



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37540 (13) A

(51) 6 A61N5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНИХ АНГІОПАТІЙ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

(21) 99095007

(22) 08.09.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Зайцева Світлана Іванівна, Ющенко Леонід Павлович, Матвеева Світлана Леонідівна, Пашков Юрій Миколайович, Герасимова Тетяна Геннадіївна, Степаненко Ганна Леонідівна

(73) Харківський державний медичний університет

(57) Спосіб лікування діабетичних ангіопатій у хворих на туберкульоз, який включає лазерне опромінення крові, який відрізняється тим, що лазерне опромінення крові виконують крізьшкірно, додатково місцево опромінюють зони судинних та трофічних розладів на нижніх кінцівках, причому лазеротерапію призначають на тлі антимікобактеріальної терапії та компенсації вуглеводного обміну через 7 днів від початку лікування і тривалістю до отримання клінічного ефекту.

Винахід відноситься до медицини, а саме - до фтизіатрії та ендокринології та може використовуватись для лікування хворих з поєднаною патологією - туберкульоз та діабетичні ангіопатії.

Відомо, що у хворих на цукровий діабет туберкульоз легенів зустрічається в 2-5 разів частіше в порівнянні з іншим населенням. Одночасно зростає захворюваність на цукровий діабет серед хворих на туберкульоз. В літературі підкреслюється роль прихованого цукрового діабету в формуванні поєднаної патології. Відмічено, що латентний цукровий діабет виявляється у хворих на туберкульоз в 8-10 разів частіше, ніж серед інших категорій населення (див.: Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей / А.Г. Хоменко, М.И. Авербах, А.В. Александрова и др.; Под ред. А.Г. Хоменко. - М.: Медицина, 1988. - 576 с.).

Лікування хворих на туберкульоз легенів у поєднанні з цукровим діабетом залишається однією з найбільш складних проблем сучасної фтизіатрії, що пов'язано з явищем взаємного обтяжування обох захворювань. Можливі як прогресування туберкульозу, так і декомпенсація цукрового діабету з розвитком небезпечних для життя хворого ускладнень (див.: Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей / А.Г. Хоменко, М.И. Авербах, А.В. Александрова и др.; Под ред. А.Г. Хоменко. - М.: Медицина, 1988. - 576 с.).

Одним з найбільш небезпечних проявів цукрового діабету в даний час вважаються діабетичні ангіопатії, які є найчастішою причиною інвалідності та смерті пацієнтів (див.: Ефимов А.С. Диabetiche-ские ангиопатии - СПб.: Медицина, 1989. - 288 с.). Так, гангрена нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет зустрічається в 50 разів частіше порівняно з загальною популяцією, а ризик ампутацій вище в

15 разів (див.: Most R.S., Sinnock P. Epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals // Diabetes Care, 1983, v. 6, p. 87; Ефимов А.С., Скробанская Н.А. К проблеме патогенеза и лечения диabetiche-ских ангиопатий // Эндокринология: Республиканский межведомственный сборник МЗ УССР. - К.: Здоровье, 1991. - Вып. 21. - С. 29-80). За даними датських та американських вчених, ризик ампутації ще вищий - у 35 разів порівняно з недіабетиками. Причому протягом 5 років після ампутації у кожного другого діабетика вона повторюється. Ампутація стегна проводиться у 23,5% випадків, гомілки в 32,6%, пальців ступні у 43,4% (див.: Meyne Konrad Kompendium diabetischer Fuß. - Seesen: Version 3/96; Stegler H., Standl R., Standl E. et al. Der diabetische Fuß - Die wesentliche Rolle spielt die Prävention // Dt. Arztebl, 1995, 92:A591-595).

Не зважаючи на інтенсивні дослідження в галузі цукрового діабету, природа діабетичних ангіопатій до кінця не встановлена. Відомо лише, що патогенез даного спостереження є багатофакторним. Значну роль при цьому відіграють метаболічні порушення, зокрема підвищене сполучення глюкози з білками (гіперглікозування), активація сорбітолового та глюкуронового шляхів метаболізму глюкози, активація гексозамінів та опалових кислот з розвитком глікопротеїдемії та іншими порушеннями обміну, що призводить до порушення клітинних функцій в інсулінзалежних тканинах (див.: Haller H. Zellulare Mechanismen der Atherogenese // Deutsch. Med. Wschr, 1993, 118, p. 755-756).

Доказано, що ендогенні продукти глікозилювання утворюють міцні нерозчинні сполуки з колагеном та протеїнами тканин, які призводять до

(19) UA (11) 37540 (13) A

деструкції субінтимального матриксу. Наступне звуження медіального шару та розвиток медіосклерозу особливо характерне для діабетиків (див.: Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts in tissue and biochemical basis of diabetic complications // *New. Engl. J. Med.*, 1988, 318, р. 1315-1321). Поряд з цим відбувається утворення антитіл до змінених білків судинної стінки, формування імунних комплексів, які фіксуються на стінках судин і приймають участь в патогенезі діабетичної мікроангіопатії (див.: Асмоловская М.Б., Доросевич А.Е. Пато- и морфогенетические особенности диабетических ангиопатий // *Здравоохранение Беларуси*. - 1992. - № 7. - С. 53-59).

Невирішеність проблем цукрового діабету взагалі та діабетичних ангіопатій зокрема, обумовлюють неефективність їх лікування. Незважаючи на великий арсенал медикаментозних засобів, сучасна медицина не володіє достатньо ефективними лікарськими засобами, які дозволяють досягти стійкого ангіопротекторного ефекту без розвитку ряду побічних проявів (див.: Сучасні методи діагностики і лікування діабетичних мікроангіопатій: Метод. рекомендації / А.С. Ефімов, О.О. Сергієнко, Л.М. Сергієнко та ін. - К.: МОЗ України, Республіканський центр наукової медичної інформації, 1993. - 10 с.). Це обумовило пошук нових, в тому числі і немедикаментозних, методів лікування хворих з діабетичними ангіопатіями.

В останні роки для лікування хворих з діабетичними ангіопатіями більш широко стали застосовувати лазерне випромінювання, яке має здатність викликати конформаційні зміни в мембранному апараті клітини, зменшує агрегаційні властивості тромбоцитів та еритроцитів, підвищує фібринолітичну активність крові, покращує мікроциркуляцію, прискорює кровообіг в дрібних судинах та викликає ряд інших ефектів, що впливають на патогенетичні ланцюги в розвитку діабетичних ангіопатій.

Зокрема, мають місце повідомлення про застосування з позитивним ефектом червоного лазерного випромінювання (апарати АЛОУ-2 та АЛОУ-5) на ділянку попереково-хрестцевого нервового сплетіння, підколінну артерію та безпосередньо на виразкові пошкодження ступні (див.: Бородай Т.О., Любимова Л.П., Бирюкова М.С. Применение лазерной терапии у больных с эндокринной патологией // *Применение лазеров в медицине и биологии: Материалы VI Республиканской научно-практической конференции*, 8-13 апреля 1996 г. - Харьков, 1996. - С. 48-49; Воропай Т.И., Репко О.В. Лазеротерапия язвенных поражений стопы при сахарном диабете // *Применение лазеров в медицине и биологии: Материалы VI Республиканской научно-практической конференции*, 8-13 апреля 1996 г. - Харьков, 1996. - С. 58).

Позитивні результати отримані також у випадках надвенозного застосування лазерного випромінювання інфрачервоного діапазону від напівпровідникового лазеру "Узор" (див.: Свиридов Н.В., Швиренко И.Р., Антюнюк С.М., Сокрут Е.В. О возможности применения надвенозного лазерного излучения в лечении трофических язв у больных сахарным диабетом // *Применение лазеров в медицине и биологии: Материалы IX Международной научно-практической конференции*, 21-24 октября

1997 г. - Ялта, Харьков, 1997. - С. 133-134). Найбільш близьким до способу за винаходом за технічною суттю та результатами, що досягаються, є метод лікування діабетичних ангіопатій, описаний П.М. Боднар зі співавторами та обраний нами за прототип (див.: Використання лазерного опромінення у лікуванні хворих на цукровий діабет / П.М. Боднар, О.М. Приступлюк, Д.В. Кириєнко та ін. // *Эндокринология: Межведомственный сборник МЗ УССР*. - К.: Здоровье, 1992. - Вып. 22. - С. 41-44).

Вказані автори застосовували вітчизняний гелій-неоновий лазер ЛГ-75-1 з довжиною хвилі 0,6328 мкм, за допомогою якого проводилось внутрішньовенне лазерне опромінення крові 10 днів протягом 5-30 хвилин. Автори отримали позитивний клінічний ефект, який проявився зменшенням гіперглікемії та зростанням реографічного індексу.

Недоліки відомих методів лікування діабетичних ангіопатій, в тому числі і прототипу, полягають у такому:

1) лазеротерапія проводилась хворим, які страждали тільки цукровим діабетом у чистому вигляді, без поєднання його з туберкульозом, який значно обтяжує перебіг цукрового діабету та набагато ускладнює лікування;

2) проводилось внутрішньосудинне лазерне опромінення крові з передуючою опроміненню катетеризацією однієї з вен та введенням в судину лазерного світловоду. Подібна маніпуляція має певні технічні труднощі, потребує спеціально підготовленого фахівця та необхідного матеріального забезпечення, стерилізації світловодів, дотримання правил асептики та антисептики; можливі різноманітні ускладнення - розвиток флебіту, емболії тощо.

Нами накопичено певний досвід в питаннях лазеротерапії хворих на туберкульоз легенів (див.: Лазеротерапія в комплексному лікуванні деструктивного туберкульозу легенів / Л.П. Ющенко, Ю.М. Пашков, Т.Г. Герасимова та ін. // *Фотобіологія та фотомедицина*. - 1999. - № 1. - С. 31-38). В тому числі більше 5 років відпрацьовуються питання лазеротерапії у хворих на туберкульоз легенів та цукровий діабет з проявами діабетичних ангіополіневротатів, що знайшло відображення у відповідних публікаціях (див.: Матвеева С.Л. Применение лазеротерапии в комплексном лечении диабетических ангиопатий нижних конечностей у больных туберкулезом легких // *Применение лазеров в медицине и биологии: Тезисы докладов V Республиканской научно-практической конференции*, 8-13 апреля 1996 г. - Харьков, 1996. - С. 89-90 та ін.).

Накопичений досвід дозволив нам розробити та апробувати на 25 пацієнтах спосіб лікування хворих, що одночасно страждають на туберкульоз, діабетичні ангіопатії.

В основу винаходу покладена задача підвищення ефективності лікування діабетичних ангіопатій у хворих на туберкульоз за рахунок покращення процесів мікроциркуляції в судинах нижніх кінцівок, зменшення агрегаційних властивостей тромбоцитів та еритроцитів та підвищення фібринолітичної активності крові.

Задача, що покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування діабетичних ангіопатій, який включає лазерне

опромінення крові, згідно з винаходом, лазерне опромінення крові виконують крізьшкірно, додатково місцево опромінюють зони судинних та трофічних розладів на нижніх кінцівках, причому лазеротерапію призначають на тлі антимікобактеріальної терапії та компенсації вуглеводного обміну через 7 днів від початку лікування і тривалістю до отримання клінічного ефекту.

Проведення крізьшкірного опромінення крові викликає детоксикаційний, протизапальний, імунотропний ефекти та стимулює процеси загоєння порожнин розпаду, пригнічує популяцію мікобактерій і призводить до припинення бактеріовиділення навіть у хворих з наявністю резистентності МБТ до протитуберкульозних засобів. Загоєння туберкульозу позитивно впливає на перебіг цукрового діабету, полегшує прояви ангіопатії, попереджує подальше прогресування ангіопатії, попереджує подальше прогресування ангіопатій.

Місцеве лазерне опромінення зон судинних та трофічних розладів на нижніх кінцівках, покращує кровообіг за рахунок нормалізації процесів мікроциркуляції, зменшення агрегаційних властивостей клітин крові, підвищення фібринолітичної активності крові тощо.

Поєднання місцевого лазерного опромінення нижніх кінцівок з лазерним опроміненням крові потенціює його дію більш швидким досягненням клінічного ефекту.

Послідовність лікування наступна.

1. Хворим на діабетичну ангіопатію та туберкульоз спочатку призначають антимікобактеріальну терапію за схемою рекомендованою ВООЗ (див.: Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Ільницький І.І., Мясніков В.Г. Лікування туберкульозу. - К.: Логос, 1996. - 117 с.).

2. Одночасно з антимікобактеріальною терапією проводять компенсацію вуглеводного обміну шляхом призначення дієти, цукропонижуючих пероральних засобів або інсуліну.

3. Через 7 днів від початку хіміотерапії та застосування засобів, що компенсують вуглеводний обмін, хворим призначають крізьшкірне лазерне опромінення крові. Термін в 7 днів необхідний для адаптації хворих до призначеної хіміотерапії та можливої її у разі непереносимості туберкулоstaticів.

4. Лазеротерапію проводять таким чином:

використовується вітчизняна фізіотерапевтична установка АФЛ-1 з гелій-неоновим лазером ЛГ-75 з хвилею випромінювання 0,6328 мкм та потужністю випромінювання 25 мВт на виході зі світловоду, а також насадка на світловод з постійного магніту у вигляді кільця з внутрішнім діаметром 20 мм та індукцією 20 мТл;

світловод з насадкою з постійного магніту встановлюється на шкіру в ділянці ліктьового згибу над поверхнею серединної вени ліктя перпендикулярно до падаючого лазерного променя;

тривалість сеансу опромінення 30 хвилин, процедури проводяться через день, до отримання клінічного ефекту.

5. Сеанси крізьшкірного опромінення крові чергують з сеансами місцевого лазерного опромінення зон судинних та трофічних розладів на нижніх кінцівках:

місцеве лазерне опромінення проводиться за допомогою тієї самої лазерної установки АФЛ-1, але розфокусованим променем діаметром 2-3 см; час опромінення ділянок з судинними та трофічними порушеннями становить від 15 до 30 хвилин;

кількість сеансів залежить від швидкості розвитку зворотних позитивних змін в місцях враження. В середньому це 20-25 процедур;

при неповному ефекті через 1 місяць можливо проведення повторного курсу місцевого лазерного опромінення.

Проведення лазеротерапії за описаним способом має перевагу над відомими способами, оскільки може застосовуватись для лікування хворих на поєднану патологію - туберкульоз та діабетичну ангіопатію.

Контроль за ефективністю лікування здійснюють на основі клінічного спостереження в динаміці та реовазографії.

Перспективність застосування способу, що за-являється, ілюструє наступне спостереження.

1. Хвора П., 62 років, не працює (пенсіонер), історія хвороби № 644, поступила на лікування до клініки фтизіатрії 24.06.98 р. зі скаргами на кашель з незначною кількістю харкотиння слизового характеру, протягом 1,5 місяців напади задихи, підвищення температури до 38-39°, значно виражену загальну кваліть, відчуття спраги, мерзлякуватість ніг, слабкість в нижніх кінцівках під час ходьби та біль в них під час нічного сну. З анамнезу відомо, що 28 років вона страждає на бронхіальну астму, останні 15 років була вимушена постійно застосовувати глюкокортикоїди (преднізолон до 15-30 мл на добу). 12 років тому у хворої діагностований цукровий діабет, II тип, середньої тяжкості. Компенсація вуглеводного обміну досягалась шляхом призначення дієти та пероральних цукропонижуючих засобів (манілін 2 т на добу).

Наявність кашлю у хворої було розцінено в IV.98 р. як прояви пневмонії, з приводу чого хвора отримувала антибіотикотерапію (доксидиклін, гентаміцин, лінкоміцин, норфлоксацин) за місцем проживання але без ефекту.

При надходженні до тубдиспансеру стан хворої середньої тяжкості. В свідомості. Пересувається з труднощами у зв'язку зі слабкістю в лівій нозі. Гіпертонічної будови тіла, підвищеного харчування. Перкуторно над легеньми коробочний звук, над верхньою часткою справа притуплення. Дихання над зоною притуплення ослаблене, вислуховуються крепітація та дрібнопухирчаті вологі хрипи. Над всіма іншими ділянками легень дихання жорсткувате з подовженим видихом, безліч сухих розсіяних хрипів. Серце розширене вліво на 1,5 см. Тони серця глухуваті, ритмічні. Пульс 88 уд. на хвилину, задовільної якості. АТ 150/100 мм рт.ст. Живіт м'який, печінка збільшена на 4,5-5 см. Фізіологічні відправлення без особливостей.

Нижні кінцівки з блідою, холодною та сухою на дотик шкірою, на підшвах прояви гіперкератозу з їх розтріскуванням та мозолями в місцях стискування взуттям. Гіпотрофія м'язів лівої гомілки та відсутність ахілових рефлексів зліва, пульсація на судинах гомілки ослаблена. На лівій п'ятці виявляється чітко відмежована ділянка некротизованих

м'яких тканин розмірами 3х5 см з глибоко підтриманими краями.

Рентгенологічне (рентгенограма № 3104 від 24.06.98 р. та томограми 10-8 см № 3148 від 26.06.98 р.) в S₁ та S₂ правої легені виявляється інфільтрація з порожниною розпаду 2х1 см, легеневиї малюнок збагачений за рахунок перибронхіту та периваскуліту, корінь розширений. В лівій легені без вогнищевих та інфільтративних змін. Серце помірно збільшене вліво, аорта розширена, підвищеної інтенсивності.

Ан. крові від 25.06.98 р.: ер. $4,1 \times 10^{12}/л$, Нв - 108 г/л, лейкоц. - $34,2 \times 10^9/л$, еозин. - 0,5%, міелоц. - 0,5%, юні нейтроф. - 1%, п/я - 12%, с/я - 7%, л. - 6%, м. 3%, ШОЕ - 28 мм/год.

В сечі клінічний без особливостей. Глюкозурия 166,53-222,04 ммоль/л.

В мокротинні від 26.06.98 р. методом скопії виявлені мікобактерії туберкульозу (МБТ) - 1-2 екз. в полі зору.

Цукор крові: в 9.00 - 11,2 ммоль/л, в 11.00 - 15,4 ммоль/л, 13.00 - 22,0 ммоль/л.

30.06.98 р. консультована офтальмологом, заключення: діабетична ангіопатія сітківки.

Клінічний діагноз: інфільтративний туберкульоз верхньої частки правої легені у фазі розпаду, МБТ (+), 1 а гр. диспансерного нагляду.

Бронхіальна астма, інфекційно залежна, тяжкий персистуючий перебіг, фаза затихаючого загострення.

Емфізема, пневмосклероз ДН II, ПК II-га ст.

Цукровий діабет, II тип, середньої тяжкості, в стадії декомпенсації. Діабетична дістальна полінейропатія та ангіопатія нижніх кінцівок, хронічна ішемія III - IV ст з виразково-некротичними змінами лівої п'ятки; ангіопатія сітківки.

Ожиріння III ст.

Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II ст.

Хворій після проведеного обстеження призначена антимікобактеріальна терапія за схемою ВООЗ для пацієнтів, що відносяться до I категорії (із бактеріальним туберкульозом легень): ізоніазид - 0,3, рифампіцин - 0,6 та піразінамід - 2,0 щоденно.

З метою компенсації вуглеводного обміну хворій призначена дієта та ін'єкції інсуліну: вранці актрапід 8 од., в обід - 12 од. та увечері - 6 од.

Через 7 днів від початку антимікобактеріальної терапії хворій призначена лазеротерапія у відповідності з заявленим способом.

На тлі проводимого лікування у хворої протягом перших 2 тижнів значно покращилось самопочуття, зменшилися прояви інтоксикації, нормалізувалась температура, зникли біль та парастезії в нижніх кінцівках, останні на дотик стали більш теплими, починаючи з 5 процедури лазерного опромінення розпочалося відторження некротизованих тканин та виповнення виразки грануляціями, після 20 процедур місцевого лазерного опромінення епіталізація виразки та покращення периферичного кровообігу в нижніх кінцівках за даними реовазографії. Паралельно відмічалась нормалізація показників периферичної крові.

Ан. крові: через тиждень лікування: еритроц. - $3,6 \times 10^{12}/л$, Нв - 108 г/л, лейкоц. - $11,6 \times 10^9/л$, е. - 1%, п/я - 7%, с/я - 78%, л. - 12, м. - 2%, ШОЕ - 22 мм/год.

Ан. крові: через місяць лікування: еритроц. - $4,3 \times 10^{12}/л$, Нв - 150 г/л, лейкоц. - $5,5 \times 10^9/л$, е. - 1%, п/я - 3%, с/я - 56%, л. - 38, м. - 2%, ШОЕ - 10 мм/год.

Відмічена позитивна динаміка змін в легенях. Через 2 місяці лікування значне розсмоктування інфільтрації та зменшення порожнини розпаду в 3 рази. Повне розсмоктування інфільтрації та загоєння порожнин через 4 місяці.

Хвора виписана з клініки в задовільному стані. Контрольне обстеження через рік свідчить про стабільність змін в легенях.

Компенсація вуглеводного обміну підтримується дієтою та прийомом 2 таблеток манінілу. Біль в нижніх кінцівках не турбує, періодично виникають парастезії, ступні холодні на дотик, знижений ахілов рефлекс зліва, проба Опеля та Самуельса, дані реовазографії свідчать про порушення гемодинаміки.

Деструктивних змін не має. Хворій рекомендовано проведення повторного курсу лазеротерапії.

Таким чином, на нашу думку, даний спосіб є досить ефективним.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
