтипом розацеа на фоне наружной монотерапии (азелаиновая кислота, гель 15%, или метронидазол (гель 1,0%), или бензоила пероксид в комбинации с клиндамицином (гель 0,05+0,01/г) 1-2 раза в сутки)

30 в день поступления и на 30-й день лечения проводят забор венозной крови, в которой определяют: общую антиоксидантную активность сыворотки до начала лечения (OAA^1) и общую антиоксидантную активность на 30-й день лечения (OAA^2), общую окислительную способность сыворотки до начала лечения (OOC^1) и общую

35 окислительную способность на 30-й день лечения (OOC). Далее рассчитывают соотношения: до начала лечения - OAA^1/OOC^1 и на 30-й день лечения - OAA^2/OOC^2 .

После чего рассчитывают разницу между соотношениями OAA^2/OOC^2 и OAA^1/OOC^1 . При разнице, равной 0,5 и более, лечение оценивают как эффективное, при разнице

40 менее 0,5 - как неэффективное и больному назначают дополнительное лечение.

Забор венозной крови проводят утром натощак, перед которым всеми пациентами соблюдается отказ от пищи не менее 8 часов. После забора крови отделяется сыворотка для анализа. Системные антибиотики в терапии не применялись, т.к. их использование может значительно влиять на результаты исследования. Метод определения ОАА: 2,2'-

45 азидо-ди-3-этилбензтиазолин сульфонат инкубируют с пероксидазой и перекисью водорода до образования радикала. Антиоксиданты, содержащиеся в тестируемом образце, подавляют развитие окраски пропорционально их концентрации. ООС определяют с помощью энзиматического теста на анализаторе ИФА-ридер Униплан (Пикон, Россия). Количественную оценку ОАА и ООС выражают в ммоль/л. Для

статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS версии 21.

Преимуществом заявляемого способа является анализ комплексных показателей, таких, как общая антиоксидантная активность и общая окислительная способность сыворотки крови вместо определения количественного уровня отдельных элементов антиоксидантной и окислительной систем. Определение ОАА и ООА в сыворотки крови пациентов до и на 30-й день лечения позволяет оценивать эти параметры в динамике, что увеличивает точность оценки и своевременно позволяет судить об эффективности проводимой терапии. В случае неэффективного лечения на ранних сроках в индивидуальном порядке вносить коррективы в терапию и предупредить у больного развитие осложнения типа фиматозного подтипа розацеа. Кроме того, нами было отмечено, что при эффективном лечении происходит повышение уровня показателей антиоксидантной защиты организма.

Предлагаемым способом была проведена оценка эффективности проводимого лечения у 45 больных, где у 35 пациентов терапия была признана эффективной и у 10 пациентов - неэффективной. В ходе проведенной работы ретроспективный анализ результатов обследования больных папуло-пустулезным подтипом розацеа на 30-й день лечения у пациентов без положительной динамики было зафиксировано повышение разницы между 2 и 1 коэффициентами менее на 0,5 ($n=10$), а у пациентов с положительной динамикой - на 0,5 и более ($n=35$). Различия считались статистически значимыми при уровне критерия p менее 0,05 (Таблица).

Таблица

**Показатели общей антиоксидантной активности и
общей окислительной способности сыворотки больных
папуло-пустулёзным подтипом розацеа до и на 30-ый день терапии
и оценка эффективности лечения**

Группы	1 группа	2 группа
--------	----------	----------

обследуемых	(n=35)		(n =10)	
Отбор проб	1 день	30 день	1 день	30 день
ОАА (ммоль/л), M±m	1,77±0,12	2,78±0,3	1,8±0,2	2,31±0,29
ООС (ммоль/л), M±m	3,32±0,4	2,54±0,2	3,23±0,21	2,8±0,3
Соотношение ОАА ¹ /ООС ¹	0,53	—	0,55	—
Соотношение ОАА ² /ООС ²	—	1,09	—	0,82
Разница между соотношениями ОАА ² /ООС ² и ОАА ¹ /ООС ¹	0,56		0,27	
Оценка лечения	Эффективное		Неэффективное	

Примечание: ОАА – общая антиоксидантная активность, ООС – общая окислительная способность, М – среднее, m – средняя ошибка, ммоль/л – миллимоль на литр, критерий p менее 0,05 – различия статистически значимы

1 группа – пациенты с эффективной терапией,

2 группа – пациенты с неэффективной терапией.

Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1.

Больная №1, 40 лет, диагноз - розацеа, папуло-пустулезный подтип, средняя степень тяжести. Давность заболевания - 7 лет, рецидивы в холодное и ветреное время года, во время рецидивов проходила курсы амбулаторного лечения (диета, солнцезащитные средства, метронидазол (гель 1,0%), бензоила пероксид в комбинации с клиндамицином (гель 0,05+0,01/г). При поступлении был произведен забор венозной крови для определения ОАА¹ и ООС¹, которые составили 1,35 и 3,22 ммоль/л, соответственно.

Рассчитали соотношение до начала лечения: ОАА¹/ООС¹=0,41.

На фоне терапии на 30 день лечения содержание ОАА² составило 2,81 ммоль/л, ООС² - 2,55 ммоль/л и соотношение ОАА²/ООС²=1,10. Разница между ОАА²/ООС² и ОАА¹/ООС¹ составила 1,10-0,41=0,69. Следовательно, проводимое лечение явилось эффективным, что соответствовало клиническому улучшению в виде отсутствия «приливов», уменьшения выраженности эритемы, утолщения и уменьшения количества папул и пустул, отсутствия появления новых высыпаний. К моменту прекращения наблюдения у пациентки оставались единичные папулезные элементы без субъективных ощущений. Следующее обострение состоялось только через 8 месяцев.

Пример 2.

Больная №2, 35 лет, диагноз - розацеа, папуло-пустулезный подтип, средняя степень тяжести. Давность заболевания - 5 лет, рецидивы связывает с повышенной инсоляцией и нарушениями в диете, во время последнего рецидива проходит амбулаторное лечение

(диета, солнцезащитные средства, азелаиновая кислота (гель 15,0%). При поступлении был произведен забор венозной крови для определения OAA^1 и OOC^1 , которые составили 1,6 и 3,13 ммоль/л, соответственно. Рассчитали соотношение до начала

лечения: $OAA^1/OOC^1=0,51$.

На фоне терапии на 30 день лечения содержание OAA^2 составило 2,06 ммоль/л, OOC^2 - 2,78 ммоль/л и соотношение $OAA^2/OOC^2=0,74$. Разница между OAA^2/OOC^2 и OAA^1/OOC^1 составила $0,74-0,51=0,23$. Следовательно, проводимое лечение явилось неэффективным, что соответствовало отсутствию выраженного клинического улучшения в виде сохранения эритемы кожи лица, уплощении и некотором уменьшении количества папул и пустул, сопровождающемся при этом появлением новых высыпаний. Схема лечения была изменена с азелаиновой кислоты (гель 15,0%) на комбинацию бензоила пероксида с клиндамицином (комбинированный гель 0,05+0,01/г). Наблюдение

продолжалось еще 3 недели до стойкого клинического улучшения. На фоне дополнительной терапии, где соотношение $OAA^2/OOC^2=0,74$ на начало второго курса лечения, содержание OAA^3 составило 2,9 ммоль/л, OOC^3 - 2,31 ммоль/л, соотношение $OAA^3/OOC^3=1,25$, разница между OAA^3/OOC^3 и OAA^2/OOC^2 составила $1,25-0,74=0,51$. Вследствие чего, терапия была признана эффективной, что соответствовало клиническому улучшению состояния пациентки. Следующее обострение состоялось через 2 месяца.

Пример 3.

Больная №3, 37 лет, диагноз - розацеа, папуло-пустулезный подтип, средняя степень тяжести. Давность заболевания - 12 лет, рецидивы связывает с нарушениями в диете и употреблением кофе и алкоголя, во время последнего рецидива проходит амбулаторное лечение (диета, солнцезащитные средства, метронидазол (гель 1,0%) в комбинации с азелаиновой кислотой (гель 15,0%). При поступлении был произведен забор венозной крови для определения OAA^1 и OOC^1 , которые составили 1,72 и 2,99 ммоль/л, соответственно. Рассчитали соотношение до начала лечения: $OAA^1/OOC^1=0,57$.

На фоне терапии содержание OAA^2 составило 2,65 ммоль/л, OOC^2 - 1,83 ммоль/л и соотношение на 30 день лечения: $OAA^2/OOC^2=1,44$. Разница между OAA^2/OOC^2 и OAA^1/OOC^1 составила $1,44-0,57=0,87$. Следовательно, проводимое лечение явилось эффективным, что соответствовало выраженному клиническому улучшению в виде значительного уменьшения эритемы кожи лица, значительном уменьшении количества папуло-пустул, отсутствии появления новых высыпаний. После прекращения наблюдения пациентка получала поддерживающую терапию метронидазолом (гель 0,75%) 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. Следующее обострение состоялось через 12 месяцев.

Таким образом, использование данного способа оценки повышает качество оказываемого лечения при папуло-пустулезном подтипе розацеа, поскольку позволяет выявлять эффективность или недостаточную эффективность проводимой терапии и проводить своевременную коррекцию лечения.

(57) Формула изобретения

Способ оценки эффективности лечения папуло-пустулёзного подтипа розацеа, включающий забор венозной крови больных и исследование уровня показателей

элементов антиоксидантной системы в динамике, отличающийся тем, что в качестве показателей определяют: общую антиоксидантную активность сыворотки до начала лечения (OAA^1), общую антиоксидантную активность на 30-й день лечения (OAA^2),
5 общую окислительную способность сыворотки до начала лечения (OOC^1) и общую окислительную способность на 30-й день лечения (OOC^2), рассчитывают соотношения OAA^1/OOC^1 и OAA^2/OOC^2 , после чего рассчитывают разницу между соотношениями OAA^2/OOC^2 и OAA^1/OOC^1 , и при разнице, равной 0,5 и более, лечение оценивают как
10 эффективное, при разнице менее 0,5 – как неэффективное.

15

20

25

30

35

40

45