



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3923

(13) U

(51) 7 A61K39/04, H01S3/00, H01S3/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТОРПІДНО ПЕРЕБІГАЮЧОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ
НА ФОНІ ДИСБАЛАНСУ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ

1

2

(21) 2004042460

(22) 02.04.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Іванов Георгій Анатольович, Писаренко Євген Іванович, Мажак Квітослава Дионізівна, Павленко Олександра Василівна, Шило Ольга Петрівна

(73) Іванов Георгій Анатольович, ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ГІГІЄНИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування торпідно перебігаючого деструктивного туберкульозу легень на фоні дисбалансу гормонального гомеостазу, який відрізня-

ється тим, що він складається з базисної терапії туберкульозу легень, на фоні якої здійснюється внутрішньовенне лазерне опромінення крові, причому при гіпертиреозі і гіперкортицизмі застосовують випромінювання гелій-неонового лазера з частотними модуляціями 9 кГц, потужністю на кінці світловоду 2,5 мВт, на курс дев'ять сеансів щоденно, та експозицією світловоду в просвіті вени - 30 хвилин, з повтором вказаного курсу через один місяць, а при гіпокортицизмі і гіпотиреозі використовують гелій-кадмієвий промінь з частотними модуляціями 4,5 кГц, потужністю на кінці світловоду 4 мВт, на курс сім сеансів щоденно, з експозицією світловоду в вени 30 хвилин та з повтором курсу через місяць.

Корисна модель відноситься до медицини і може бути використаний у фізіотерапії і ендокринології для лікування деструктивного туберкульозу легень, який перебігає на фоні дисбалансу гормонального гомеостазу.

Задачею даного винаходу є створення способу лікування деструктивного туберкульозу легень який перебігає на фоні дисбалансу гормонального гомеостазу шляхом сполученням терапевтичного і фізіотерапевтичного підходів в результаті цього досягається висока ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування торпідно перебігаючого деструктивного туберкульозу легень на фоні дисбалансу гормонального гомеостазу, який відрізняється тим, що він складається з базисної терапії туберкульозу легень на фоні якої здійснюється внутрішньовенне опромінення крові, причому при гіпертиреозі і гіперкортицизмі застосовують випромінювання гелій - неонового лазера з частотними модуляціями 9 кГц, потужністю на кінці світловода 2,5 мВт, на курс дев'ять сеансів щоденно, та експозицією світловода в просвіті вени - 30 хвилин, з повтором вказаного курсу через один місяць, а при гіпокортицизмі і гіпотиреозі використовують гелій - кадмієвий промінь з частотними модуляціями 4,5 кГц, потужністю на кінці світловода 4 мВт на

курс сім сеансів щоденно, з експозицією світловода в вени 30 хвилин та з повтором курсу через місяць.

Спосіб виконується наступним чином: для проведення ВЛОК гелій-неоновим лазерним випромінюванням використовують лазерний апарат АФЛ з довжиною хвилі 0,632 мкм з вмонтованим електронно-оптичним блоком для частотних модуляцій. Використовується частота модуляцій 9 кГц. Лазерний промінь вводиться в світловодну магістраль і далі в світловод, потужність на кінці світловода 2,5 мВт. Кубітальну вену пунктують ангиокатетером 0-1,0 або ін'єкційною голкою 0-1,0 через їх просвіт в вену вводиться світловод, голку або катетер з вени забирають, час перебування світловода в просвіті вени - 30 хв. Курс ВЛОК - 9 сеансів.

Лікування здійснюють на фоні терапії 3-4-ма антибактеріальними препаратами. Контрольне обстеження проводять через 2 - 2,5 тижня після закінчення ВЛОК.

Для проведення ВЛОК гелій-кадмієвим лазерним випромінюванням застосовується лазерний апарат типу „Максвел” з довжиною хвилі 0,44 мкм на апараті змонтований механічний модулятор. Використовується потужність на кінці світловода 4 мВт, частота модуляцій - 4,5 кГц. Кількість процедур на курс дорівнює семи. Техніка проведення

(13) U

(11) 3923

(19) UA

ВЛОК аналогічна попередньо описаній.

Як відомо функціонування клітин та їх властивості визначаються генетичними факторами, але швидкість перебігу метаболічних процесів в клітині, її відповідь на різноманітні подразники та сигнали - регулюються переважно трьома взаємообумовленими і взаємовпливаючими системами - нервовою, ендокринною та імунною. Практично всі групи гормонів в тій чи іншій мірі мають корегуючий вплив на імунну відповідь, тобто гормональні механізми передачі сигналів від ЦНС до органів - мішеней імунної системи є реальним і повинно розглядатись, як одні з найважливіших в організмі. Зміни оточуючого природного та біологічного середовища, потужний вплив ксенобіотиків на внутрішню екологію організму людини сприяють розвитку процесів дисрегуляції між нервовою, ендокринною та імунною системами, що безумовно негативно впливає на патогенез захворювань в тому числі і на перебіг туберкульозу.

Вивчення функціонального стану ендокринної системи на різних етапах розвитку експериментального туберкульозного процесу на 29 морських свинках виявило супресуючий вплив туберкульозної інфекції на тиреоїдну функцію щитовидної залози і секрецію гормонів кори надирників на ранніх етапах розвитку процесу. Виявлені порушення в ході розвитку туберкульозної інфекції носили виражений і стійкий характер, а їх фазність залежала від стадії запального процесу в легенях.

Нами проведено обстеження і комбіноване лікування, яке складалось з медикаментозних та еферентних методів терапії (ВЛОК синім і червоним спектром випромінювання) у 78 хворих на деструктивний туберкульоз.

Туберкульоз легень супроводжується стрес-реакцією, гіпоксією і запаленням, які складають основу активації ПОЛ. Вираженість дисбалансу в системі ПОЛ/АОС у хворих як інфільтративним так і дисимінованим туберкульозом легень була приблизно однакова у всіх груп обстежених і корелювала з величиною зрушень в системі гормонального гомеостазу.

Аналіз результатів досліджень проведених у хворих на туберкульоз легень дозволив диференціювати рівень вторинного імунодифіциту, що проявився різним ступенем зниження числа і функціональних властивостей Т-лімфоцитів у хворих з різним рівнем кортизолу: так, кількість Е-РУК при рівні кортизолу < 350 нмоль/л складала $19,2 \pm 3,4\%$ у хворих на туберкульоз легень, при нормі $46,1 \pm 2,8\%$ $p < 0,05$; при рівні кортизолу > 650 нмоль/л $-22,4 \pm 3,1$ $p < 0,02$. В той час як їх функціональна активність - до $23,3 \pm 3,1\%$ при нормі $32,5 \pm 2,1\%$ $p < 0,05$ в першому випадку і $22,7 \pm 2,1\%$ $p < 0,05$ при гіперкортицизмі (рівень кортизолу > 650 нмоль/л). Такий характер зниження функціональної активності Т-лімфоцитів незалежно від рівня кортизолу і вираженості порушень в системі гормональної регуляції свідчить про необхідність застосування середників з селективним впливом на їх функціональну активність. У всіх обстежених спостерігалось також достовірне зниження кількості хелперних та супресорних популяцій, що призвело до зниження імунно-регуляторного індексу, який виявив, що як популяційна так і абсолютна

кількість Т-клітин зазнала найвиразніших змін у хворих на туберкульоз легень на фоні гіперкортицизму, що супроводжувалось і достовірним зниженням їх функціональної активності у цієї групи хворих.

Специфічна реактивність у хворих на туберкульоз легень до проведення лазеротерапії була найвищою у хворих з підвищеним рівнем кортизолу і більш вираженим дисбалансом в системі „гіпофіз - щитовидна залоза". Чутливість організму до туберкуліну зростає в 2 рази (РБТЛ з ППД - L - $3,8 \pm 0,4\%$ проти $1,5 \pm 0,5\%$ в контролі; $p < 0,05$) у цієї групи хворих.

Крім цього, у цих хворих спостерігалась більша виразність інтоксикаційного синдрому (СМП > 480 ум. од.), вищі показники активності перекисного окислення ліпідів, диспротеїнемія, посилення активності гліколітичних процесів, зміщення рівноваги між протеолітичними ферментами і їх блокаторами. Підвищення кількісних характеристик специфічного імунітету (І - РУК - до $6,2 \pm 1,4\%$ у хворих на туберкульоз з рівнем кортизолу < 350 нмоль/л проти показників норми $4,5 \pm 1,5\%$), корелювало з реакцією білків гострої фази запалення: гаптоглобіном, фібриногеном.

У пацієнтів переважно з ексудативним типом перебігом специфічного процесу в легенях виявлено виражений дисбаланс гормонального гомеостазу, що виражається збільшенням коефіцієнту Т₄/Т₃, зниженням або підвищенням понад норму показника рівня кортизолу, більш вираженим зрушенням всіх досліджуваних компонентів гомеостазу, в порівнянні з хворими, які мали продуктивний характер запалення.

Пригнічення Т-клітинної ланки імунітету супроводжувалось зростанням кількості В-лімфоцитів. Виявлена дисфункція В-системи лімфоцитів характеризувалась дисбалансом імуноглобулінів різних класів, а також збільшенням в середньому в 2,5 рази ЦИК.

Виявлені зміни свідчать про неповноцінність системи ендогенних блокаторів протеаз, диспропорції в клітинних і гуморальних ланках імунітету, стимуляції утворення ЦИК.

Методом парної кореляції встановлено взаємозв'язки між показниками захисних систем організму. Найбільше число значимих зв'язків у хворих на туберкульоз легень має фібринолітична система. Так фібринолітична активність плазми позитивно корелює з кількістю Т-лімфоцитів ($r = +0,36$). Взаємозв'язок малої інтенсивності виявлено з рівнем трансферину ($r = +0,38$). Зворотній кореляційний зв'язок середньої інтенсивності виявлено між числом Т-лімфоцитів і рівнем Нр ($r = -0,42$).

Виявлені зміни в імунному гомеостазі, вираженість дисбалансу в системі ПОЛ/АОС та інших захисних систем організму мають прямі корелятивні зв'язки з глибиною дисбалансу гормонального гомеостазу, об'єктивізують розвиток торпедного перебігу деструктивного туберкульозу легень.

Застосування різних типів ВЛОК виявило багатовекторність свого патогенетичного впливу, що сприяло швидкій і ефективній стабілізації прогресуючого перебігу туберкульозу. Ми проаналізували особливості впливу ВЛОК на динаміку показників клітинного і гуморального імунітету у хворих з різ-

ним гормональним фоном при туберкульозі легень.

Випромінювання гелій - кадмієвого лазера у хворих зі зниженням рівнем кортизолу сприяло значному підвищенню його рівня з $217,3 \pm 42,1$ до $244,8 \pm 32,3$ нмоль/л, і знижуючи підвищений вихідний рівень кортизолу після закінчення курсу лазеротерапії через три тижні сприяло позитивній динаміці кількісних показників Т-ланки імунітету, що проявилось зростанням кількості Е-РУК з $19,2 \pm 3,4\%$ до $29,3 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$, так і підвищенням їх функціональної активності з $23,3 \pm 3,1\%$ до $29,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$, при низьких рівнях кортизолу і подібно при високих.

Найбільш позитивні зміни в гуморальній ланці імунітету проявились зниженням рівня ЦИК з $380,5 \pm 3,5$ ум.од. до $260 \pm 20,5$ ум. од., що підтверджує ефективність застосованого методу лікування.

Специфічна реактивність організму до туберкуліну знизилась, що проявилось в нормалізації І-РУК з $6,1 \pm 2,0\%$ до $4,7 \pm 1,8\%$, незначного зниження величини РБТЛ з РРД-Л - $3,8 \pm 0,4\%$ до $3,6 \pm 0,1\%$, $p > 0,05$.

Одержані результати свідчать про корегуючий вплив ВЛОК на гормональний дисбаланс, що в свою чергу позитивно впливає на нормалізацію імунологічної реактивності.

У 78 хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень було застосовано внутрішньо судинне лазерне опромінення крові з різною довжиною хвилі

Залежно від застосування методу ВЛОК досліджувані особи були поділені на три групи, які за віком, статтю та основними характеристиками туберкульозного процесу були майже ідентичними. Кожна група в свою чергу розділялась в залежності від рівня гормонального дисбалансу. Хворим першої групи (20 осіб з них у 11 - високий рівень гормонального дисбалансу, 9-з низькими показниками) було застосовано ВЛОК He-Ne лазером з частотними модуляціями ($\lambda = 0,63$ мкм, $\sim 9,0$ кГц); хворим другої групи (21 особа з них 9-з високим рівнем гормонального дисбалансу, 12 з низьким) - ВЛОК He-Cd лазером з частотними модуляціями ($\lambda = 0,44$ мкм, $\sim 4,5$ кГц); третю групу складали 37 хворих (25 - з високим і 12 з низьким рівнем гормонального дисбалансу) яким ВЛОК проводився

традиційном методом (He-Ne лазер без частотних модуляцій). Референтну групу складали 20 осіб хворих на деструктивний туберкульоз легень яким проводилась лише хіміотерапія.

Оцінку ефективності лікування хворих проводили на основі даних клінічного рентгенологічного та лабораторного методів обстеження. Встановлено, що в групах хворих, яким застосовано ВЛОК He-Cd лазером з частотними модуляціями в період інтенсивної протитуберкульозної терапії прояви інтоксикаційного синдрому зникали майже вдвічі швидше ніж у хворих, яким застосовували ВЛОК He-Ne лазер без модуляцій, у хворих яким проводилась лише хіміотерапія ці зміни наступали ще пізніше.

Аналізуючи один з найважливіших показників лікування хворих на туберкульоз легень - загоєння порожнин розпаду в легеневій тканині було відзначено наступне: при застосуванні ВЛОК He-Cd лазером з частотними модуляціями, в період інтенсивної хіміотерапії специфічного процесу (на третьому місяці лікування) на фоні нормалізації гормональних, метаболічних та імунних показників наступало швидке закриття порожнин розпаду, значно швидше ніж в інших групах. Так, у 14 із 20 хворих на інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень, порожнини розпаду закрились на протязі місяця після завершення курсу лазеротерапії, а у 6 - зменшились в розмірах. Індекс ефективності (Кч) складав $0,17$; - $0,11$ при інфільтративному і дисемінованому туберкульозі відповідно. У хворих, для лікування яких був використаний ВЛОК He-Ne лазером з частотними модуляціями індекс ефективності (Кч; при дисемінованому туберкульозі теж складав $0,11$, а при інфільтративному туберкульозі Кч був значно нижчим ($0,10$). В третій групі закриття порожнин розпаду спостерігалось на протязі четвертого місяця хіміотерапії. В референтній групі - на шостому місяці терапії.

Отже, згідно даних клінічної ефективності, ВЛОК He-Cd лазером з частотними модуляціями ($\lambda = 0,44$ мкм, $\sim 4,5$ кГц) доцільно застосовувати у хворих на деструктивний туберкульоз який супроводжується зниженням показників гормонального гомеостазу, а також ВЛОК He-Ne лазером з частотними модуляціями ($\lambda = 0,63$ мкм, $\sim 4,5$ кГц) - при високих показниках гормонального гомеостазу і бажано в перші три місяці хіміотерапії.