



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) A4 (11) 23378

(51) A61K 38/20 (2009.01)

A61P 5/00 (2009.01)

КОМИТЕТ ПО ПРАВАМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ИННОВАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2009/0613.1

(22) 04.05.2009

(45) 15.12.2010, бюл. № 12

(72) Абылайулы Жангентхан; Большакова Светлана Викторовна; Аканов Жанай Айканович; Ахмад Насир; Молдабек Гульнара Конырбаевна; Идрисов Алишер Саугабаевич

(73) Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

(56) Боклин А.А., Кривошеков Е.П., Блащенко С.А., Данилов А.И. Влияние тактики хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы на состояние иммунитета. - Самарский государственный медицинский университет. Клиническая медико-санитарная часть. Материалы международного симпозиума «Диабетическая стопа». -2005, № 3, с. 63.

Любарский М.С., Шевела А.И., Шумков О.А. и соавт. Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению // Русский медицинский журнал. 2001, Т. 9, № 24, с. 13.

Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы. Consilium Medicum. – 2002, Т. 4, № 10

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НЕЙРО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ**

(57) Изобретение относится к медицине, и может быть использовано при лечении синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы у больных сахарным диабетом.

Для лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы предлагается локальное применение рекомбинантного ИЛ - 2 (ронколейкин).

Способ локального применения рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкина) заключается в формировании дополнительных капилляров для улучшения кровотока на нижних конечностях у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы нейро-ишемической формы. Данный способ лечения предупреждает развитие и формирование трофических язв и гангрены нижних конечностей.

Способ лечения осуществляется малыми дозами препарата рекомбинантного интерлейкин-2 (ронколейкин) с локальным воздействием на иммунную систему с запуском каскадного механизма цитокинов, а именно за счет повышения уровня ИЛ-10, стимулирующего рост стволовых региональных, которые в свою очередь регулируют неоангиогенез, и способствуют образованию новых капилляров.

Лечебный результат достигается тем, что у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы нейро-ишемической формы улучшается приток и отток крови в нижних конечностях.

Избранный метод экономически менее затратный, универсален, так как доступен для выполнения на любом уровне оказания медицинской помощи, малоинвазивный. улучшает качество жизни пациента, по срокам лечения непродолжительный, не требующий долгого обучения врачебного персонала и, самое главное, высокоэффективный.

(19) KZ (13) A4 (11) 23378

Изобретение относится к медицине, а именно лечению нейро-ишемической формы синдрома диабетической стопы.

Известен способ лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы сосудистым препаратом альпростадил (вазапростан) активное вещество (простагландин E1). Данный препарат используется в виде внутривенных инъекций в дозе от 40 до 80 мг в сутки. [H.W.Seyberth, W.Cawello, B.Watzer, Y.Schweer, A.Leonhardt. Фармакологические исследования PGE 1 у человека. International Angiology. 995, Vol. 14. Suppl.1 to N 1., Prostaglandins and Control of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. Ed. by K.Schror and P.Ney. Birkhauser Verlag. Hasel-Hoston-Berlin, 1997, K.Balzer. W.Rogatti, K.Ruttgerodt. Therapeutische Wirksamkeit von Prostaglandin E1-intravenose PGE1-Therapie bei AVK im Stadium III/VI Therapiewoche. 1989, Vol. 39, P. 2736-2742, В.С. Савельев, В.М. Кошкин - Критическая ишемия нижних конечностей. Москва, изд. «Медицина», 1977 г., стр.160].

Недостатком данного способа лечения препаратом альпростадиллом (вазапростан) являются: большое количество противопоказаний, быстрый распад активного вещества лекарственного препарата, необходимость длительного (3-4 часа) внутривенного введения, высокая себестоимость лечения.

Известен также способ лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы сосудистым препаратом тренталом (пентоксифиллин), который назначается внутривенно в виде инфузий в дозе от 400 до 600 мг разведенного в 250 или 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида [Великов В.К. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови и значение его коррекции при диабетической микроангиопатии. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук - М., 1989.- с. 46. Абылаев Ж.А., Голубятникова Г.А., Тулемисов Е.У., Королева Т.В. Медикаментозные пути коррекции нарушений микроциркуляции при сахарном диабете. Методические рекомендации. Алма-Ата 1984 г. - с.11-12].

Недостатками известного способа лечения препаратом трентал (пентоксифиллин) являются: большое количество противопоказаний, риск кумуляции, развитие побочных эффектов у пациентов с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени, длительное (2-3 часа) внутривенное введение.

Известный также способ лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы препаратом интерлейкин-2 (ронколейкин). Данный препарат вводится в виде внутривенной инъекции в дозе от 250 тыс. ЕД до 1 000 000 ЕД с разведением в 0,9 % растворе натрия хлорида 400 мл. [Боклин А.А., Кривошеков Е.П., Блащенко С.А., Данилов А.И. // Влияние тактики хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы на состояние иммунитета.- Самарский Государственный медицинский университет. Клиническая медико-санитарная часть.

Материалы международного симпозиума «Диабетическая стопа».-2005.-№ 3.- с.63., Любарский М.С., Шевела А.И., Шумков О.А. и соавт. //Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению./ - Русский медицинский журнал. - 2001 - Том 9.- № 24.- с.13. 3) Международное соглашение по диабетической стопе. - 2000. - М.: Издательство «Берег». - с. 12., Светухин А.М., Земляной А.Б. // Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы.- 2002.- Consilium Medicum.- Том 4.- № 10)].

Недостатками известного способа лечения препаратом интерлейкин-2 (ронколейкин) являются: отсутствие непосредственного воздействия на синдром диабетической стопы нейро-ишемической формы при внутривенном введении, длительное внутривенное введение (3-4 часа).

Известен также способ лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы хирургическим методом - баллонная ангиопластика с самораскрывающимся стеном с системой доставки при атеросклерозе бедренной, подколенной и подвздошной артериях [Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Ишемическая диабетическая стопа. В кн.: Синдром диабетической стопы//И. И. Дедов и соавт. М., Универсиум Паблишинг. 1998. - С. 82-101., Bakal C, Sprayregen S., Schaeinbaum K. et al. Membranlipid alteration and Nat-pumping of the intrapopetea arteries, results in 53 patients//Am. J. Radiol. - 1990. -Vol. 154. - P.825-831., Woefle K. D. et al. Distalvein gratt reconstruction for isolated tibio-peroneal occlusive in diabetics with critical foot ischemia How does it work// Eur. J. Vase. Surg. - 1993. - Vol. 7. - P. 409-413].

К недостаткам данного способа следует отнести: инвазивный метод, длительность проведения оперативного вмешательства и необходимость использования специального оборудования (ангиограф, набор рентген контрастных реактивов и расходных материалов, специально оборудованное помещения для проведения ангиографии, специально подготовленный персонал), узкие показания (атеросклероз крупных артерий), высокая стоимость выполнения баллонной ангиопластики.

Задачей предполагаемого изобретения является лечение синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы терапевтическим методом с непосредственно локальным воздействием на нижнюю пораженную конечность. Вместе с тем способ лечения должен быть экономически менее затратным, доступным на любом уровне оказания медицинской помощи, малоинвазивным, улучшающим качество жизни пациента, непродолжительным, не требующим длительного обучения врачебного персонала и, самое главное, высокоэффективным. Для выполнения данной задачи используется способ лечения малыми дозами препаратом интерлейкин-2 (ронколейкин) с локальным воздействием на улучшение кровотока нижних конечностей при синдроме диабетической стопы нейро-ишемической формы.

Описание изобретения с необходимыми сведениями, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Это метод местного целенаправленного лечения именно на улучшение кровотока нижних конечностей при синдроме диабетической стопы нейро-ишемической формы. Для лечащего врача необходимо уяснить, что данный метод лечения высокоэффективен, малотравматичный, экономически малозатратный и прост в выполнении даже в амбулаторных условиях. Это лечение нужно проводить для профилактики развития гангрены и трофических язв, с целью сохранения и недопущения ампутации нижних конечностей.

Синдром диабетической стопы - патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом (СД), которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и создает условия для формирования острых и хронических язв, костно-суставных поражений и гнойно-некротических процессов.

Ведущими факторами, приводящими к поражению стоп при диабете, являются:

1. периферическая нейропатия
2. деформации стоп с формированием зон высокого давления
3. периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей.

В основе развития нейроишемического и/или ишемического поражения стоп лежит периферический атеросклероз. Типичными клиническими проявлениями при этом являются болезненность стопы или язвенного дефекта, зябкость, истончение и сухость кожи, которая подвержена микротравмам, в особенности в области пальцев и латеральной поверхности стоп.

Число случаев ампутаций по данным различных исследований варьирует от 7 до 206 на 100 тыс. населения в год. Различия в частоте связаны с особенностями планирования исследований и отсутствием системы должного учета. В 85% случаев всем ампутациям, связанным с СД, предшествуют язвенные дефекты стоп. В 50-70% случаев причиной ампутаций является гангрена, в 20-50% наличие инфекции. В большинстве случаев ампутации выполняются при сочетании ишемии и инфекции [International Concensus on the Diabetic Foot. 1999]. Более 50% пациентов с ампутацией подвергаются контралатеральной ампутации в течение 4 лет [Dargis V., et al. «Benefits of a Multidisciplinary Approach in the Management of Recurrent Diabetic Foot Ulceration in Lithuania. A prospective study» Diabetes Care 22:1428-1431, 1999, Ebskov B. Josephsen P: Incidence of re amputation and death after gangrene of the lower extremity. Prosthet Orthot Int 4:7788, 1980].

СДС является дорогостоящим осложнением, так как приводит к длительной госпитализации, реабилитации больных и дополнительным расходам, связанным с уходом и социальным обслуживанием. Поразительны масштабы экономических затрат. Согласно отчетам за период с 1995 по 1996 годы 1.5

миллиарда \$ были потрачены непосредственно на лечение язвенных поражений стоп у больных СД [Harrington C. Zagari M.J. Corea J. et al: A cost analysis of diabetic lower extremity ulcers. Diabetes Care 2000; 23:1333-1338.]. Почти три четверти указанной суммы приходилось на стационарный этап лечения. В настоящее время, ежегодная стоимость лечения язвенных поражений стоп в США составляет 5 миллиардов \$ на прямые медицинские затраты и 400 миллионов \$ на косвенные медицинские затраты [Bloomgarden ZT: Nephropathy and neuropathy. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999. Diabetes Care 2000; 23:549-556.]. Из всего сказанного очевидна экономическая целесообразность проведения лечебных и профилактических мероприятий.

Для эффективного лечения и последующего предупреждения развития гангрены и трофических язв, ампутаций нижних конечностей, которые развиваются вследствие нейро-ишемической или ишемической форм синдрома диабетической стопы предлагается локальное инъекционное применение препарата ИЛ-2 (ронколейкин).

Конкретные действия для проведения лечения при синдроме диабетической стопы нейро-ишемической формы.

Технический результат достигается тем, что лечение проводится локально с непосредственным воздействием на образование дополнительных капилляров в нижних конечностях у больных сахарным диабетом.

Сущность способа заключается в том, что рекомбинантный ИЛ - 2 (ронколейкин) играет главную роль в регуляции гуморального и клеточного иммунитета, повышая уровень ИЛ-10, который в свою очередь стимулирует рост столовых региональных клеток, регулирующий неоангиогенез, который проявляется формированием дополнительных и новых капилляров.

Способ лечения рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкином) синдрома диабетической стопы нейро-ишемической и осуществляется следующим образом.

Требуемый лечебный результат достигается тем, что производится локальное воздействие на сосуды нижних конечностей препаратом ронколейкин в дозе 500 тыс. ЕД. разведенный в 0,9% физиологического раствора хлорида натрия.

500 тыс. ЕД ронколейкина разводили в 5,0 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия и делали подколки инсулиновым шприцом начиная от коленного до голеностопного сустава по ходу сосудов голени a.tibialis по 5 подколок с обеих сторон, всего 10 подколок. Курс локального лечения на фоне стандартной сахароснижающей терапии составил 3 недели: больному 1 раз в неделю проводились локальные инъекции ронколейкина на обе нижние конечности. Данный метод заключался в создание дополнительных коллатералей для улучшения притока крови. В исследование принимали участие 20 больных, длительно болеющих СД с СДС нейро-ишемической формой.

До и после лечения исследовали иммунограмму, ангиографию сосудов нижних конечностей, цитокины, проводили доплерографию и

Таблица 1.

Результаты исследования иммунного статуса и цитокинового профиля до и после лечения у больных СД с синдромом диабетической стопы нейро-ишемической формы

Цитокины	До лечения	После лечения	P
Гамма интерферон	1,63±0,2	1,74±0,4	P>0,05
Альфа -ФНО	0,47±0,8	0,42±0,1	P>0,05
ИЛ-1b	4,48±0,7	5,02±0,4	P>0,05
ИЛ-1РА	369,9±61,9	479,0±34,9	P>0,05
ИЛ-2	4,56±1,3	9,61±0,7	p<0,001
ИЛ-4	1,86±0,6	3,34±0,7	P>0,05
ИЛ-6	3,28±0,9	4,21±0,7	P>0,05
ИЛ-10	5,68±1,2	12,12±1,3	p<0,001
ИЛ-18	212,2±28,8	368,9±25,7	p<0,001
G	13,5±0,4	15,3±0,3	p<0,001
A	2,6±0,1	3,2±0,1	P>0,05
M	1,72±0,1	1,95±0,1	P>0,05
E	262±23,1	173±28,3	P<0,001

Как видно из таблицы 1 у больных СД 1 типа после локального применения ронколейкина наблюдается достоверное повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-18 в сыворотке крови. ИЛ-2 играет главную роль в регуляции гуморального и клеточного иммунитета, ИЛ-10 стимулирует рост стловых региональных клеток, регулирующий неоангиогенез.

До и после лечения была проведена доплеро- и ангиография сосудов нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы нейро-ишемической формой. По результатам данных исследований, достоверно выявлено и доказано формирование новых капилляров в пораженных нижних конечностях, представленных в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительные показатели количественной и полуколичественной оценки УДС СК артерий нижних конечностей у больных СД до и после лечения ронколейником

УДС СК		Больные, получавшие терапию с п/к введением ронколейкина (n=20)			Больные, получавшие терапию без ронколейкина (n=20)		
		до лечения	после лечения	P	До лечения	после лечения	P
RPost Tibialis	PI	10,1±1,49	7,02±0,63	<0,05	9,48±1,02	8,25±0,70	>0,05
	RI	0,99±0,01	0,98±0,01	>0,05	0,98±0,01	0,98±0,01	>0,05
	Mean	2,34±0,35	1,03±0,15	<0,05	3,07±0,39	3,08±0,28	>0,05
LPost Tibialis	PI	11,9±1,27	8,58±0,72	<0,05	9,22±0,95	8,85±1,00	>0,05
	RI	0,99±0,01	1,00±0,01	>0,05	0,98±0,01	0,97±0,01	>0,05
	Mean	1,17±0,27	0,84±0,08	>0,05	2,12±0,37	2,59±0,33	>0,05
R Dor Pedis	PI	7,84±1,14	7,32±0,78	>0,05	9,67±1,52	8,40±1,07	>0,05
	RI	0,93±0,05	0,98±0,01	>0,05	0,97±0,01	0,99±0,01	>0,05
	Mean	1,19±0,24	1,18±0,22	>0,05	1,18±0,19	1,15±0,22	>0,05
LDor Pedis	PI	11,2±1,33	7,44±1,06	<0,05	11,78±2,86	10,19±1,90	>0,05
	RI	0,98±0,01	0,99±0,01	>0,05	0,98±0,01	0,96±0,02	>0,05
	Mean	1,10±0,32	0,71±0,15	>0,05	1,87±0,15	1,05±0,16	>0,05

При анализе полученных результатов видно, что у больных СД получавших лечение ронколейкином подкожно, произошло достоверное снижение индекса пульсации на R Posterior Tibialis и L Posterior Tibialis, на L Dorsalis Pedis. Скорость кровотока имеет тенденцию к снижению у данной группы пациентов, и достоверно снизилась на R Posterior Tibialis, но на других артериях достоверных результатов мы не получили. В

контрольной группе, несмотря на общее улучшения состояния, достоверных результатов при контрольном исследовании УДС СК мы не получили.

Клинический пример: Пациент О-ев К.О, 1987 г.р., Клинический диагноз: «Сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, декомпенсация обменных процессов. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей, нейро-ишемическая форма, синдром

диабетической стопы 1 ст. Диабетическая нефропатия 3 ст. по Могенсену, ХПН 0.

Диабетическая непролиферативная нейроретинопатия, частичная осложненная катаракта, миопия 1 степени; Синдром Мориака»

Из анамнеза: болен СД в течение 13 лет. Неоднократно проходил курсы стационарного лечения. Госпитализация в НИИ КиВБ по квоте ВСМП. Отмечается умеренное прогрессирование диабетической нефропатии.

По результатам обследования была подтверждена декомпенсация обменных процессов (гликированный гемоглобин - 12,5%.); на УЗДГ: диабетическая стопа, ишемическая форма 1 ст.; консультация врача-офтальмолога: диабетическая непролиферативная нейроретинопатия, частичная осложненная катаракта, миопия 1 степени.

Больному проведена стандартная подготовка к ангиографическому обследованию: проба на новокаин, йод, очистительная клизма.

При ангиографии сосудов нижних конечностей венозной фазе отмечается задержка контрастного вещества в подколенной артерии (a. poplite), в верхней трети передней большеберцовой и задней большеберцовой артериях (a. tibialis anterior, a. tibialis posterior) и малоберцовой артерии (a. peronea). Крайне замедленное контрастирование в артериях стопы (a. plantenies medialis et lateralis) (Фиг. 1).

По данным ангиографического исследования достоверно подтверждено формирование дополнительных капилляров после курса локального применения ронколейкина на нижние конечности, которые проявлялись нормализацией скорости прохождения контрастного вещества по сосудам голени: подколенной артерии (a. poplite), в верхней трети передней большеберцовой и задней большеберцовой артериях (a. Tibialis anterior, a.

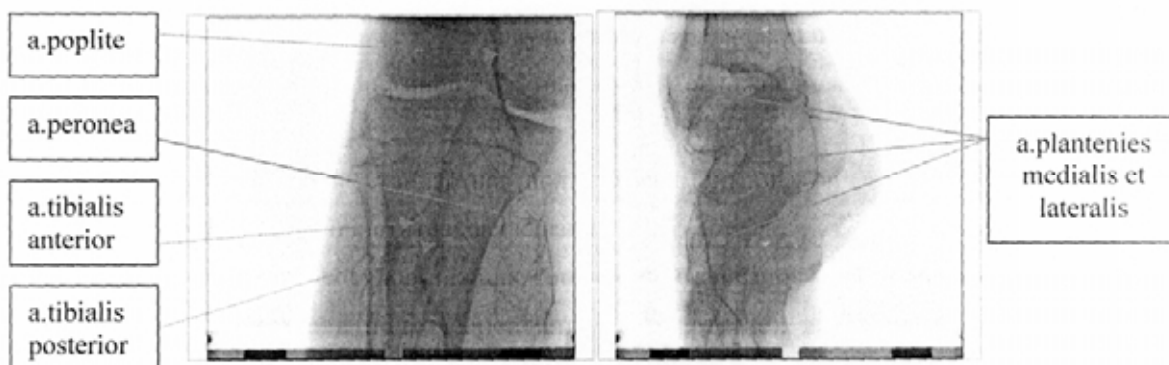
tibialis posterior) и малоберцовой артерии (a. peronea), отмечается хорошее контрастирование артерии стопы (a. plantenies medialis et lateralis). Фиг. 2

Помимо объективных данных, субъективно больными после лечения ронколейкином отмечено потепление нижних конечностей («впервые нижние конечности перестали мерзнуть, стал спать без носков»), дистанция безболевой ходьбы увеличилась, боли в нижних конечностях прошли, исчезли нейропатические проявления в виде парестезии.

Таким образом, местное лечение рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкином) способствует формированию дополнительных капилляров на нижних конечностях у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы нейроишемической формы. Что позволяет предупредить формирование трофических язв и гангрены нижних конечностей, предотвратить ампутацию и дальнейшую инвалидизацию трудоспособного взрослого населения больных сахарным диабетом.

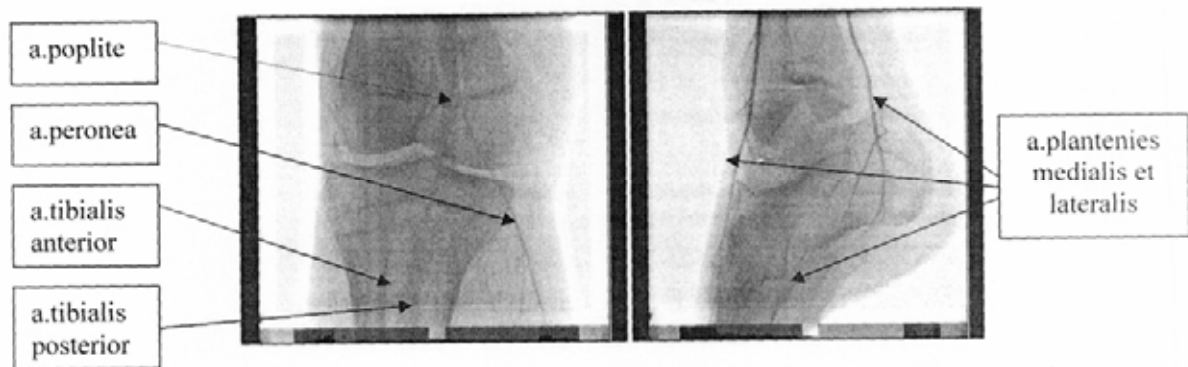
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения синдрома диабетической стопы нейро-ишемической формы, включающий использование рекомбинантного ИЛ-2 - ронколейкин в дозе 500 тыс. ЕД, разведенного в 5,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, **отличающийся** тем, что данную дозировку лекарственного препарата применяют локально в виде 5 подколок с обеих сторон, начиная от коленного до голеностопного сустава по ходу сосудов голени a.tibialis с курсом терапии 1 раз в неделю в течение 3 недель.



Фиг. 1 - Ангиография сосудов нижних конечностей у больного СД 1 типа с синдромом диабетической стопы нейро-ишемической формы до локального применения ронколейкина.

Примечание: стрелками указана задержка прохождения контрастного вещества в венозной фазе подколенной артерии и крайне замедленное прохождение контрастного вещества в артериях стопы.



Фиг. 2 - Ангиография сосудов нижних конечностей у больного СД 1 типа с синдромом диабетической стопы нейро-ишемическая форма после локального применения ронколейкина.

Примечание: стрелками указано, что в венозной фазе контрастное вещество не задерживается в подколенной артерии и усиление контрастирования артерий стопы.