



УКРАЇНА

(19) UA (11) 5398 (13) U

(51) 7 A61K35/39, G01N33/74, A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальністю
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ СУПРОВІДНИМ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ

1

2

(21) 20040503426

(22) 06 05 2004

(24) 15 03 2005

(46) 15 03 2005, Бюл. № 3, 2005 р.

(72) Хухліна Оксана Святославівна

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКА-
ДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УК-
РАЇНИ

(57) Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у
хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним

неалкогольним стеатогепатозом шляхом призна-
чення базисного лікування із включенням донато-
ра оксиду азоту, який відрізняється тим, що як
донатор оксиду азоту призначається лікарський
препарат глутарин парентерально по 50мл 4%
розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину
натрію хлориду протягом 5 діб та у подальшому
ентерально по 500мг 2 рази на добу протягом 30
днів

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини і може бути використаний в ендокринології,
гастроентерології, кардіології, терапії та інших га-
лузях клінічної медицини для лікування ендотелі-
альної дисфункції при цукровому діабеті 2 типу,
перебіг якого супроводжує неалкогольний стеато-
гепатоз

Факторами, що сприяють розвитку ендотелі-
альної дисфункції та прогресуванню судинних роз-
ладів (мікро- та макроангіопатій) у хворих на цук-
ровий діабет 2 типу є постпрандіальна
гіперглікемія, дисліпідемія, гіперліпідемія, триглі-
церолемія, гіперхолестеролемія, периферійна ін-
сулінорезистентність, які є факторами ризику роз-
витку атеросклерозу

Доведено, що одним з патогенетичних механі-
змів розвитку стеатогепатозу у хворих на цукровий
діабет 2 типу є прогресування ендотеліальної ди-
сфункції, що, в свою чергу, призводить до розвитку
гіпоксії гепатоцитів, порушення процесів метаболі-
зму, активації елементів позаклітинного матриксу,
інфільтрації цитоплазми гепатоцитів тригліцери-
дами та прогресування печінково-клітинної недо-
статності

Відомий спосіб лікування ендотеліальної ди-
сфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із су-
проводною ішемічною хворобою серця [Feilisch M,
Brands F, Keim M. Human endothelial cells bioacti-

bioactivate organic nitrates to nitric oxide. Implications
for the reinforcement of endothelial defence
mechanisms // Eur J Clin Invest - 1995 - Vol 25 -
P 737-745] Суть способу полягає в тому, що для
лікування ендотеліальної дисфункції шляхом сти-
муляції синтезу ендотеліального релаксуючого
фактора (оксиду азоту), і, досягнення, таким чином
судинноділятуючої дії, було використано органічні
нітрати

Основним недоліком використання цього спо-
собу у хворих на цукровий діабет із супутнім ура-
женням печінки є ряд побічних явищ, притаманних
нітратам: головний біль, запаморочення, загальна
слабкість, артеріальна гіпотензія, тахікардія, від-
чуття печії чи сухість у ротовій порожнині, нудота,
які часто мають місце у цих хворих під час деком-
пенсації вуглеводного обміну. Водночас, тривале
призначення нітратів призводить до підвищеного
метгемоглобінутворення у крові, що посилює стан
гіпоксії та тканинної гіпоксії у організмі хворих,
сприяє посиленню вільнорадикального ушко-
дження клітинних мембран, прискоренню апопто-
зу, розвитку цитолітичного синдрому, гемолізу.
Таким чином, зазначені препарати можуть сприяти
прогресуванню стеатогепатозу у стеатогепатит та
розвитку печінково-клітинної недостатності

Найбільш близьким за технічною суттю є спо-
сіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих

(13) U

(11) 5398

(19) UA

на цукровий діабет 2 типу [Delles C, Schneider M P, Oelimer S, Fleischmann E H, Smieder R E L-Arginin-induced vasodilatation in hypertensive patients with type 2 Diabetes // Diabetes Care -2003 - Vol 26, №6 - P 1836-1840] шляхом використання базисного лікування із включенням у комплекс лікування донатора оксиду азоту. В якості донатора оксиду азоту використовується L-аргінін гідрохлориду (Erlangen, Німеччина), який призначається парентерально (6% розчин для внутрішньовенного введення із розрахунку 100мг/кг маси тіла впродовж 30 хвилин, на протязі 3-5 днів), після чого рекомендується збагачене аргініном лікувальне харчування.

Недоліки прототипа полягають у тому, що використання даного препарату в Україні на сьогоднішній день неможливе, оскільки він не зареєстрований у фармакологічному комітеті України, що не дає дозволу на його широке застосування. Поряд із цим, рекомендований спосіб використання зазначеної форми L-аргінину гідрохлориду без розчинника важко переноситься хворими, оскільки має низку побічних ефектів: можливі нудота, блювання, інтенсивний головний біль, відчуття оніміння та подразнення у місці введення. Короткочасне (5 днів) призначення L-аргінину гідрохлориду має тимчасовий ефект і не призводить до повного відновлення NO-синтезуючої функції ендотелію у хворих на цукровий діабет. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається у такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів лікування ендотеліальної дисфункції обумовлене тим, що до останнього часу, при лікуванні стеатогепатозу у хворих на цукровий діабет 2 типу не приділялось належної уваги ступеню мікросудинних розладів, між тим зростання ступеня гіпоксичних, ішемічних та дистрофічних змін у печінці при стеатогепатозі частіше виникає за умов важкого ураження та порушення функцій ендотелію, що обумовлює декомпенсацію процесу.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом шляхом диференційованого використання донатора оксиду азоту - глутаргину (L-аргінину-L-глутамату) для стимуляції синтезу ендотеліорелаксуючого фактора у печінці та усунення мікросудинних розладів при цукровому діабеті.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом шляхом призначення базисного лікування із включенням донатору оксиду азоту, згідно до винаходу, в якості донатору оксиду азоту призначається лікарський препарат глутаргін парентерально по 50мл 4% розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 5 діб та у подальшому ентерально по 500мг 2 рази на добу протягом 30 днів.

Спільними ознаками прототипу та корисної

моделі, що заявляється, є використання для лікування комплексу базисного лікування із включенням препарату який є донатором оксиду азоту. Відмінність корисної моделі від прототипу полягає у тому, що в якості препарату донатору оксиду азоту використовується не аргінін а глутаргін.

Таким чином, створений спосіб лікування ендотеліальної дисфункції, в якому використовується вітчизняний гепатопротектор глутаргін (ФК „Здоров'я”, м Харків) із антиоксидантними, дезінтоксикаційними властивостями, який дозволяє не лише зменшити ступінь дисліпідемії, гіпертригліцеролемії, гіперхолестеролемії та стеатозу печінки, але й загальмувати розвиток діабетичної мікроангіопатії та прогресування ендотеліальної дисфункції. Особливість нашої роботи полягає в тому, що за 5 днів вживання ін'єкційної форми L-аргінину чи препарату, що його містить - глутаргину, можна досягти лише тимчасового підсилення синтезу оксиду азоту та короткочасного вазодилатуючого ефекту. Реалізація мети лікування, а саме - досягнення стабільного відновлення NO-синтезуючих, антитромботичних, фібринолітичних властивостей ендотелію, можливе лише при тривалому (впродовж 1-го місяця) призначенні глутаргину.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок використання препарату з вираженою антиоксидантною, антигіпоксичною, вазодилатуючою, протиішемичною дією - глутаргину.

Теоретичне підґрунтя для використання способу Глутаргін - це сіль двох амінокислот глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який володіє вазодилатуючим, протиішемичним, антигіпоксантичним ефектами. Глутамінова кислота володіє протигіпоксантичними, протіоксидантними, енергетичними властивостями. Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу оксиду азоту, дефіциту вазоконстрикторних субстанцій, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами ризику розвитку ішемічних та дистрофічних змін у гепатоцитах, трофічних розладів у багатьох органах та системах, стимуляція синтезу оксиду азоту та покращення мікроциркуляції під впливом глутаргину сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у інших тканинах організму.

Визначення термінів

Стеатогепатоз - це дифузний процес у печінці, який характеризується патологічним накопиченням нейтрального жиру у печінковій тканині більше 5% її маси переважно за рахунок тригліцеролів, фіброзом та дистрофією гепатоцитів при збереженні архітектури печінки.

Цукровий діабет 2 типу - це хронічне ендокринно-метаболічне захворювання, зумовлене відносною інсуліновою недостатністю, яке характеризується розладами вуглеводного (гіперглікемія, глюкозурія), ліпідного (гіпер- та дисліпідемія) обміну, ураженням судин, нервів, внутрішніх органів та тканин.

Ендотеліальна дисфункція - порушення властивості ендотелію синтезувати оксид азоту, що



УКРАЇНА

(19) UA (11) 5399 (13) U

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

1

2

(21) 20040503431

(22) 06.05.2004

(24) 15.03.2005

(46) 15.03.2005, Бюл. №3, 2005р.

(72) Марченко Леонід Олександрович, Балакін
Олександр Костянтинович, Марченко Олександр
Леонідович(73) Марченко Леонід Олександрович, Балакін
Олександр Костянтинович, Марченко Олександр
Леонідович(57) Спосіб комплексного лікування хронічного
вірусного гепатиту, що включає використання гі-
пербаричної оксигенації на фоні патогенетичної
терапії, який відрізняється тим, що додатково
призначають низькоінтенсивне лазерне випромі-
нення та Су-Джок терапію.

Запропонована корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до фізіотерапії.

Відомі способи медикаментозного комплексного лікування хронічних вірусних гепатитів з застосуванням препарату рекомбінантного α -2в-інтерферону (лаферону) в комбінації з препаратами фірми HoeL: Енгістол, Хепель, Ехіноцея композитум [Коліуш О.І., Аршинов П.С. Спосіб лікування хронічного гепатиту С. //Промислова власність, 2001. - №9 частина 1. - 42527А.- 7 А61К38/21 - 4.33], спосіб лікування з введенням у воротну вену печінки фетальних гепатоцитів при концентрації $5 \cdot 10^5$ кл/мл. [Зубов О.Д., Сенченко О.В. Спосіб лікування вірусного гепатиту. //Промислова власність, 2002. - №11. - книга 1.- 51575А. - 7 А61К35/407.- 4.59]. Також відомий спосіб лікування хронічного гепатиту з використанням магнітотерапевтичного пристрою [Малашенок В.В., Малашенок Л.О., Пестріков А.Б. Спосіб лікування хронічного гепатиту, цирозу печінки і гострого панкреатиту і магнітотерапевтичний пристрій. //Промислова власність, 2001. - №9.- частина 1.- 2000042148. - 7 А61N2/00. - 2.11]. Основними недоліками вищезазначених методів медикаментозного комплексного лікування хронічних вірусних гепатитів лафероном і метод лікування з введенням у воротну вену печінки фетальних гепатоцитів є те, що у пацієнтів досить часто виникають алергічні реакції. При парантеральному введенні лаферону можливі побічні реакції з боку серцево-судинної та центральної нервової систем. При довготривалому приміненні лаферону, частими ускладненнями бувають

лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, збільшення протромбінового часу, діарея, зниження артеріального тиску, апоеція, задишка, біль в кістках і суглобах, анорексія.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб комплексного лікування вірусного гепатиту, що включає використання гіпербаричної оксигенації на фоні патогенетичної терапії з застосуванням одномісцевих барокамер типу "Ока-МТ" і "Іртиш-МТ". [Ляшенко Ю.І., Кубенский Е.І., Рычков В.В. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии вирусного гепатита // Воен.-мед. журн. - 1985. - №6. - С.59-61.]

Недоліком відомого способу є недостатній ступінь його ефективності обумовлений тим, що застосування тільки ГБО в комплексі з патогенетичною терапією не приводить до повного зникнення антигенів вірусу гепатитів, які продовжують циркулювати в організмі, періоди ремісії не завжди бувають довготривалими (від 3 до 6 місяців), що потребує повторних курсів лікування після вказаного терміну часу.

В основу корисної моделі поставлене завдання розробити спосіб комплексного лікування хронічного вірусного гепатиту, шляхом удосконалення відомого, досягти повного зникнення антигенів вірусу гепатитів, забезпечити підвищення ступеню його ефективності та подовження періоду ремісії.

Поставлене завдання вирішують створенням способу комплексного лікування хронічного вірусного гепатиту що включає використання гіпербаричної оксигенації на фоні патогенетичної терапії,

(13) U

(11) 5399

(19) UA

згідно корисної моделі, призначають використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання та Су-Джок терапії.

Застосування лазерної терапії при вірусних гепатитах обґрунтовується тим, що під впливом лазерного випромінювання активуються обмінні процеси в тканинах, за рахунок покращення мікроциркуляції. Покращення мікроциркуляції в тканинах під дією лазерної терапії підтверджено радіонуклідним методом. Завдяки дії лазерного опромінювання відновлюється трабекулярна і дольчата структура печінки, зменшуються набряки. Цитоплазма гепатоцитів набуває спокійного вигляду, відбудовується структура мітохондрій, зменшується кількість лізосом. В паренхімі печінки знижується вміст глікогену. Це знаходить своє підтвердження в позитивних змінах біохімічних показників, в тому числі в нормалізації ферментів сироватки крові. Лазерне опромінювання позитивно впливає на перикисне окислення ліпідів та сприяє підвищенню активності імунної системи. [Брискин В.С., Полонский А.К., Алиев И.М. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на метаболические и репаративные процессы в организме //Клиническая медицина, 1996.-№1.- С.54-55. Макашова В.В. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных вирусными гепатитами //Методическое пособие.- Москва НПЛЦ (техника), 2003. - 20с.] Внутрішньовенну лазеротерапію здійснюють за допомогою гелій-неонового лазерного апарату АФЛ-2 з довжиною хвилі 0,63мкм, при вихідній потужності в безперервному режимі від 12 до 16мВт. Су-Джок терапія, акупресурний вплив на біологічно активні точки, забезпечує стимуляцію біологічно активних точок меридіану печінки.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином: пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами, які в свій час хворіли гострим інфекційним гепатитом, як жовтушною, так і безжовтушною формою при наявності у них антигену А, В, С поміщали в барокамеру "БЛКС" для проведення гіпербаричної оксигенації, де створювався тиск киснем від 0,8 до 2,2 атмосфери. Тривалість однієї процедури близько 50-ти хвилин, курс лікування складався з 8-10 процедур. Паралельно з гіпербаричною оксигенацією проводилась внутрішньовенна лазеротерапія з вихідною потужністю випромінювання в безперервному режимі від 12 до 16мВт, протягом 20-40 хвилин. Курс лікування складав 7-10 сеансів. Додатково протягом 10 днів призначають Су-Джок терапію активних точок меридіанів печінки. Контроль лабораторних методів досліджень проводився на початку і після завершення лікування. Призначались слідуючи дослідження: загальний аналіз крові, загальний білірубін з визначенням прямого та непрямого білірубину, тимолова та сулемова проби, трансамінази, коагулограма. Досліджувалась кров на наявність антитіл до вірусів всіх інфекційних гепатитів та визначення полімеразної ланцюгової реакції.

Приклад конкретного виконання

Хвора К. 21 року звернулася до лікаря з скаргами на загальну слабкість, підвищення температури до 37,2°C в вечірній час, періодично виникаючі болі в ліктьових та плечових суглобах. Із

анамнезу захворювання стало відомо, що 9 місяців тому перенесла простудне захворювання по типу аденовірусної інфекції. До лікарів не зверталась лікувалась домашніми засобами. При об'єктивному обстеженні виявлено: Шкіра на дотик суха, бліда з легким жовтушним відтінком. Тони серця приглушені, ритмічні, пульс 82 за хвилину АТ 110/70мм.рт.ст. Живіт м'який, легка болючість відмічається в ділянці правого підреб'я. Печінка пальпується у края реберної дуги, дещо ущільнена, селезінка не пальпується. В лабораторних дослідженнях спостерігалися слідуючі зміни. Білірубін загальний 57,5мкмоль/л, прямий - 48,5, непрямої - 11мкмоль/л, підвищення рівня лактатдегідрогенази, ізофермента ЛДГ-5 до 490МЕ. Осадкові проби: тимолова та сулемова були в межах нормальних величин. Показники коагулограми були без патологічних змін. Імуносерологічні дослідження виявили антиген HCV гепатиту С, та полімеразна ланцюгова реакція на визначення вірусного геному гепатиту С була позитивною. При ультразвуковій діагностиці (УЗД) печінки спостерігалось ущільнення її паренхіми. Хворій був поставлений діагноз: Хронічний вірусний гепатит (HCV - позитивний), активний (з помірно вираженою активністю), Ост., компенсований. Проведено комплексне лікування з застосуванням гіпербаричної оксигенації, при створенні тиску кисню в барокамері 1,0 атмосфери, протягом 50 хвилин, внутрішньовенної лазеротерапії (електрод вводили в кубітальну вену) при потужності випромінювання в безперервному режимі 12мВт, терміном 30 хвилин та акупресура методом Су-Джок стимуляції активних точок меридіанів печінки. В період вищезазначеного лікування хворій призначалась вітамінотерапія (аскорбінова кислота в дозі 2,0гр. на добу). Курс комплексного лікування складав: 10 сеансів гіпербаричної оксигенації та Су-Джок терапії і 8 - внутрішньовенної лазеротерапії. Після 3 курсу комплексного лікування хвора відмічала покращення самопочуття. Загальна слабкість та болі в суглобах не турбувала хвору, температура тіла була не вище 36,6°C. Після закінчення курсу лікування контроль лабораторних методів досліджень підтвердив ефективність проведеного комплексного лікування. Загальний білірубін став в межах нормальних величин - 21,5мкмоль/л, прямий - 12,5, непрямої - 9,0мкмоль/л, лактатдегідрогеназа ізофермент - 5 знизився до 230МЕ. Осадкові проби та показники коагулограми залишалися в межах нормальних величин. Імуносерологічні дослідження не виявили антигену гепатиту С, полімеразна ланцюгова реакція на визначення вірусного геному гепатиту С була від'ємною. УЗД печінки не виявило патологічних змін в її паренхімі. Контроль стану хворої та лабораторних досліджень через 6 місяців, ще раз підтвердив ефективність даного способу лікування, так як стан хворої залишався стабільним (хвора не відмічала загальної слабкості, біль в суглобах не виникала, температура тіла залишалася в межах норми. При об'єктивному обстеженні печінка пальпувалась у краю реберної дуги, але край її був м'яким. Показники пігментного обміну не виходили за рамки нормальних величин. Загальний білірубін відповідно був 22,5мкмоль/л, прямий - 10,0, непрямої - 12,5мкмоль/л. Не

визначалися підвищення трансаминаз, антиген гепатиту С і полімеразна цепна реакція до вірусного генома гепатиту С були від'ємними

Запропонованим способом проліковано 23 пацієнтів, які знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в міській лікарні м. Комсомольська з діагнозом Хронічний вірусний гепатит, із них чоловіків - 10, жінок - 13. Підтвердження діагнозу Хронічний вірусний гепатит здійснювалося шляхом опитування за допомогою розробленої нами анкети, об'єктивних методів дослідження, визначення загального, прямого та непрямого білірубіну, трансаминаз (ізофермента - 5 лактатдегідрогенази), осадкові проби (тімолова та сулемова), коагулограма, імуносерологічні дослідження на антигени гепатитів А, В, С, полімеразна цепна реакція на визначення геномів вищезазначених гепатитів, ультразвукова діагностика печінки. В групі пацієнтів (23) імуносерологічні дослідження визначили наявність антигенів гепатиту В - у 14 (60,9%) і гепатиту С у 9 (39,1%) пацієнтів, що також було підтверджено і полімеразною цепною реакцією на визначення геномів гепатитів.

Проведене комплексне лікування з застосуванням гіпербаричної оксигенації, внутрішньовенної лазеротерапії та Су-Джок терапії дало позитивний результат у 19 (82,6%) пацієнтів. У них спостерігалось покращення загального стану здоров'я, якості життя. Скарги на загальну слабкість, болі в ділянці печінки, суглобах, підвищення температури були відсутні. При об'єктивному обстеженні печінка і селезінка не були збільшеними, болісності при пальпації в ділянці печінки хворі не відчували. Диспепсичні синдроми були відсутні. УЗД печінки тільки трьох виявила деяке ущільнення її паренхіми, у інших хворих печінка була без патологічних змін. У цієї групи хворих білірубін, трансаминази, осадкові проби, коагулограма стали в межах нормальних величин. Але, із групи хворих (23) у 12 (52,2%) пацієнтів після проведеного комплексного лікування антигени гепатитів В, С не визначались і у них полімеразна цепна реакція на визначення геномів гепатитів В і С була від'ємною. У 11 (47,8%) пацієнтів визначалися антигени гепатитів В і С, але титр їх був значно менший чим до лікування, полімеразна цепна реакція на визначення геномів гепатитів В і С була позитивною. У 4 (17,4%) пацієнтів із 23 - стійкого покращення стану здоров'я не спостерігалось і в той же час, в період проведення комплексного лікування, вони відмічали покращення загального стану, підвищення тону організму, покращення працездатності, зниження білірубіну в межах 28,0 мкмоль/л,

нормалізацію вмісту трансаминаз, в тому числі ізоферменту - 5 лактатдегідрогенази, осадкових проб та коагулограми. В сироватці крові виявлялись антигени гепатитів В і С та позитивна полімеразна цепна реакція до геномів гепатитів В і С. Контроль об'єктивних, лабораторних, імуносерологічних та функціональних методів досліджень у цих пацієнтів через півроку визначив деяке погіршення загального стану, що проявлялося появою загальної слабкості, появою болю в ділянці печінки, але без суттєвого її збільшення (печінка визначалася у краю реберної дуги), підвищення загального білірубіну до 50,0 мкмоль/л, за рахунок прямого білірубіну та незначне підвищення лактатдегідрогенази, її ізоферменту - 5, імуносерологічні дослідження виявили антигени гепатитів В і С та позитивну полімеразну цепну реакцію геномів гепатитів В і С. Із 19 пацієнтів у яких після комплексного лікування спостерігався позитивний результат (відсутність скарг, нормалізація лабораторних показників, відсутність, або зниження титру антитіл до антигенів гепатиту В і С) після півроку тільки у трьох визначалось підвищення загального білірубіну до 37,0 мкмоль/л за рахунок прямого білірубіну у решти (16) - він залишався в межах нормальних показників. У всіх 19 пацієнтів трансаминази в тому числі і ізофермент-5 лактатдегідрогенази, осадкові проби, коагулограма залишалися в межах нормальних величин. У 3 пацієнтів із 19 при УЗД дослідженні печінки, визначалось, як до лікування, так і після лікування, а також через півроку деяке ущільнення її паренхіми, у решти (16) - патології з боку печінки не було виявлено.

Запропонований спосіб лікування хронічних вірусних гепатитів має переваги перед способом лікування з застосуванням окремо барокамери, лазеротерапії на фоні патогенетичної терапії, так як застосування в комплексній терапії одночасно барокамери, лазерного випромінювання та Су-Джок терапії приводить до покращення оксигенації крові, нормалізації метаболічних процесів, перекисного окислення ліпідів, покращенню реологічних властивостей крові, підвищення імунітету організму, руйнування вірусних антигенів, що підтверджується біохімічними та імуносерологічними дослідженнями. Ефект від лікування з застосуванням комплексної терапії більш довготривалий, значно покращує якість життя, економічно вигідний, так як скорочує термін перебування хворих на ліжку і в подальшому довготривалі ремісії сприяють проведенню профілактичних засобів з використанням мінімуму лікарських препаратів.

виникає внаслідок дефіциту L-аргініну, зниження активності ендотеліальної NO-синтази, або порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, що призводить до розладів місцевої регуляції тонусу судин із переважанням вазоконстрикторних гуморальних та паракринних впливів.

Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом здійснюється наступним чином

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу цукрового діабету 2 типу та стеатогепатозу визначається наявність синдрому ендотеліальної дисфункції за зниженням об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШК) в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя у вихідному стані, а також вірогідним зниженням приросту об'ємної швидкості кровотоку шкіри після створення реактивної гіперемії, значним зниженням ОШК, скороченням тривалості патентного періоду виникнення ангиоспазму та збільшенням тривалості вазоспастичної реакції після проби із адреналіном при проведенні доплерографічної флоуметрії, зумовлені порушенням ендотеліальної вазодилатуючої, зменшенням кількості капілярних петель (менше 8) у полі зору та переважно вазоспастичним станом капілярів при біомікроскопії (капіляроскопії), зниженням вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (ендотелійрелаксуючого фактора) в крові (нітритів), порушенням антиагрегаційної функції ендотелію (вірогідне зростання спонтанної (CAT) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (IAT) після проведення оклюзійного тесту), зниженням антикоагулянтної активності ендотелію (вірогідне зниження вмісту в крові антитромбіну III (AT III)), зниженням фібринолітичної активності ендотелію (за зниженням потенційної активності плазміногену (ПАП), сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові базальної та, особливо, після оклюзійного тесту)

Для підсилення процесів біосинтезу оксиду азоту та усунення ендотеліальної дисфункції хворим на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом призначається препарат глутаргін парентерально по 50мл 4% розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому ентранально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день впродовж 30 днів

Суть способу пояснюється наступними прикладами

Приклад 1

Хворий С, 62 роки Клінічний діагноз Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований Неалкогольний стеатогепатоз Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок При поступленні в стаціонар скаржився на дискомфорт в правій підреберній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, здуття живота, нестійкий стілець, сухість в роті, мерзлякуватість нижніх кінцівок Дані об'єктивного обстеження загальний стан умовно задовільний Живіт звичайних розмірів, дещо здутий, при пальпації чутливий в правій підреберній та епігастральній ділянках Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см Розміри печінки за Курловим 15/11/9см Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик Шкіра на них суха, лущиться, на підшвах виражений птеркелатоз

Ппульсація на дорзальних артеріях стоп ослаблена За даними додаткових методів дослідження вміст глюкози в крові натще - 8,4ммоль/л, через 2год після навантаження глюкозою - 14,3ммоль/л, АСТ-0,5ммоль/л, АЛТ - 0,6ммоль/л, білірубін - 24,0ммоль/л, прямий - 7,0ммоль/л, непрямий - 17ммоль/л, тимолова проба - 4,8од, загальний холестерол крові - 8,9ммоль/л, тригліцероли крові - 4,3ммоль/л Результати капіляроскопії, доплерівської флоуметрії та дослідження біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл 1 Результати УЗД внутрішніх органів Печінка-вертикальний розмір правої частки - 149мм, край заокруглений, паренхіма середньозерниста, однорідно ущільнена, дорзальне затушення УЗ потенціалу, судинна сітка розширена Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені Висновок Ознаки стеатогепатозу 3 приводу цього була призначена терапія із застосуванням глутаргину, метформіну, ліпоєвої кислоти, ізотонічного розчину натрію хлориду Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину у 200мл 0,9% натрію хлориду внутрішньовенно впродовж 5 днів, а у подальшому ентранально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день протягом 1-го місяця Після проведеного лікування стан хворого покращився купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія, збільшилося наповнення пульсової хвилі на дорзальних артеріях стоп

Приклад 2

Хворий Л, 58 років Клінічний діагноз Цукровий діабет, 2 тип, середнього ступеня важкості, субкомпенсований Неалкогольний стеатогепатоз Діабетична макро- та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок

При поступленні в стаціонар мав скарги на загальну кволість, відчуття важкості в правій підреберній, епігастральній ділянці, відсутність апетиту, здуття живота, мерзлякуватість верхніх та нижніх кінцівок, побіління та біль у кінцівках у морозну погоду Об'єктивно Загальний стан умовно задовільний Шкірні покриви бліді, субітеричність склер Живіт збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини, здутий, при пальпації чутливий в правій підреберній ділянці Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3 см Розміри печінки за Курловим 15/10/9см Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик Пальпація на лівій дорзальній артерії стопи ослаблена, на правій - відсутня Виражені трофічні розлади шкіри стоп лущення, птеркелатоз, пахідермія - більше справа Дані додаткових методів дослідження глікемія натще - 8,2ммоль/л, глікемія через 2год після навантаження глюкозою - 12,9ммоль/л, АСТ - 0,5ммоль/л, АЛТ - 0,6ммоль/л, білірубін - 21,0ммоль/л, прямий - 7,8ммоль/л, тимол, пр - 5,0 од, загальний холестерол - 9,3ммоль/л, тригліцероли крові - 5,4ммоль/л Результати дослідження функцій ендотелію в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл 1 Ультразвукове дослідження печінка - вертикальний розмір правої частки - 148мм, край заокруглений, паренхіма крупнозерниста, значно підвищеної ехогенності, дорзальне затушення ультразвуку Судинна сітка обрубана Висновок

Ознаки стеатогепатозу Проведене лікування глутарпін, хлорид натрію, метформін, ліпоєва кислота Глутарпін призначався по 50мл 4% розчину в/в крапельне на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день

протягом 30 днів Після проведеного лікування стан хворого покращився купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія, відновилася пульсація на дорзальних артеріях стоп

Таблиця 1

Результати дослідження показників
ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування глутарпіном

Групи обстежених Показники	Показники в нормі	Хворий С		Хворий Л	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОШК баз, мл/(хв*100г)	2,4±0,03	1,5±0,02	2,2±0,03	1,4±0,01	2,0±0,03
ОШК на піку впл гіперемії, мл/(хв*100г)	6,5±1,33	5,1±0,01	6,0±0,01	5,2±0,03	5,9±0,02
ОШК на піку впл адреналіну, мл/(хв*100г)	0,8±0,04	0,4±0,02	0,8±0,02	0,3±0,01	0,7±0,01
NO ₂ , ммоль/л	18,7±1,27	10,2	17,5	8,7	16,2
САТ до окл, %	2,1±0,05	5,4	2,7	5,7	2,9
САТ, після оклюзії, %	1,3±0,04	10,6	3,3	11,2	3,5
ІАТ до окл, %	24,3±1,21	35,7	25,2	34,9	24,9
ІАТ після окл, %	14,5±0,57	38,5	20,3	37,7	19,5
АТ III, %	103,8±3,12	87,3	99,2	85,2	97,8
ПАП, хв	18,9±0,79	12,5	17,1	12,3	16,4
К-ть капілярів в 1 п з	18,3±2,21	7,2±1,31	16±2,17	6,1±0,45	14±1,10

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити інтенсивність прогресування ішемічних мікросудинних змін у хворих на цукровий діабет шляхом відновлення судиннорухової, антиагрегантної, антитромботичної та фібринолітичної функцій ендотелію У порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення ендотеліальної дисфункції, сприяє відновленню вазодилататорних, антиагрегантних, фібринолітичних властивостей ендотелію, зворотному розвитку стеатозу печінки і, таким чином, усуває загрозу прогресування мікроангіопатій та декомпенсації процесу

дногo усунення ендотеліальної дисфункції, сприяє відновленню вазодилататорних, антиагрегантних, фібринолітичних властивостей ендотелію, зворотному розвитку стеатозу печінки і, таким чином, усуває загрозу прогресування мікроангіопатій та декомпенсації процесу



УКРАЇНА

(19) UA (11) 5398 (13) U

(51) 7 A61K35/39, G01N33/74, A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ІЗ СУПРОВІДНИМ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ

1

2

(21) 20040503426

(22) 06.05.2004

(24) 15.03.2005

(46) 15.03.2005, Бюл. № 3, 2005 р.

(72) Хухліна Оксана Святославівна

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКА-
ДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УК-
РАЇНИ(57) Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у
хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним

неалкогольним стеатогепатозом шляхом призна-
чення базисного лікування із включенням донато-
ра оксиду азоту, який відрізняється тим, що як
донатор оксиду азоту призначається лікарський
препарат глутаргін парентерально по 50мл 4%
розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину
натрію хлориду протягом 5 діб та у подальшому
ентерально по 500мг 2 рази на добу протягом 30
днів.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини і може бути використаний в ендокринології,
гастроентерології, кардіології, терапії та інших га-
лузях клінічної медицини для лікування ендотелі-
альної дисфункції при цукровому діабеті 2 типу,
перебіг якого супроводжує неалкогольний стеато-
гепатоз.

Факторами, що сприяють розвитку ендотелі-
альної дисфункції та прогресуванню судинних роз-
ладів (мікро- та макроангіопатій) у хворих на цук-
ровий діабет 2 типу є постпрандіальна гіперглікемія,
дисліпідемія, гіперліпідемія, триглі-
церолемія, гіперхолестеролемія, периферійна ін-
сулінорезистентність, які є факторами ризику роз-
витку атеросклерозу.

Доведено, що одним з патогенетичних механі-
змів розвитку стеатогепатозу у хворих на цукровий
діабет 2 типу є прогресування ендотеліальної дис-
функції, що, в свою чергу, призводить до розвитку
гіпоксії гепатоцитів, порушення процесів метаболі-
зму, активації елементів позаклітинного матриксу,
інфільтрації цитоплазми гепатоцитів тригліцери-
дами та прогресування печінково-клітинної недо-
статності.

Відомий спосіб лікування ендотеліальної дис-
функції у хворих на цукровий діабет 2 типу із су-
проводною ішемічною хворобою серця [Feilisch M.,
Brands F., Keim M. Human endothelial cells bioacti-

bioactivate organic nitrates to nitric oxide: Implications
for the reinforcement of endothelial defence
mechanisms // Eur. J. Clin. Invest.- 1995.- Vol. 25.-
P.737-745]. Суть способу полягає в тому, що для
лікування ендотеліальної дисфункції шляхом сти-
муляції синтезу ендотеліального релаксуючого
фактора (оксиду азоту), і, досягнення, таким чином
судинноділятуючої дії, було використано органічні
нітрати.

Основним недоліком використання цього спо-
соби у хворих на цукровий діабет із супутнім ура-
женням печінки є ряд побічних явищ, притаманних
нітратам: головний біль, запаморочення, загальна
слабкість, артеріальна гіпотензія, тахікардія, від-
чуття печії чи сухість у ротовій порожнині, нудота,
які часто мають місце у цих хворих під час деком-
пенсації вуглеводного обміну. Водночас, тривале
призначення нітратів призводить до підвищеного
метгемоглобінутворення у крові, що посилює стан
гіпоксемії та тканинної гіпоксії у організмі хворих,
сприяє підсиленню вільнорадикального ушко-
дження клітинних мембран, прискоренню апопто-
зу, розвитку цитолітичного синдрому, гемолізу.
Таким чином, зазначені препарати можуть сприяти
прогресуванню стеатогепатозу у стеатогепатит та
розвитку печінково-клітинної недостатності.

Найбільш близьким за технічною суттю є спо-
сіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих

(19) UA (11) 5398 (13) U

на цукровий діабет 2 типу [Delles C., Schneider M.P., Oelimer S., Fleischmann E.H., Smieder R.E. L-Arginin-induced vasodilatation in hypertensive patients with type 2 Diabetes // *Diabetes Care*.-2003.- Vol. 26, №6.- P.1836-1840] шляхом використання базисного лікування із включенням у комплекс лікування донатора оксиду азоту. В якості донатора оксиду азоту використовується L-аргінін гідрохлориду (Erlangen, Німеччина), який призначається парентерально (6% розчин для внутрішньовенного введення із розрахунку 100мг/кг маси тіла впродовж 30 хвилин, на протязі 3-5 днів), після чого рекомендується збагачене аргініном лікувальне харчування.

Недоліки прототипа полягають у тому, що використання даного препарату в Україні на сьогоднішній день неможливе, оскільки він не зареєстрований у фармакологічному комітеті України, що не дає дозволу на його широке застосування. Поряд із цим, рекомендований спосіб використання зазначеної форми L-аргінину гідрохлориду без розчинника важко переноситься хворими, оскільки має низку побічних ефектів: можливі нудота, блювання, інтенсивний головний біль, відчуття оніміння та подразнення у місці введення. Короткочасне (5 днів) призначення L-аргінину гідрохлориду має тимчасовий ефект і не призводить до повного відновлення NO-синтезуючої функції ендотелію у хворих на цукровий діабет. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається у такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів лікування ендотеліальної дисфункції обумовлене тим, що до останнього часу, при лікуванні стеатогепатозу у хворих на цукровий діабет 2 типу не приділялось належної уваги ступеню мікросудинних розладів, між тим зростання ступеня гіпоксичних, ішемічних та дистрофічних змін у печінці при стеатогепатозі частіше виникає за умов важкого ураження та порушення функцій ендотелію, що обумовлює декомпенсацію процесу.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом шляхом диференційованого використання донатора оксиду азоту - глутаргину (L-аргінину-L-глутамату) для стимуляції синтезу ендотелійрелаксуючого фактора у печінці та усунення мікросудинних розладів при цукровому діабеті.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом шляхом призначення базисного лікування із включенням донатору оксиду азоту, згідно до винаходу, в якості донатору оксиду азоту призначається лікарський препарат глутаргін парентерально по 50мл 4% розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 5 днів та у подальшому ентально по 500мг 2 рази на добу протягом 30 днів.

Спільними ознаками прототипу та корисної

моделі, що заявляється, є використання для лікування комплексу базисного лікування із включенням препарату який є донатором оксиду азоту. Відмінність корисної моделі від прототипу полягає у тому, що в якості препарату донатору оксиду азоту використовується не аргінін а глутаргін.

Таким чином, створений спосіб лікування ендотеліальної дисфункції, в якому використовується вітчизняний гепатопротектор глутаргін (ФК „Здоров'я“, м. Харків) із антиоксидантними, дезінтоксикаційними властивостями, який дозволяє не лише зменшити ступінь дисліпідемії, гіпертригліцеролемії, гіперхолестеролемії та стеатозу печінки, але й загальмувати розвиток діабетичної мікроангіопатії та прогресування ендотеліальної дисфункції. Особливість нашої роботи полягає в тому, що за 5 днів вживання ін'єкційної форми L-аргінину чи препарату, що його містить - глутаргину, можна досягти лише тимчасового підсилення синтезу оксиду азоту та короткочасного вазодилатуючого ефекту. Реалізація мети лікування, а саме - досягнення стабільного відновлення NO-синтезуючих, антитромботичних, фібринолітичних властивостей ендотелію, можливе лише при тривалому (впродовж 1-го місяця) призначенні глутаргину.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок використання препарату з вираженою антиоксидантною, антигіпоксичною, вазодилатуючою, протиішемічною дією - глутаргину.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Глутаргін - це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який володіє вазодилатуючим, протиішемічним, антигіпоксичним ефектами. Глутамінова кислота володіє протигіпоксичними, протіоксидантними, енергетичними властивостями. Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу оксиду азоту, дефіциту вазоконстрикторних субстанцій, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами ризику розвитку ішемічних та дистрофічних змін у гепатоцитах, трофічних розладів у багатьох органах та системах, стимуляція синтезу оксиду азоту та покращення мікроциркуляції під впливом глутаргину сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у інших тканинах організму.

Визначення термінів:

Стеатогепатоз - це дифузний процес у печінці, який характеризується патологічним накопиченням нейтрального жиру у печінковій тканині більше 5% її маси переважно за рахунок тригліцеролів, фіброзом та дистрофією гепатоцитів при збереженні архітекτονіки печінки.

Цукровий діабет 2 типу - це хронічне ендокринно-метаболічне захворювання, зумовлене відносною інсуліновою недостатністю, яке характеризується розладами вуглеводного (гіперглікемія, глюкозурія), ліпідного (гіпер- та дисліпідемія) обміну, ураженням судин, нервів, внутрішніх органів та тканин.

Ендотеліальна дисфункція - порушення властивості ендотелію синтезувати оксид азоту, що

виникає внаслідок дефіциту L-аргініну, зниження активності ендотеліальної NO-синтази, або порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, що призводить до розладів місцевої регуляції тонусу судин із переважанням вазоконстрикторних гуморальних та паракринних впливів.

Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу цукрового діабету 2 типу та стеатогепатозу визначається наявність синдрому ендотеліальної дисфункції за зниженням об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШК) в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя у вихідному стані, а також вірогідним зниженням приросту об'ємної швидкості кровотоку шкіри після створення реактивної гіперемії; значним зниженням ОШК, скороченням тривалості латентного періоду виникнення ангіоспазму та збільшенням тривалості вазоспастичної реакції після проби із адреналіном при проведенні доплерографічної флоуметрії, зумовлені порушенням ендотеліальної вазодилатуючої; зменшенням кількості капілярних петель (менше 8) у полі зору та переважно вазоспастичним станом капілярів при біомікроскопії (капіляроскопії); зниженням вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (ендотелійрелаксуючого фактора) в крові (нітритів), порушенням антиагрегаційної функції ендотелію (вірогідне зростання спонтанної (САТ) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (ІАТ) після проведення оклюзійного тесту), зниженням антикоагулянтної активності ендотелію (вірогідне зниження вмісту в крові антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ)), зниженням фібринолітичної активності ендотелію (за зниженням потенційної активності плазміногену (ПАП), сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові базальної та, особливо, після оклюзивного тесту).

Для підсилення процесів біосинтезу оксиду азоту та усунення ендотеліальної дисфункції хворим на цукровий діабет 2 типу із супровідним стеатогепатозом призначається препарат глутаргін парентерально по 50мл 4% розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день впродовж 30 днів.

Суть способу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

Хворий С., 62 роки. Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Неалкогольний стеатогепатоз. Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. При поступленні в стаціонар скаржився на дискомфорт в правій підреберній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, здуття живота, нестійкий стілець, сухість в роті, мерзлякуватість нижніх кінцівок. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан умовно задовільний. Живіт звичайних розмірів, дещо здутий, при пальпації чутливий в правій підреберній та епігастральній ділянках. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см. Розміри печінки за Курловим: 15/11/9см. Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик. Шкіра на них суха, лущиться, на підшвах виражений гіперкератоз.

Пульсація на дорзальних артеріях стоп ослаблена. За даними додаткових методів дослідження: вміст глюкози в крові натще - 8,4ммоль/л, через 2год. після навантаження глюкозою - 14,3ммоль/л, АСТ-0,5ммоль/л, АЛТ - 0,6ммоль/л, білірубін - 24,0ммоль/л, прямий - 7,0ммоль/л, непрямий - 17ммоль/л, тимолова проба - 4,8од., загальний холестерол крові - 8,9ммоль/л, тригліцероли крові - 4,3ммоль/л. Результати капіляроскопії, доплерівської флоуметрії та дослідження біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл.1. Результати УЗД внутрішніх органів: Печінка-вертикальний розмір правої частки - 149мм, край заокруглений, паренхіма середньозерниста, однорідно ущільнена, дорзальне затухання УЗ потенціалу, судинна сітка розширена. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Висновок: Ознаки стеатогепатозу. З приводу цього була призначена терапія із застосуванням глутаргіну, метформіну, ліпоєвої кислоти, ізотонічного розчину натрію хлориду. Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину у 200мл 0,9% натрію хлориду внутрішньовенно впродовж 5 днів, а у подальшому ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день протягом 1-го місяця. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія, збільшилося наповнення пульсової хвилі на дорзальних артеріях стоп.

Приклад 2

Хворий Л., 58 років. Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середнього ступеня важкості, субкомпенсований. Неалкогольний стеатогепатоз. Діабетична макро- та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок.

При поступленні в стаціонар мав скарги на загальну кволість, відчуття важкості в правій підреберній, епігастральній ділянці, відсутність апетиту, здуття живота, мерзлякуватість верхніх та нижніх кінцівок, побіління та біль у кінцівках у морозну погоду. Об'єктивно: Загальний стан умовно задовільний. Шкірні покриви бліді, субіктиричність склер. Живіт збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини, здутий, при пальпації чутливий в правій підреберній ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3 см. Розміри печінки за Курловим: 15/10/9см. Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик. Пальпація на лівій дорзальній артерії стопи ослаблена, на правій - відсутня. Виражені трофічні розлади шкіри стоп: лущення, гіперкератоз, пахідермії - більше справа. Дані додаткових методів дослідження: глікемія натще - 8,2ммоль/л, глікемія через 2год після навантаження глюкозою - 12,9ммоль/л, АСТ - 0,5ммоль/л, АЛТ - 0,6ммоль/л, білірубін - 21,0ммоль/л, прямий - 7,8ммоль/л, тимол. пр. - 5,0 од., загальний холестерол - 9,3ммоль/л, тригліцероли крові - 5,4ммоль/л. Результати дослідження функцій ендотелію в динаміці лікування глутаргіном викладені в табл.1. Ультразвукове дослідження: печінка - вертикальний розмір правої частки - 148мм, край заокруглений, паренхіма крупнозерниста, значно підвищеної ехогенності, дорзальне затухання ультразвуку. Судинна сітка обрубана. Висновок:

Ознаки стеатогепатозу. Проведене лікування: глутаргін, хлорид натрію, метформін, ліпоева кислота. Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину в/в крапельне на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день

протягом 30 днів. Після проведеного лікування стан хворого покращився: купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, зменшилася гепатомегалія, відновилися пульсація на дорзальних артеріях стоп.

Таблиця 1

Результати дослідження показників
ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування глутаргіном

Групи обстежених Показники	Показники в нормі	Хворий С.		Хворий Л.	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОШК баз., мл/(хв*100г)	2,4±0,03	1,5±0,02	2,2±0,03	1,4±0,01	2,0±0,03
ОШК на піку вкл.гіперемії, мл/(хв*100г)	6,5±1,33	5,1±0,01	6,0±0,01	5,2±0,03	5,9±0,02
ОШК на піку вкл.адреналіну, мл/(хв*100г)	0,8±0,04	0,4±0,02	0,8±0,02	0,3±0,01	0,7±0,01
NO ₂ , ммоль/л	18,7±1,27	10,2	17,5	8,7	16,2
САТ до окл., %	2,1±0,05	5,4	2,7	5,7	2,9
САТ, після оклюзії, %	1,3±0,04	10,6	3,3	11,2	3,5
ІАТ до окл., %	24,3±1,21	35,7	25,2	34,9	24,9
ІАТ після окл., %	14,5±0,57	38,5	20,3	37,7	19,5
АТ III, %	103,8±3,12	87,3	99,2	85,2	97,8
ПАП, хв.	18,9±0,79	12,5	17,1	12,3	16,4
К-ть капілярів в 1 п.з.	18,3±2,21	7,2±1,31	16±2,17	6,1±0,45	14±1,10

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити інтенсивність прогресування ішемічних мікросудинних змін у хворих на цукровий діабет шляхом відновлення судиннорухової, антиагрегантної, антитромботичної та фібринолітичної функцій ендотелію. У порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного

усунення ендотеліальної дисфункції, сприяє відновленню вазодилатаційних, антиагрегантних, фібринолітичних властивостей ендотелію, зворотному розвитку стеатозу печінки і, таким чином, усуває загрозу прогресування мікроангіопатій та декомпенсації процесу.