ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **BY** (11) **11072**
(13) **C1**
(46) **2008.08.30**
(51) МПК (2006)
A 61K 31/185
A 61K 31/21

(54) **СПОСОБ КОМПЕНСАЦИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВНЕПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ**

(21) Номер заявки: a 20060104
(22) 2006.02.09
(43) 2007.10.30
(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (BY)
(72) Авторы: Гарелик Петр Васильевич; Мармыш Геннадий Григорьевич; Милешко Мария Иосифовна (BY)
(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (BY)
(56) МИЛЕШКО М.И. Актуальные вопросы гепатологии. 5-й международный симпозиум гепатологов Беларуси. Тез. докл. - Гродно, 2002. - С. 65-66.
RU 2132194 C1, 1999.
UA 63868 A, 2004.
SU 1271519 A1, 1986.
SU 1729494 A1, 1992.
МИЛЕШКО М.И. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Вып. 3. Ч.2. - Мн., 2001. - С. 132-136.
МИЛЕШКО М.И. Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреатобилиарной хирургии. Материалы XXIV Пленума правления ассоциации белорусских хирургов. - Мн., 2004. - С. 92-93.
ГАРЕЛИК П.В. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с различными формами холестаза : Автореф. дис. - М., 1991. - С. 10-11, 39-41.
МАСЛАКОВА Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза : Автореф. дис. - Мн., 1994. - С. 16-17.

(57)
Способ компенсации острой печеночной недостаточности при внепеченочном холестазе путем ежедневного в течение 7-10 дней эндобилиарного введения во внепеченочные желчные протоки лекарственной смеси, включающей 3 мл 2,5 % раствора диклофенака натрия и 50 мл 0,25 % раствора новокаина, и создания давления в билиарном русле 140-180 мм водного столба с последующей декомпрессией, **отличающийся** тем, что давление в билиарном русле создают введением дополнительно 50-100 мл 0,25 % раствора новокаина, а декомпрессию осуществляют через час.

Изобретение относится к области медицины, а именно к хирургии, и может использоваться при лечении острой печеночной недостаточности при механической желтухе.

В настоящее время отмечается увеличение числа больных с механической желтухой различного происхождения. Основным осложнением внепеченочного холестаза является печеночная недостаточность. Следовательно, разработка новых способов лечения острой печеночной недостаточности является актуальным. Это и явилось поводом для создания настоящего изобретения.

BY 11072 C1 2008.08.30

Репозиторий ГрГМУ

Известен способ билиогепатоперфузии 4 % раствора таурина при лечении острой печеночной недостаточности при внепеченочном холестазе [Маслакова Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. - Гродно, 1994. - 148 с.]. После наложения лапароскопической холецистостомы в желчные пути ежедневно капельно по двухпросветной трубке вводят таурин в общем объеме 60,0 мл, растворяя его в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Недостатком способа является его недостаточная эффективность.

Известен способ лечения острой печеночной недостаточности при механической желтухе путем билиогепатоперфузии на фоне дозированной декомпрессии желчных путей [Гарелик П.В. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с различными формами холестаза: Дис. ... док. мед. наук: 14.00.27. - Гродно, 1991. - 376 с.]. Сразу же после наложения лапароскопической холецистостомы в желчный пузырь по двухпросветной трубке вводят лекарственную смесь, состоящую из дибунола, гепарина и террилитина, растворенных в физиологическом растворе натрия хлорида. Постоянное капельное введение лекарственной смеси в билиарное русло производится до создания давления в желчном пузыре в пределах 140-180 мм водного столба. После этого наряду с введением жидкости в желчный пузырь синхронно осуществляется отток из него так, чтобы давление поддерживалось на заданном уровне.

Недостатком способа является то, что этот способ улучшает метаболические процессы в гепатобилиарной системе, но имеет слабый противовоспалительный эффект.

Задача изобретения - повышение эффективности лечения острой печеночной недостаточности при механической желтухе.

Поставленная задача решается путем введения медикаментозной смеси раствора диклофенака натрия во внепеченочные желчные ходы, что способствует ограничению воспалительного отека, снижению внутрипротокового давления и улучшению оттока желчи.

Способ осуществляют следующим образом. Больным внепеченочным холестазом формируют холецистостому и в случае выделения по дренажу густой застойной желчи проводят предварительное промывание желчных ходов раствором новокаина 0,25 % в количестве 100-150 мл до появления светлой желчи. Манипуляцию проводят натощак. Затем больным ежедневно в течение 7-10 дней во внепеченочные желчные ходы вводят лекарственную смесь в виде раствора диклофенака натрия 3 мл (ампулированного фармакопейного препарата "Диклофенак") и новокаина 0,25 % - 50 мл (общий объем 53 мл). Манипуляцию заканчивают введением раствора новокаина 0,25 % (50-100 мл) до создания давления в билиарном русле 140-180 мм водного столба для продвижения лекарственной смеси во внепеченочные желчные протоки, после чего дренаж перекрывают на 1 час. Затем дренаж открывают, и происходит декомпрессия.

Срок 7-10 дней обосновывается клинической картиной, лабораторными и биохимическими данными. Количество вводимой медикаментозной смеси 53 мл и новокаина 50-100 мл обосновано объемом желчных протоков.

Приводим доказательства возможности осуществления предлагаемого способа. Нами обследовано 35 больных механической желтухой, находившихся на лечении в хирургическом отделении Центральной городской клинической больницы г. Гродно. Возраст больных составил от 20 до 87 лет. Мужчин было 16, женщин - 19.

Общее состояние больных в день поступления в подавляющем большинстве расценивалось согласно проявлению острой печеночной недостаточности как средней тяжести (18 человек) и тяжелое (17 человек). Тяжесть состояния зависела от давности существования желтухи (до одной недели - 14 больных, больше недели - 21 больной), выраженности гипербилирубинемии (191,00 ± 21,97 мкмоль/л), маркеров печеночной недостаточности (аспартат-аминотрансфераза - 1,3394 ± 0,1248 ммоль/ч. л, аланин-аминотрансфераза 1,8606 ± 0,1774, щелочная фосфатаза - 11,25 ± 0,71 ммоль/ч. л) и наличия сопутствующих

Репозиторий ГрГМУ

заболеваний. Всем больным проводилась наружная декомпрессия желчных ходов методом формирования холецистостомы (22 - лапароскопическая холецистостома по Роуэру, 13 - чрескожно-чреспеченочная холецистостома под ультразвуковым контролем).

Больные разделены на группы.

I группа - 25 человек с механической желтухой, которым во внепеченочные желчные ходы через холецистостому вводился раствор диклофенака натрия (мужчин - 12, женщин - 13). II группа - 10 человек с механическим холестазом и наружным отведением желчи через холецистостому, которым не проводилась медикаментозная эндобилиарная гепатоперфузия (мужчин - 4, женщин - 6).

В первую группу вошли больные со следующими заболеваниями внепеченочных желчных ходов и поджелудочной железы: холедохолитиаз - 9 больных (у 2 он сочетался со стенозом большого дуоденального сосочка), изолированный стеноз большого дуоденального сосочка - 1 больной, хронический панкреатит - 6 больных, холангит - 3 больных, стриктура дистального отдела холедоха - 1 больной, рак поджелудочной железы - 3 больных, рак терминального отдела холедоха - 1 больной, рак большого дуоденального сосочка - 1 больной.

Во вторую группу вошли больные с заболеваниями: холедохолитиаз - 5 больных, хронический панкреатит - 2 больных, холангит - 1 больной, рак поджелудочной железы - 2 больных.

При оценке возрастных градаций отмечено преобладание лиц старше 60 лет - 19 больных в первой группе и 7 больных во второй группе.

Больным I группы ежедневно в течение 7-10 дней после наложения холецистостомы проводилось промывание внепеченочных желчных ходов раствором новокаина 0,25 % - 100-150 мл и вводилась лекарственная смесь в виде раствора диклофенака натрия 3 мл (ампулированного фармакопейного препарата "Диклофенак") и новокаина 0,25 % - 50 мл (общий объем 53 мл). Манипуляцию заканчивали введением раствора новокаина 0,25 % в объеме около 50-100 мл до создания давления в билиарном русле 140-180 мм водного столба, после чего дренаж перекрывался на 1 час.

Эндобилиарная перфузия диклофенака натрия оказала положительное влияние на клиническое течение острой печеночной недостаточности. На фоне активной медикаментозной терапии за 9-10 дней у первой группы больных и за 10-17 дней у второй удалось уменьшить явления острой печеночной недостаточности, перевести ее в стадию компенсации и подготовить больных ко второму - "открытому" - этапу операции, направленному на восстановление пассажа желчи.

В табл. 1 показаны уровни биогенных аминов, их предшественников, метаболитов нмоль/л и значения стандартных биохимических тестов в плазме крови больных механической желтухой в различные сроки после операции, без эндобилиарного введения диклофенака натрия, (среднее ± средняя ошибка среднего).

Таблица 1

Показатели	1 сутки после операции	5 сутки после операции
5-окситриптофан	43,34 ± 6,794*	18,7 ± 6,597
3,4-диоксифенилуксусная кислота	7,41 ± 2,007	4,5 ± 0,600*
5-оксииндолуксусная кислота	5,03 ±1,540*	2,3 ± 0,882
Триптофан	41334,43 ± 6488,743	41345,3 ± 6064,582
3 -метокси-4-оксифенилуксусная (гомованилиновая) кислота	162,40 ± 55,022	153,3 ± 112,891
Серотонин	38,11 ± 11,558	17,8 ± 9,606
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч. л	9,58 ± 0,635*	7,48 ± 0,667*
Аспартат-аминотрансфераза, ммоль/ч. л	1,1881 ± 0,1253	0,869 ± 0,1001
Аланин-аминотрансфераза, ммоль/ч. л	1,5355 ± 0,1682	1,142 ± 0,1322

Репозиторий ГрГМУ

Продолжение таблицы 1

Показатели	1 сутки после операции	5 сутки после операции
Билирубин, мкмоль/л	117,42 ± 18,208	72,2 ±16,433
Прямой билирубин, мкмоль/л	69,35 ± 10,935	44,7 ±12,381
Амилаза, ед./ч. л	30,52 ± 1,350*	33,0 ± 4,924

p < 0,05 по отношению к группе больных с применением диклофенака натрия.

В табл. 2 показаны уровни биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в плазме крови больных в различные сроки после I этапа операции на фоне эндобилиарного введения диклофенака натрия, нмоль/л.

Таблица 2

Биохимические показатели	Контроль (здоровые лица)	1 сутки	5 сутки	10 сутки
	n = 31	n = 21	n = 21	n = 21
VMA	224,6 ± 33,72	199,7 ± 22,28	204,87 ± 35,40	476,85 ± 315,16
DOPA	484,7 ±101,83	816,7 ± 206,05	453,21 ± 96,28	1 38,44 ± 34,82*#$
Tyr	143194,6 ± 28349,05	97858,4 ± 11059,64	78585,23 ± 5688,46	74381,36 ± 8990,68
5-HTP	7,1 ± 0,92	23,8 ± 3,87*	16,91 ± 1,19*	13,66 ± 2,00*#
DOPAC	1,1 ± 0,16	2,7 ± 0,84*	1,19 ± 0,20	1,41 ± 0,21
5-HIAA	1,7 ± 0,39	1,5 ± 0,30	1,29 ± 0,23	1,60 ± 0,37
Trp	72525,4 ± 12931,02	41576,0 ± 6008,56	37380,03 ± 4688,11*	39029,72 ± 6534,46
HVA	64,0 ± 11,74	43,5 ± 5,33	37,34 ± 11,17	386,42 ± 361,04
5-HT	76,1 ± 24,78	28,8 ± 7,26	29,46 ± 11, 84	17,13 ± 6,59
ЩФ	1,3 ± 0,09	4,0 ± 0,38*	2,56 ± 0,27*#	1,73 ± 0,17*#$
АСТ	0,5 ± 0,02	1,5 ± 0,20*	0,88 ± 0,11*#	0,60 ± 0,14#
АЛТ	0,8 ± 0,06	1,9 ± 0,39*	1,09 ± 0,09*#	0,66 ± 0,06#$
Билирубин	11,1 ± 0,52	139,0 ± 20, 17*	52,32 ± 7,72*#	15,43 ± 1,52*#$
Прямой билирубин	3,0 ±0,11	79,6 ±13,20*	31,29±5,35*#	6,10±1,03*#$
Амилаза	28,7 ± 0,59	44,4 ± 1,95*	33,90 ± 1,28*#	29,24 ± 0,76#$

Примечание - Различия между группами:

* p < 0,05 по сравнению с контролем;

# p < 0,05 по сравнению с больными через 1 сутки после операции;

$ p < 0,05 по сравнению с больными через 5 суток после операции.

В табл. 3 показаны уровни биогенных аминов, их предшественников, метаболитов в желчи больных механической желтухой в различные сроки после операции, без эндобилиарного введения диклофенака натрия, нмоль/л (среднее ± средняя ошибка среднего).

Таблица 3

Показатели	1 сутки после операции	5 сутки после операции
5-окситриптофан	34,57 ± 7,945*	17,2 ± 9,493*
3,4-диоксифенилуксусная кислота	6,04 ± 1,024	8,1 ± 1,464
5-оксииндолуксусная кислота	7,48 ± 3,222*	3,1 ± 1,847
Триптофан	17460,20 ± 6634,217	26742,4 ± 9331,074
3-метокси-4-оксифенилуксусная (гомованилиновая) кислота	67,37 ± 14,305	25,4 ± 7,574
Серотонин	106,28 ± 55,173	5,1 ± 2,664

p < 0,05 по отношению к группе больных с применением диклофенака натрия.

Репозиторий ГрГМУ

В табл. 4 показаны уровни биогенных аминов, их предшественников в желчи больных в различные сроки после I этапа операции на фоне эндобилиарного введения диклофенака натрия, нмоль/л.

Таблица 4

Биохимические показатели	Контроль	1 сутки	5 сутки	10 сутки
	n = 10	n = 21	n = 21	n = 21
VMA	213,0 ± 37,54	228,9 ± 49,68	243,17 ± 71,64	101,14± 16,30*#
DOPA	386,4 ± 97,84	207,1 ± 43,69	193,13 ± 34,72*	301,97 ±37,22
Tyr	68873,9 ± 27817,71	122274,8 ± 36362,52	73240,81 ± 16633,64	62912,63 ± 24175,48
5-HTP	10,3 ± 1,65	7,2 ± 1,21	7,52 ±1,06	5,43 ±1,31*
DOPAC	3,6 ± 0,50	21,5 ± 12,20	16,46 ±11,05	1,82 ± 0,64
5-HIAA	1,2 ± 0,35	0,6 ± 0,23	1,02 ± 0,38	0,68 ± 0,19
Trp	19128,9 ± 8414,20	42043,0 ± 13227,82	30362,91 ± 8819,37	15660,73 ± 5060,62
HVA	29,6 ± 20,77	172,5 ± 94,95	17,63 ± 14,95	16,89 ± 4,82
5-HT	16,8 ± 4,34	23,7 ± 9,39	20,48 ± 10,26	12,98 ± 5,50

Примечание - Различия между группами:

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

# $p < 0,05$ по сравнению с больными через 1 сутки после операции.

Из табл. 1-4 следует, что больные, получавшие диклофенак натрия, имели в течение 1 суток после формирования холецистостомы более низкие (т.е. более близкий к контролю) уровни 5-окситриптофана как в плазме крови, так и в желчи, чем больные, которым раствор диклофенака натрия в желчные пути не вводился. Это различие было достоверным и на 5 сутки после операции. На фоне билиогепатоперфузии раствором диклофенака натрия на 5 сутки после операции пришли к норме показатели 3,4-диоксифенилуксусной кислоты в плазме. В группе больных, не получавших диклофенак натрия, 3,4-диоксифенилуксусная кислота оставалась повышенной в 2,8 раза по сравнению с группой, подвергшейся эндобилиарной инфузии диклофенака натрия. Приведенные данные свидетельствуют, что билиогепатоперфузия раствором диклофенака натрия у больных с механической желтухой оказывает существенный, по сравнению с контрольной группой, положительный эффект на показатели обмена триптофана, связанные с синтезом серотонина, и приводит к нормализации систем катехоламинов, стабилизации деградации дофамина.

Приводим конкретный пример, подтверждающий возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Больной Щ., 77 лет, и.б. № 5454. Поступил в клинику общей хирургии 22.08.2001. Основной диагноз - ЖКБ: острый калькулезный холецистит. Осложнения - механическая желтуха. Длительность желтухи меньше 1 недели. Сопутствующие заболевания - хронический атрофический гастрит, хронический рецидивирующий панкреатит. После предоперационной подготовки 25.08.2001 была проведена холецистолитостомия, сформирована холецистостома. Было проведено промывание желчных ходов раствором новокаина 0,25 % в количестве 100-150 мл до появления светлой желчи. Затем больному ежедневно в течение 10 дней во внепеченочные желчные ходы вводили лекарственную смесь в виде раствора диклофенака натрия 3 мл (ампулированного фармакопейного препарата "Диклофенак") и новокаина 0,25 % - 50 мл (общий объем 53 мл). Манипуляцию заканчивали введением раствора новокаина 0,25 % (50-100 мл) до создания давления в билиарном русле 140-180 мм водного столба для продвижения лекарственной смеси во внепеченочные желчные протоки, после чего дренаж перекрывали на 1 час. Затем дренаж открывали, и происходила декомпрессия.

Репозиторий ГрГМУ

В табл. 5 отражены показатели, подтверждающие уменьшение явлений острой печеночной недостаточности в результате лечения диклофенаком натрия.

Таблица 5

Показатели	При поступлении	1 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции
ЩФ	5,2	116	95	98
АСТ	0,55	153	46	45
АЛТ	0,96	133,9	62	48
Билирубин	226,2	27,1	11,7	12,5
Бил. прям.	172,0	16	6	5
а-амилаза	30	34	28	30

12.09.2001 закрытие холецистостомы. 5.10.2001 больной выписан домой в удовлетворительном состоянии. Всего в стационаре проведено 44 дня.

Эндобилиарное введение диклофенака натрия приводит к угнетению синтеза простагландинов, простациклина, фактора активации тромбоцитов, провоспалительных медиаторов, а также нивелированию влияния этих цитокинов на лейкоциты, что способствует ограничению воспалительного отека, снижению внутрипротокового давления и улучшению оттока желчи.

Таким образом, включение в комплексное лечение больных внепеченочным холестазом билиогепатоперфузии раствором диклофенака натрия позволяет эффективнее нормализовать показатели обмена биогенных аминов, быстрее купировать явление острой печеночной недостаточности и улучшить непосредственные результаты лечения больных с длительно существующей механической желтухой.

Способ прост в выполнении, не требует сложных методик и может применяться в любой хирургической клинике.

Репозиторий ГрГМУ

Национальный центр интеллектуальной собственности.
220034, г. Минск, ул. Козлова, 20.