

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **96278** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61P 11/00
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 33/00

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 09191	(72) Винахідник(и): Мажак Квітослава Деонізівна (UA), Платонова Ірина Львівна (UA), Ткач Олена Андріївна (UA), Павленко Олександра Василівна (UA), Іванов Георгій Анатолійович (UA), Писаренко Євген Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.08.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.01.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.01.2015, Бюл.№ 2	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ГІГІЄНИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ", вул. Зелена, 12, м. Львів, 79005 (UA)

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**(57) Реферат:**

Спосіб комбінованої терапії тяжкого загострення (без загрози життю) хронічного обструктивного захворювання легень включає базисну медикаментозну терапію. Додатково здійснюють внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду і внутрішньосудинне лазерне опромінення крові (синім і червоним випромінюванням), на фоні прийому 200 мг аскорбінової кислоти. При цьому насичуюча концентрація озону в фізіологічному розчині нарощується від 4,0 мг/л в озono-кисневій суміші при першій процедурі (крок - 2,0 мг/л) до 12,0 мг/л з подальшим введенням 200,0 мл озонованого фізіологічного розчину з такою концентрацією озону до 10 процедур. Перші три процедури проводять щоденно, далі чергують з внутрішньовенним лазерним опроміненням крові синім і червоним променями, яке проводиться через кубітальну вену, потужність на кінці світловоду синього випромінювання (λ -0,445 мкм) 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц протягом 15 хвилин, перерва п'ять хвилин не виходячи з вени і опромінення крові червоним лазером (λ -0,658 мкм) потужність на кінці світловоду 4,0 мВт, тривалість процедури 15 хвилин, кількість сеансів 7.

UA 96278 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана в галузі пульмонології.

Задачею даної корисної моделі є створення ефективного способу лікування тяжкого загострення (без загрози життю) хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом раціонального поєднання базисної терапії з комбінацією еферентних методів (озоно-, лазеротерапії), що в результаті дає можливість мінімізувати пошкоджуючу дію поточного загострення та попередити розвиток ускладнень та наступних загострень, падіння якості життя хворих.

На сьогоднішній день загострення ХОЗЛ розглядається як гостра подія, яка характеризується поглибленням респіраторних симптомів - змінами задишки, кашлю та/або виділенням харкотиння відповідно базисного рівня, які вийшли за межі звичайної повсякденної варіабельності і призводять до змін в регулярній терапії ХОЗЛ. Профілактика загострень ХОЗЛ є одним з найважливіших завдань базисної терапії цього захворювання. Кожне загострення вимагає обов'язкового медичного втручання, під час якого необхідно здійснювати корекцію терапії, яка проводилась до загострення.

Відомий спосіб лікування загострення хронічного обструктивного захворювання легень, відповідно до міжнародного узгоджувального документу GOLD, вітчизняних наказів МОЗ України (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.), полягає в проведенні базисної медикаментозної терапії (бронхолітики, кортикостероїди, антибіотики) та оксигенотерапії, яка є однією з найважливіших напрямків комплексного лікування хворих з загостренням ХОЗЛ важкого ступеня в умовах стаціонару і її метою є досягнення значень $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. або $SpO_2 > 90$ %. Недоліком застосування цього методу лікування у хворих даної категорії є недостатність впливу на обструкцію дихальних шляхів, сумачію інфекційної інтоксикації та токсичної дії антибактеріальних препаратів, що є наслідком накопичення недоокислених продуктів обміну, на наростаючу гіпоксемию ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст.) і/або важка/прогресуюча гіперкапіія ($PaCO_2 > 50$ мм рт. ст.) і/або важкий наростаючий респіраторний ацидоз ($pH < 7,3$). Крім цього недоліком існуючого методу є те, що він, вирішуючи проблему транспорту та доставки кисню, не вирішує проблеми споживання кисню тканинами.

Корекція терапії при загостренні ХОЗЛ передбачає гальмування впливу на активовані ланки патогенезу, що є запорукою більш повільнішого прогресування ХОЗЛ. Першим і обов'язковим кроком в лікуванні хворих з загостренням ХОЗЛ є інтенсифікація бронходилатуючої терапії: комбінація бронхолітиків (B_2 -агоністів з АХС), теофілінів, проте необхідно враховувати достатньо вузький діапазон їх терапевтичної дії, можливі кардіотоксичні ефекти і сумісність з іншими препаратами, що призначаються.

Порушення бронхіальної прохідності є однією з основних причин низької ефективності лікування. Це відбувається переважно за рахунок наростання бронхіальної обструкції, яка обумовлена прогресуванням ХОЗЛ. Порушення кровообігу на мікроциркуляторному рівні, зростання рівня тканинної гіпоксії при прогресуванні ХОЗЛ протидіє реалізації фармакокінетичних властивостей препаратів, що значно знижує рівень ефективності терапії. Клінічні прояви (задишка, кашель, виділення мокротиння - гнійного) та наростання обструкції бронхів, що тягне за собою поглиблення гіпоксемії з можливою гіперкапією залежать від особливостей перебігу метаболічних процесів, генетичних чинників, імунологічного статусу організму, морфологічних особливостей, бронхіальної прохідності, а також від наявності супутніх захворювань, етіології типу загострення.

Ключова роль у реалізації запальних реакцій належить білкам гострої фази, процесам перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів є ключовим фактором, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму і можуть спричинювати патологічну дію на клітини та тканини. Баланс ПОЛ та антиоксидантний захист (АОЗ) утворює своєрідну функціональну систему, що зберігає гомеостаз клітини в нормі. Дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ призводить до деструкції клітинних мембран, порушення іонного транспорту, виникненню синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації та ін.

Відомо, що процеси вільнорадикального окислення різко активуються, знижується антиоксидантний потенціал організму при наявності запальних процесів (у тому числі при ХОЗЛ), дії ряду фармакологічних препаратів, отруюючих речовин, та будь-яких інших пошкоджуючих факторів (див. Неверов І.В., Чурилова Е.В., Попкова А.М. свободнорадикальное окисление липидов в его роль в патологии бронхолегочной системы. Об-зор //МРЖ, раздел 1, 1990. - № 7. - С. 6.-9).

В основі корисної моделі поставлена задача, що полягає в підвищенні ефективності лікування хворих з загостренням ХОЗЛ шляхом використання властивостей внутрішньовенного введення розчиненого у фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) озону у відповідних дозах, а саме: бактерицидної, протизапальної, антиоксидантної, детоксикаційної, знеболюючої та

імуномодулюючої дії в поєднанні з внутрішньосудинним лазерним опроміненням крові (ВЛОК) червоного та синього спектра, яке найбільш універсально впливає на всі системи організму (покращення мікроциркуляції, зниження ішемії тканин, нормалізація енергетичного метаболізму клітин та ліпідного обміну, протизапальна, десенсибілізуюча та біостимулююча дії, корекція імунітету, позитивний вплив на процеси перекисного окислення ліпідів). З огляду на те, що аскорбінова кислота бере участь у зв'язуванні вільних радикалів, руйнуванні перекисів і прямому інгібуванні процесів аутоокислення, стабілізуючи мембрани клітин (див. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М.: Универсум Паблишинг, 1997. - 530 с.) додаткове призначення аскорбінової кислоти в межах разової середньої терапевтичної дози (200 мг) 1 раз на добу протягом 10 днів запобігає вичерпання субстратів антиоксидантного потенціалу організму. В результаті активації мікроциркуляції досягається розкриття капілярів та колатералей, підвищення трофіки, нормалізація нервової збудливості. ВЛОК потужно впливає на процеси бронходилатації, тим самим має безпосередній етіологічний вплив на відновлення прохідності бронхів. Висока ефективність ВЛОК червоного та синього спектрів базується на його властивості здійснювати регуляцію і відновлення нормальних фізіологічних реакцій організму.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Хворому з загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості порушень бронхіальної прохідності до традиційного лікування - базисної медикаментозної терапії призначають внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду з насичуючою концентрацією озону в фізіологічному розчині, що нарощується від 4,0 мг/л в озono-кисневій суміші при першій процедурі (крок - 2,0 мг/л) до 12,0 мг/л з подальшим введенням 200,0 мл озонованого фізіологічного розчину з такою концентрацією озону до 10 процедур на фоні прийому 200 мг аскорбінової кислоти. При цьому перші три процедури озонотерапії проводяться щоденно, далі щоденна озонотерапія доповнюється внутрішньовенним лазерним опроміненням крові (ВЛОК) синім ($\lambda=0,445$ мкм) і червоним променями ($\lambda=0,658$ мкм), яке проводиться через кубітальну вену, потужність на кінці світловоду синього випромінювання 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц протягом 15 хвилин, перерва п'ять хвилин не виходячи з вени і опромінення крові Червоним лазером, потужність на кінці світловоду 4,0 мВт, тривалість процедури 15 хвилин, кількість сеансів 7.

Озонування 0,9 % фізіологічного розчину проводили на апараті "Озон УМ-80" універсальний медичний, тиск кисню в системі становить 0,2 атм., швидкість потоку - 1 л/хв., час барботажу - 10 хв. Швидкість внутрішньовенного введення озонованого фізіологічного розчину складає 100-120 крапель на хвилину. При введенні озонованого 0,9 % фізіологічного розчину в потік крові утворюються озоніди - відповідні активні сполуки, які реалізують практично всі вищенаведені ефекти озонотерапії.

Внутрішньовенне лазерне опромінення крові проводили з використанням лазерних апаратів: "Міт-1-Lika" - червоний промінь та "Ліка-терапевт М" синій промінь. ВЛОК розпочинали після виконання 3-ї процедури внутрішньовенного введення озонованого фізіологічного розчину. Почергове опромінення крові синім лазерним променем (довжина хвилі $\lambda=0,445$ мкм, потужність на кінці світловоду 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц протягом 15 хвилин) далі, після 5-хвилинної перерви, не виходячи з вени при зміні головки на кінці магістрального світловоду опромінення крові червоним випромінюванням (довжина хвилі $\lambda=0,658$ мкм, потужність на кінці світловоду становить 4,0 мВт, час опромінення 15 хвилин). Курс лікування ВЛОК становить 7 сеансів.

Опромінення крові здійснюють через одну з периферичних вен методом її пункції голкою, через просвіт якої проводиться одноразовий світловод діаметром 0,6 мм. Перед використанням індивідуальний світловод замочують в 6,0 % розчині перекису водню, потім протирають його стерильним тампоном, змоченим в 70,0 % етиловому спирті.

Після п'ятої процедури застосування еферентних методів проводилась попередня оцінка ефективності комплексної терапії. Зменшення проявів інтоксикації, зниження температури тіла, вираженості задишки при фізичних навантаженнях, інтенсивності кашлю кількості та гнійності мокротиння давало підставу для продовження застосування озono- та лазеротерапії та зменшення дозування застосовуваних препаратів.

Для об'єктивізації ефектів від застосування озono-лазеротерапії у 48 хворих з загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості порушень бронхіальної прохідності проведено комплекс клінічних, функціональних, біохімічних, імунологічних методів дослідження, і які, в залежності від застосованих методів лікування, були розділені на дві групи. Перша група - основна - (27 осіб) отримувала озono-лазеротерапію за розробленим способом. Друга група - контрольна - 21 хворий на ХОЗЛ в фазі загострення, яка за клініко-рентгенологічною картиною, характером

зміни функції зовнішнього дихання була ідентичною першій групі хворих отримувала відповідні режимами базисної терапії згідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Всі хворі були обстежені до початку лікування, а також по завершенні терапії.

Вік хворих коливався від 38-65 років, середній вік склав $51,5 \pm 2,3$ роки. Стаж захворювання від 12 до 27 років. Супутні захворювання визначались у 72,5 % хворих. Середня частота захворювання ХОЗЛ протягом останнього року у обстежених хворих складала $2,0 \pm 0,3$ рази, у 18 (33,3 %) пацієнтів дане захворювання протягом року виникло втретє.

Причиною госпіталізації у 28 (58,3 %) хворих був тяжкий стан та неефективність попереднього лікування в амбулаторних умовах.

Основу медикаментозного лікування обстежуваних хворих складала посилена базисна терапія, обсяг якої залежав від тяжкості перебігу загострення ХОЗЛ. Базисна терапія, яка застосовувалась хворим, які знаходились на стаціонарному лікуванні включала: 1) інгалиційні бронхолітики: В2 - агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) та холінолітики пролонгованої дії (тіопропіум). Теофіліни призначались до попередньо призначених бронхолітиків з метою підвищення ефективності лікування; 1) інгалиційні глюкокортикоїди та оральні кортикостероїди (беклометазон, будесонід, флютіказон) в помірних та високих дозах; 2) як препарат швидкої допомоги застосовувався сальбутамол (100 мг по вимозі), 3) антибіотики, 4) киснева терапія. Антибактеріальна терапія хворим із інфекційним загостренням ХОЗЛ, як правило, призначалась емпірично. Режими базисної терапії призначались індивідуально для кожного хворого з врахуванням тяжкості проявів симптомів, ступеня порушень ФЗД, частоти і тяжкості загострень, наявності і тяжкості перебігу супутніх захворювань, загального стану хворого. Хворим основної групи озono- та лазеротерапія долучалась з другого дня базисної терапії.

Обстеження хворих, загальний аналіз крові, сечі, біохімічні та імунологічні дослідження, посів мокротиння на неспецифічну флору, функція зовнішнього дихання проводились до і після завершення курсу базисної терапії загострень ХОЗЛ та еферентних методів (озono-, лазеротерапії). Рівень гіпоксії за показниками сатурації крові SaO_2 та частота пульсу визначались щоденно в процесі лікування.

Основними клінічними проявами загострення у хворих при госпіталізації були скарги на задишку та збільшення її частоти: при звичайних фізичних навантаженнях задишка спостерігалась у 56,3 % пацієнтів, у стані спокою у 43,7 %; значно обмежуючи активність хворого (табл. 1). Виникнення загострень ХОЗЛ призвело до збільшення кількості мокротиння або його гнійності, продуктивний кашель (більше вранці) зі збільшенням обсягу мокротиння та гнійності відзначався у 66,6 % з кількістю мокротиння 60-90 мл у 25,0 %; 30-60 мл у 43,8 %, непродуктивний кашель - у 33,3 %.

Таблиця 1

Характеристика клінічних симптомів у хворих на загострення ХОЗЛ III ступеня тяжкості до початку лікування (n=47)

Симптоми	абс. ч.	%
Кашель	48	100
Продуктивний кашель:	32	66,6
Кількість мокротиння 60-90 мл	12	25,0
Кількість мокротиння 30-60мл	21	43,8
Непродуктивний кашель	16	33,3
Задишка	48	100
при звичайних фізичних навантаженнях	27	56,3
в стані спокою	21	43,7
Хрипи:		
Розсіяні сухі	37	77,6
Загальна слабкість, швидка втомлюваність	42	87,5
Подовження фази видиху, коробковий відтінок перкуторного звуку	48	100
Ціаноз	12	25
Підвищення ШОЕ	32	66,6

При фізикальному обстеженні виявлено подовження фази видиху і коробковий відтінок перкуторного звуку у 100 %, наявність сухих хрипів у 77,6 %, загальна слабкість, швидка

втомлюваність - у 87,5 %, ціаноз і наявність периферичних набряків у 25,0 % хворих, підвищення ШОЕ у 66,6 % осіб (табл. 1). Рентгенологічно відзначались прояви хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня (збільшення об'єму легень, сплюснення і низьке стояння діафрагми, перибронхіальний пневмосклероз, емфізематозні зміни).

5 Для виявлення тяжкості порушень бронхіальної прохідності проводили спірографічне дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), а саме його швидкісних показників, таких як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), пікова швидкість (ПТВ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) та співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ. Функція зовнішнього дихання досліджувалась за допомогою спірометра "Microlab" фірми Micro Medical 069-12г Версія 1,0.

10 Для загострення ХОЗЛ III ступеня тяжкості порушення бронхіальної прохідності характерне зменшення $30,0\% < \text{ОФВ1}, < 50,0\%$ від належного у поєднанні з ОФВ1, не більше, ніж на $12,0\%$ від належного після застосування фармакологічної проби, що вказує на неповну зворотність бронхообструкції, а також два або більше загострень на рік, або одне, що потребувало госпіталізації. Це високий ризик загострень.

15 Спірографія проводилась всім хворим вранці натще. Динаміка параметрів ФЗД до і після проведення базисної терапії в умовах стаціонару представлена в табл. 2., при застосуванні еферентних методів в табл. 3.

20 Як видно з даних табл. 2, показники ФЗД до лікування у хворих контрольної групи становили (у відсотках): ФЖЄЛ - $72,1 \pm 3,8$, ОФВ1 - $39,1 \pm 2,5$; ОФВ1 /ФЖЄЛ - $52,4 \pm 3,5$. Після базисної терапії достовірних відмінностей в показниках ФЗД до і після лікування не було встановлено. Лише констатовано дуже незначне покращення показників ФЗД, які виявилися недостовірними. Тільки у 2 хворих ми зафіксували збільшення показників ОФВ1, в 1,18 рази і ФЖЄЛ в 1,1 рази в порівнянні з вихідними даними до початку лікування.

Зниження рівня гіпоксії за результатами сатурації крові досягнуто у 57,9 % пацієнтів.

25

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання (%) у хворих на загострення ХОЗЛ III ступеня до і після проведення базисної терапії

Показник ФЗД	До застосування базисної терапії	Після завершення стандартизованого лікування
ОФВ1, %	$39,1 \pm 2,5$	$40,1 \pm 2,2$
ФЖЄЛ, %	$72,6 \pm 3,8$	$73,2 \pm 3,6$
ОФВ1/ФЖЄЛ, %	$52,4 \pm 3,5$	$53,2 \pm 3,1$

30 Щодо клінічних симптомів, то спостерігалось наступне: усі хворі відмітили деяке покращення загального стану, зменшення загальної слабкості, нормалізувалась температура тіла, але швидка втомлюваність за період стаціонарного лікування утримувалась у всіх хворих, лише у трьох хворих (14,3 %) зменшилась задишка в стані спокою, а при фізичних навантаженнях задишка зберігалась, як і при госпіталізації, у всіх 58,2 % пацієнтів. Зменшення кашлю з переходом гнійного мокротиння в слизове, а також його об'єму досягнуто у 12 (59,7 %), сухий кашель утримувався у 13 (60,1 %) хворих. Наявність розсіяних сухих хрипів, коробковий відтінок, подовження фази видиху та послаблення дихальних шумів, спостерігалось у всіх хворих протягом всього періоду лікування.

35 Отже, аналіз одержаних результатів свідчить про те, що застосована базисна терапія у обстежуваних хворих за період стаціонарного лікування протягом 12-14 днів не призвела до повної ремісії процесу і вимагала продовження або посилення базисної терапії у цієї категорії хворих.

40 Застосування еферентних методів лікування (основна група хворих) дозволило суттєво покращити результативність лікування.

Після п'ятої процедури застосування еферентних методів, проводилась попередня оцінка ефективності комплексної терапії. Усі хворі на цей період відзначили покращення загального стану, зменшення проявів інтоксикації, зниження температури тіла, вираженості задишки при фізичних навантаженнях, інтенсивності кашлю кількості та гнійності мокротиння, що давало підставу для продовження застосування озono- та лазеротерапії. Після завершення курсу (10 процедур) внутрішньовенного застосування озонованого фізрозчину та БЛОК з різною довжиною хвилі у більшості хворих кашель став слабким, сухий кашель зник у всіх пацієнтів, кашель з виділенням мокротиння у більшій половині хворих змінив характер мокротиння (з гнійного став слизовим); задишка проявлялась при звичних фізичних навантаженнях лише у 8

50

пацієнтів, а в стані спокою у 2 хворих, у всіх нормалізувалась температура тіла. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася покращення показників загального аналізу крові: до норми зменшилася загальна кількість лейкоцитів і знизилася ШОЕ.

Таблиця 3

Показники функції зовнішнього дихання (%) у хворих на ХОЗЛ III ступеня важкості при застосуванні еферентних методів

Показники спірометрії	До лікування	Після лікування	P
ФЖЕЛ (%)	69,76±3,22	75,06±3,14	<0,05
ОФВ ₁ (%)	37,25±3,09	47,68±3,76	<0,05
МШВ ₂₅ (%)	37,71±2,02	48,46±3,09	<0,05
МШВ ₅₀ (%)	34,38±3,15	52,31±3,12	<0,05
МШВ ₇₅ (%)	37,24±3,34	53,28±3,81	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	53,39±2,31	63,52±3,72	<0,05

Примітка:

P - вірогідність різниці параметрів між показниками до лікування і після проведеного лікування

5

Аналіз даних спірографії (табл. 3) показав, що до лікування у хворих основної групи показники ФЗД були наступними: ФЖЕЛ становила 69,76±3,20 %; ОФВ₁ 37,25±3,09 %; ОФВ₁/ФЖЕЛ - 53,39±2,31 %. Рівень сатурації крові складав 82 %. Застосування озоно- та лазеротерапії призвело до збільшення, порівняно з даними до лікування, показників ОФВ₁-1,8 разів (p<0,05) в межах від 6,2 до 12,0-15,4 %; МШВ₂₅ - у 1,28 разів (p<0,05), МШВ₅₀ - у 1,52 разів (p<0,05), МШВ₇₅ - у 1,43 разів (p<0,05) та ОФВ₁/ФЖЕЛ - у 1,20 разів (p<0,05), порівняно з даними до лікування. Рівень сатурації крові SaO₂ зріс до 95 %. Такого результату лікування при застосуванні лише базисної терапії досягнути не вдавалось. Побічних явищ при застосуванні еферентних методів не спостерігалось.

10

Результати аналізу клініко-функціональних та лабораторних даних у хворих з загостренням ХОЗЛ III ступеня важкості свідчать про доцільність та безпечність застосування на стаціонарному етапі розробленого способу лікування з використанням озоно- та лазеротерапії, що дало можливість зменшити тривалість загострення до 11,4±1,3 днів, при базисній терапії - 12,7±1,3 дні.

15

Моніторинг протягом 6 місяців стану пацієнтів, яким було застосовано в період загострення ХОЗЛ розроблений комбінований спосіб лікування (за даними спірометрії, вираженості симптомів ХОЗЛ, покращення переносимості фізичного навантаження, частоти загострень і госпіталізації, перебігу супутніх захворювань) довів, що частота загострень у цієї категорії хворих скоротилася до 1,0-1,5 разів на рік проти 2-3 разів, які були в анамнезі.

20

Отже, комбінована терапія загострень ХОЗЛ III ступеня важкості порушення бронхіальної прохідності з включенням еферентних методів (озоно-, лазеротерапії), які направлені на корекцію різних ланок патогенезу цього хронічного захворювання дає можливість зменшити вираженість клінічних та функціональних симптомів ХОЗЛ, скоротити ризик та частоту загострень, що дозволить сповільнити швидкість зниження порушень функції легень, підвищити якість життя хворих і навіть продовжити його.

25

Для об'єктивізації ефектів від застосування озоно-лазеротерапії в крові 46 хворих з загостренням ХОЗЛ проведено комплекс біохімічних методів дослідження, які характеризують ключові ланки метаболічних процесів ініційованих розвитком загострення.

30

Як критерії оцінки стану неспецифічної реактивності організму було вибрано декілька основоположних параметрів різнобічної дії: показники системної запальної відповіді - реактанти гострої фази запалення в сироватці крові, інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів, ємність антиоксидантного потенціалу в мембранах еритроцитів, рівень ендогенної інтоксикації (за вмістом МСМ), активність аденозиндезамінази.

35

Результати проведених досліджень показників системної запальної відповіді, ступеня вираженості ендогенної інтоксикації за МСМ наведені в таблиці 4, мембранозв'язаних процесів до і після застосування різних методів лікування у таблиці 5. Вихідні величини (до лікування) більшості досліджуваних біохімічних параметрів хворих першої та другої груп достовірно не відрізнялись між собою. В порівнянні з величинами зафіксованими в крові практично здорових осіб (донорів) всі досліджувані показники були в 1,2-1,8 рази вищими, ніж у здорових осіб (табл.

40

4). Рівень вмісту гаптоглобіну в сироватці крові був в 1,6 рази вищим у хворих як основної, так і контрольної груп. Коефіцієнт дисбалансу в системі протеїнази і їх інгібітора становить у хворих основної та контрольної груп однаково -0,043, що на 15,5 % більше, ніж у нормі. Активність аденозіндезамінази у хворих обох груп до лікування підвищена в 1,6 рази в порівнянні зі здоровими і становить $21,1 \pm 0,64$ од./л у хворих основної групи і $21,6 \pm 0,73$ од./л у хворих контрольної проти $13,0 \pm 0,40$ од./л у здорових осіб ($p_1 < 0,05$ - $p_2 < 0,01$ відповідно). Рівень ендогенної інтоксикації у хворих з загостренням ХОЗЛ складав $0,37 \pm 0,014$ ум. од. (у хворих основної групи) і $0,34 \pm 0,017$ ум. од. (у хворих контрольної), що вірогідно вище показників здорових осіб ($0,21 \pm 0,012$ ум. од., $p_1 < 0,05$ - $p_2 < 0,01$ відповідно).

Таблиця 4

Показники білків гострої фази запалення і середньо молекулярних пептидів в крові хворих з загостренням ХОЗЛ при застосуванні різних режимів лікування

Досліджувані показники і їх величина в нормі	Групи хворих			
	Основна		Контрольна	
	Еферентні методи (M±m)		Базисна терапія (M±m)	
	До лікування n=26	Після лікування n=26	До лікування n=20	Після лікування n=20
Гаптоглобін г/л $1,12 \pm 0,03$	$1,8 \pm 0,02^*$	$1,4 \pm 0,03^{*, **, ***}$	$1,8 \pm 0,03^*$	$1,6 \pm 0,03^*$
Церулоплазмін мкмоль/л $1,82 \pm 0,16$	$2,2 \pm 0,07^*$	$1,9 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,05^*$	$2,1 \pm 0,04^*$
Трансферин ум.од $5,9 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,09^*$	$6,2 \pm 0,13^{*, **, ***}$	$7,6 \pm 0,14^*$	$7,0 \pm 0,14^{*, **}$
α1-антитрипсин мкмоль/л $30,4 \pm 3,5$	$42,2 \pm 1,82^*$	$35,3 \pm 1,47^{**}$	$41,6 \pm 1,91^*$	$35,9 \pm 2,11^*$
Заг. протеїн. активи. мкмоль/л с $1,18 \pm 0,14$	$1,8 \pm 0,04^*$	$1,3 \pm 0,04^{*, **, ***}$	$1,8 \pm 0,05^*$	$1,5 \pm 0,04^{*, **}$
Аденозіндезаміназа од./л $13,0 \pm 0,40$	$21,1 \pm 0,64^*$	$14,7 \pm 0,14^{*, **, ***}$	$21,6 \pm 0,73^*$	$15,9 \pm 0,29^{*, **}$
МСМ ум.од $0,21 \pm 0,012$	$0,37 \pm 0,014^*$	$0,23 \pm 0,001^{*, **, ***}$	$0,34 \pm 0,017^*$	$0,25 \pm 0,004^{*, **}$

Примітка:

1. * різниця з нормою достовірна ($p < 0,05$ і менше);
2. ** різниця з даними до лікування достовірна ($p < 0,05$ і менше);
3. *** різниця з даними після базисної терапії ($p < 0,05$ і менше).

Порівняльний аналіз біохімічних показників у крові хворих на ХОЗЛ в фазі загострення під час застосування озono-лазеротерапії на тлі базисної терапії виявив, що біологічна дія доведеного озонованого розчину хлористого натрію та лазерне опромінення крові синім та червоним променями ініціює цілий каскад змін зі сторони глікопротеїдів в сироватці крові (табл. 4) та мембранозалежних процесів в мембранах еритроцитів (табл. 5). Рівень гаптоглобіну у хворих основної групи після проведення лікування був вірогідно нижчий в порівнянні як з вихідними даними, так і в порівнянні з результатами досліджень у контрольній групі ($1,4 \pm 0,03$ г/л проти $1,8 \pm 0,02$ г/л до лікування та $1,6 \pm 0,03$ г/л хворих контрольної групи, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$ відповідно) і у 65,0 % випадків не відрізнявся від показників норми. Проведеними дослідженнями встановлено, що гіперпродукція Нр при ХОЗЛ в фазі загострення є нелімітованим процесом і рівень його в крові наростає паралельно важкості загострення і стадії захворювання. Тому, така інтенсивність зниження рівня Нр в сироватці крові під час застосування еферентних методів лікування в фазі загострення ХОЗЛ важкої стадії свідчить про високу ефективність застосованих методів.

Показник залізовв'язуючої активності крові (трансферину) після застосування озono-лазеротерапії суттєво знизився (до $6,2 \pm 0,13$ ум. од., $p_1 < 0,01$) і був на 15,0 % нижчим, ніж у групі хворих, яким проводили лише базисну терапію ($p_2 < 0,05$). Рівень церулоплазміну початково підвищений як в основній ($2,2 \pm 0,07$ мкмоль/л, $p_1 < 0,05$) так і в контрольній групі хворих ($2,2 \pm 0,05$ мкмоль/л, $p_2 < 0,05$) в порівнянні з величинами норми ($1,82 \pm 0,16$ мкмоль/л) не зазнав суттєвих змін після застосування еферентних методів лікування, проте мав тенденцію до зниження і "нормалізації" рівня активності більш виражену в основній групі хворих, яким застосовували еферентну терапію ($1,9 \pm 0,03$ мкмоль/л), що свідчить про відсутність вичерпаності антиоксидантного потенціалу. Вираженість дисбалансу в системі протеїнази - інгібітори

протеїназ після лікування зменшилась на 15,0 % у хворих основної групи і величини $\alpha 1$ -антитрипсину та загальної активності протеїназ вірогідно не відрізнялись від показників практично здорових людей ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$ відповідно). Однонаправленість змін $\alpha 1$ -антитрипсину після проведеного лікування, який є основним сироватковим інгібітором серинових протеаз (перш за все нейтрофільної еластази), мала місце у хворих основної та контрольної груп. Його прискорений синтез індукується активацією локальних протеолітичних процесів, а ступінь підвищення активності - відображає гостроту характеру перебігу загострення. В цілому, наростання в крові концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину, як і Нр, Цп відноситься до захисних реакцій організму і одночасно маркує важкість і характер процесу. Зниження показників $\alpha 1$ -АТ і відповідне зниження загальної активності протеїназ (з $1,8 \pm 0,04$ мкмоль/л с до $1,3 \pm 0,04$ мкмоль/л • с, $p < 0,05$) свідчить про певне збалансування порушених за умов патології метаболічних процесів в системі "протеїнази-інгібітори" у хворих з ХОЗЛ при застосуванні комбінації еферентних методів в той час, як у хворих контрольної групи такого балансу досягти не вдалося.

Як відомо, аденозиндезаміназа (АДА) відіграє важливу роль в розвитку і функціонуванні клітин крові. Застосування озонованих фізіологічних розчинів та двоколірної комбінованої лазеротерапії спочатку синім, а після невеликої паузи - червоним лазером на тлі базисної терапії вірогідно знижує активність АДА в сироватці крові до $14,7 \pm 0,14$ од./л ($p < 0,01$), що суттєво не відрізняється від величин показників норми ($13,0 \pm 0,40$ од./л, $p > 0,01$). Застосування базисної терапії в поєднанні з ендоваскулярним введенням озонованого розчину натрію хлориду в наростаючій концентрації та двобарвної комбінованої лазерної терапії суттєво зменшує накопичення водорозчинних токсинів в крові на що вказує вірогідне зниження рівня молекул середньої маси (МСМ) (до $0,23 \pm 0,001$ ум. од., $p < 0,01$), як в порівнянні з вихідними даними ($0,37 \pm 0,014$ ум. од.), так і в порівнянні з результатами досліджень, проведеними у контрольній групі хворих ($0,25 \pm 0,004$ ум. од., $p < 0,05$) - при застосуванні лише базисної терапії. Динаміка змін МСМ, відображаючи ступінь метаболічного та токсичного навантаження на організм, його детоксикаційні можливості та резерви, може служити чутливим індикатором ефективності впливу застосованих еферентних методів лікування у хворих на ХОЗЛ важкої стадії в фазі загострення. Найбільш виразних змін зазнав рівень цього показника у хворих, у яких клінічна симптоматика зазнала суттєвих позитивних змін. У хворих другої групи інтенсивність зниження рівня МСМ була на $12,0 \pm 0,1$ % нижчою за час базисного лікування, ніж у хворих першої групи.

Таким чином, вміст і властивості плазмових білків при різних варіантах лікування зазнають виражених і не завжди однозначних змін. Принципово, що при високій ефективності лікування всі виникаючі зміни мають захисний характер, збільшуючи антипротеолітичний, протизапальний потенціал організму і запобігають інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів. Центральна роль в системі захисних реакцій організму належить також потужності внутрішньоклітинної системи антиоксидантного захисту, що попереджує надлишкове наростання ліпідної пероксидації у власних мембранах клітин.

Результати дослідження загальної оксидантної активності у плазмі крові хворих з загостренням ХОЗЛ важкої стадії виявили вірогідну інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), пов'язану з реакцією організму на гіпоксію, запалення і ендogenous інтоксикацію токсичними продуктами переокислення ліпідів. Перекисний гемоліз еритроцитів, вірогідно збільшений в порівнянні з величинами у нормі, сягав $10,8 \pm 1,14$ % у хворих обох груп ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), що в 4,3 рази перевершувало показники норми. Мобілізація каталази (табл. 5) при достатньо стабільному стані церулоплазміну (табл. 4) поєднувалась зі значним наростанням рівня загальної оксидантної активності плазми крові (в основній групі - $23,2 \pm 0,68$ %, в контрольній - $19,2 \pm 1,31$ %, вірогідність в порівнянні з нормою $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, відповідно). Рівні активності каталази були в середньому на 50,0 % (у хворих першої групи) і на 40,0 % (у хворих другої групи) нижчими, ніж у нормі ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, відповідно). Після проведення лікування значення показників, що характеризують процеси ПОЛ статистично значимо ($p < 0,05$) знизилися в порівнянні з їх значеннями до лікування у всіх групах хворих, що свідчить про зниження активності процесів вільно радикального окислення ліпідів. У групі хворих, які отримували тільки базисну терапію ці значення статистично значимо ($p < 0,05$) вищі, ніж у пацієнтів основної групи. У першій групі хворих (основній) загальна оксидантна активність плазми крові хворих з ХОЗЛ після проведення комбінованих методів лікування з використанням озono-, лазеротерапії знизилась у 4,1 рази (з $23,2 \pm 0,68$ % до $5,7 \pm 0,39$ %, $p < 0,01$). У хворих другої групи загальна оксидантна активність (ЗОА) знизилась після базисної терапії у 1,8 рази (з $19,2 \pm 1,31$ % до $10,9 \pm 0,91$ %, $p < 0,01$), що свідчить про переваги розробленого методу лікування.

Таблиця 5

Показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в крові хворих з ХОЗЛ важкої стадії в фазі загострення при застосуванні різних режимів лікування

Досліджувані показники і їх величина в нормі	Групи хворих			
	Основна		Контрольна	
	Еферентні методи (M±m)		Базисна терапія (M±m)	
	До лікування n=26	Після лікування n=26	До лікування n=20	Після лікування n=20
ЗОА % 0	23,2±0,68*	5,7±0,39*, **, ***	19,2±1,31*	10,9±0,91*, **, ***
ПГЕ Ер % 2,5±0,1	10,8±1,14*	4,4±0,24*, **, ***	10,8±1,06*	4,5±0,23*, **, ***
Каталаза Ер % 75,6±1.8	38,1±29*	65,4±1,29*, **, ***	46,3±1,91*	59,9±1,23*, **, ***

Примітка:

1. * різниця з нормою достовірна (p < 0,05 і менше);
2. ** різниця з даними до лікування достовірна (p < 0,05 і менше);
3. *** різниця з даними після базисної терапії (p < 0,05 і менше).

Серед безлічі показників, що характеризують властивості еритроцитів, найбільш важливим є їх резистентність - стійкість до руйнівних впливів різних факторів, що є інтегральним показником, який дозволяє судити про функціональний стан еритроцитів. В основі зміни резистентності еритроцитів під впливом зміни процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зміни температури тіла та інших факторів, лежать конформаційні модифікації макромолекул і цитоплазматичних мембран, що призводять до змін активності ферментних систем, енергетичного обміну, агрегатного стану та мобільності мембранних ліпідів, структури води і транспорту речовин через мембрани. Встановлено, що перекисний гемоліз еритроцитів у хворих з ХОЗЛ у фазі загострення був підвищеним до лікування у всіх осіб. Після проведення лікування інтенсивність ПЕГ Ер у хворих обох груп достовірно знизилась у 2,5 рази і становила у хворих першої групи 4,4±0,24 % проти 10,8±1,14 % до застосування еферентних методів, p<0,05; у хворих другої групи 4,5±0,23 % проти 10,8±1,06 % до застосування базисної терапії, p<0,05. Результати досліджень наведені у таблиці 5.

Комплексна дія базисної терапії та еферентних методів призвела до збільшення міцності еритроцитарних мембран до перекисної провокації і наблизила показники ступеня гемолізованих еритроцитів до контролю. Отримані результати свідчать про те, що застосування озono-, лазеротерапії призводить не тільки до істотного інгібування вільнорадикального окислення, а й, як наслідок цього, до підвищення міцності клітинних мембран.

Довення інфузія хворим основної групи озонованого фізрозчину і двоколірна лазеротерапія викликали підвищення активності ключового ферменту антиоксидантної системи - каталази у внутрішньоклітинному секторі еритроцитів з 38,1±1,29 % до 65,4±1,29 % (p<0,01), що в середньому на 14,5 % нижче норми. У хворих контрольної групи активність каталази підвищилася з 46,3±1,91 % до 59,9±1,23 % (p<0,01), що на 21,0 % нижче норми і вказує на зростання антиоксидантного потенціалу та зменшення інтенсивності процесів перекисдо- і радикалоутворення у цієї категорії хворих під час проведення лікування більш виражене при застосуванні еферентних методів. Позитивний ефект від застосування озono-лазеротерапії щодо корекції дисбалансу показників оксидантно-антиоксидантної системи (ОАС), як прояву метаболічної інтоксикації і ступеня вираженості накопичення МСМ, може розцінюватися як підтвердження наукової обґрунтованості використання еферентних методів для покращання не тільки клінічного перебігу ХОЗЛ, але, перш за все, для запобігання та усунення проявів ураження клітинних мембран, як патологічним процесом, так і тривалою терапією. Така динаміка змін свідчить про певну збалансованість прооксидантно-антиоксидантних процесів в умовах лікування. Синергізм різноспеціалізованих методів фізичного та хімічного впливу забезпечує високий рівень ефективності лікування хворих даної категорії.

Проведено вивчення впливу різних режимів лікування - базової терапії (референтна група) та базової терапії поєднаної з еферентними методами (основна група) на відновлення імунологічної реактивності хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Аналіз результатів імунологічних досліджень одержаних у хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, до початку лікування (табл. 6), виявив ряд порушень в системі фагоцитарного захисту, зокрема: зменшення кількості фагоцитуючих клітин (ФІ), (p<0,05), зниження їх

поглинальної здатності ($p < 0,001$), недостатність продукції кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів (НСТ-тест), ($p < 0,05$), пригнічення активності лізосомальних ферментів (КЛБ) гранулоцитарних лейкоцитів, ($p < 0,001$), а також активування гуморальної ланки імунітету з достовірним збільшенням у крові вмісту Ig M, Ig A, Ig E, ЦІК.

5 Лікування загострень ХОЗЛ, незалежно від режиму терапії, сприяло появі позитивних зрушень в системі імунітету. Однак, нормалізація показників, позитивна динаміка імунологічних зрушень відбувається інтенсивніше у хворих, які отримували комплексне поєднання базової терапії та еферентних методів.

10 Так, на етапі завершення комбінованого режиму лікування у хворих основної групи, відносно референтної, констатовано достовірне збільшення, поглинальної здатності нейтрофілів ФЧ - $5,3 \pm 0,2$ % та $4,5 \pm 0,3$ %, $p < 0,05$, кількості активних фагоцитів ФІ - $47,2 \pm 1,3$ % та $43,1 \pm 1,9$ %, $p < 0,05$, посилення кисеньзалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів НСТ - $8,5 \pm 0,6$ % та $6,4 \pm 0,3$ %, $p < 0,05$, ферментативно-протеолітичного потенціалу гранулоцитарних лейкоцитів КЛБ - $83,6 \pm 1,2$ % відносно $78,8 \pm 1,1$ %, $p < 0,05$, відповідно.

15 Застосування еферентних методів в комплексному лікуванні загострень ХОЗЛ сприяло появі позитивної тенденції до відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів. Після завершення режиму лікування у хворих основної групи спостерігалася нормалізація величин РБТЛ з ФГА - $39,7 \pm 2,5$ %, а у осіб референтної групи - лише тенденцію до зростання кількості проліферованих під дією ФГА лімфоцитів - $36,1 \pm 1,7$ %, відносно $45,6 \pm 2,1$ у групі донорів, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$, відповідно.

20 В процесі лікування, під дією терапії, незалежно від її режиму, у хворих основної та референтної груп відбувається сповільнення та нормування інтенсивності процесів антитілотворення імуноглобулінів класів: Ig A, Ig M, Ig E та ЦІК.

25 Отже, застосування озono-, лазеротерапії у лікуванні загострень ХОЗЛ, обумовлює відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів, посилення фагоцитарної активності гранулоцитарних лейкоцитів, кисеньзалежного та кисеньнезалежного метаболізму фагоцитарних клітин. Враховуючи це, що поліморбідний характер ураження при хронічному обструктивному захворюванні легень є результатом системного запалення, провідну роль у якому відіграють нейтрофільні гранулоцити, моноцити, лімфоцити, тому усунення порушень і відновлення функціональної повноцінності фагоцитарного захисту є запорукою пришвидшення купування загострень ХОЗЛ, підвищення результативності базової терапії та здовження періоду ремісії між загостреннями.

30 Аналіз результатів клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних, імунологічних та біохімічних досліджень показав, що новий метод комбінованої терапії (базисна терапія+озono+лазеротерапія) загострень ХОЗЛ значно підвищує результативність лікування хворих з загостренням ХОЗЛ тяжкого ступеня порушень бронхіальної прохідності в порівнянні з застосуванням лише базисної терапії, а глибокі біохімічні та імунологічні дослідження підтверджують безпечність застосування розроблених нових технологій лікування.

40 Впливаючи на найважливіші патогенетичні механізми бронхіальної обструкції еферентні методи лікування в запропонованих режимах дозволяють добитися значного зменшення в порівнянні з базисною терапією основних симптомів захворювання, на $10,3$ % збільшити частоту досягнення фази ремісії, зменшити не тільки курсові, але й разові дози застосовуваних медикаментів, в результаті чого знижується токсичний вплив препаратів на організм і зменшується кількість та частота побічних реакцій.

45 Спосіб рекомендується до впровадження у пуль-монологічних відділеннях при лікуванні хворих на загострення ХОЗЛ III ступеня важкості бронхіальної прохідності.

Таблиця 6

Характер змін в системі імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залежно від режиму лікування (референтна група - базова терапія; основна група - базова терапія + еферентні методи)

Показники	Донори (n=30) M±m	Референтна група (n=21)		Основна група (n=27)	
		до лікування M±m	після M±m	до лікування M±m	після M±m
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6,70±0,53	9,05±0,31	7,37±0,28 ▪	8,42±0,60	6,93±0,34▪
ФЧ (фагоцитарне число)	6,8±0,5	3,6±0,2	4,5±0,3 *▪	3,9±0,4	5,3±0,2*♦
ФІ (фагоцит. індек)(%)	67,1±0,5	39,8±2,4	43,1±1,9*	37,8±1,5	47,2±1,3*▪
НСТ (%)	9,3±0,8	5,5±0,5	6,4±0,3 *	5,2±0,2	8,5±0,6♦
КЛБ (%)	88,0±0,4	74,1±1,6	78,8±1,1*▪	76,1±0,9	83,6±1,2*♦
Е-РУК	46,1±2,8	36,5±1,3	37,3±1,5*	39,3±2,1	37,4±1,7*
РБТЛ з ФГА	45,6±2,1	34,0±2,2	36,1±1,7*	35,7±1,9	39,7±2,5
I g A (г/л)	1,88±0,11	2,19±0,13	2,01±0,09	2,26±0,11	1,91±0,07▪
Ig M(г/л)	1,15±0,09	1,65±0,07	1,43±0,12*	1,67±0,09	1,38±0,13
Ig G (г/л)	12,8±1,50	12,9±1,7	15,1±2,3	11,3±1,4	12,6±1,8
Ig E(МО)	62,5±9,4	156,7±7,6	126,7±8,5 *▪	145,2±8,6	137,4±9,1*
ЦІК (од.опт.щільн.)	78,1±5,6	172,4±11,2	126,8±9,6 *▪	165,5±8,3	105,7±7,5*▪

Примітки:

1. * зміни достовірні відносно групи донорів ($p < 0,05-0,001$)
2. ▪ зміни достовірні щодо початкових значень ($p < 0,05-0,001$)
3. ♦ зміни достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05-0,001$)

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб комбінованої терапії тяжкого загострення (без загрози життю) хронічного обструктивного захворювання легень, що включає базисну медикаментозну терапію, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду і внутрішньосудинне лазерне опромінення крові (синім і червоним випромінюванням), на фоні прийому 200 мг аскорбінової кислоти, при цьому насичуюча
- 10 концентрація озону в фізіологічному розчині нарощується від 4,0 мг/л в озono-кисневій суміші при першій процедурі (крок - 2,0 мг/л) до 12,0 мг/л з подальшим введенням 200,0 мл озонованого фізіологічного розчину з такою концентрацією озону до 10 процедур; перші три процедури проводять щоденно, далі чергують з внутрішньовенним лазерним опроміненням крові синім і червоним променями, яке проводиться через кубітальну вену, потужність на кінці
- 15 світловоду синього випромінювання ($\lambda-0,445$ мкм) 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц протягом 15 хвилин, перерва п'ять хвилин не виходячи з вени і опромінення крові червоним лазером ($\lambda-0,658$ мкм) потужність на кінці світловоду 4,0 мВт, тривалість процедури 15 хвилин, кількість сеансів 7.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601