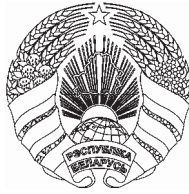


**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 11546

(13) С1

(46) 2009.02.28

(51) МПК (2006)
G 01N 33/50

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ
ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

(21) Номер заявки: а 20061052

(22) 2006.10.27

(43) 2008.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Гарелик Петр Васильевич;
Могилевец Эдуард Владиславович;
Харитоненко Татьяна Владимиров-
на (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение об-
разования "Гродненский государст-
венный медицинский университет"
(ВУ)

(56) ДАВЫДОВ А.А. и др. // Эндоскопиче-
ская хирургия. - 2002. - № 2. - С. 34-35.

SU 1119659 A1, 1984.

SU 1597666 A1, 1990.

RU 2128835 C1, 1999.

БРЕХОВ Е.И. // Эндоскопическая хи-
рургия. - 2000. - № 2, - С. 14.

СТЕБУНОВ С.С. и др. // Материалы
XI съезда белорусских хирургов. - Т. II.
Гродно, 1995. - С. 346-347.

ГАРЕЛИК П.В. и др. Актуальные во-
просы современной медицины: Сбор-
ник научных трудов, посвященный
200-летию узловой клинической боль-
ницы г. Гродно. - Гродно, 2002. -
С. 134-138.

(57)

Способ оценки функционального состояния печени после лапароскопической хо-
лецистэктомии, **отличающийся** тем, что определяют в отделяемом из подпеченочного
пространства через 24 часа после холецистэктомии активности АлАТ, АсАТ и щелочной
фосфатазы и, если активность АлАТ составляет более 59,38 Ед/л, активность АсАТ - более
195,1 Ед/л, а активность щелочной фосфатазы - более 80,7 Ед/л, диагностируют наличие
цитоллиза и холестаза в печени.

Изобретение относится к области медицины, а именно клинической биохимии, и мо-
жет применяться для оценки изменения функционального состояния печени после воздей-
ствия электрокоагуляции в ходе лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ).

В настоящее время существует необходимость в оценке повреждения паренхимы пе-
чени и изменения ее функционального состояния у пациентов при ЛХЭ.

Наиболее близким к предлагаемому является способ оценки функционального состоя-
ния печени до и после ЛХЭ путем определения активности аланинаминотрансферазы
(АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня билиру-
бина в сыворотке крови. По изменению этих показателей в сыворотке крови после данно-
го оперативного вмешательства судят о влиянии электроэксцизии желчного пузыря (ЖП)
на функциональное состояние печени [Влияние электроэксцизии желчного пузыря на те-
чение послеоперационного периода и функциональное состояние печени / А.А. Давыдов
[и др.] // Эндоскопическая хирургия. - 2002. - № 2. - С. 34].

Недостатком этого способа является то, что он является недостаточно чувствительным для оценки повреждения паренхимы печени и изменения ее функционального состояния в зависимости от особенностей оперативного вмешательства и других факторов. По нашим данным не всегда обнаруживаются статистически значимые различия при сравнении этих показателей сыворотки крови в группах с техническими трудностями при ЛХЭ, с дополнительным гемостазом ложа ЖП и без них, с различной длительностью оперативных вмешательств, а также в разновозрастных группах.

Задачей изобретения является разработка более чувствительного способа оценки функционального состояния печени после ЛХЭ.

Поставленная задача решается путем определения активности аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в венозной крови до лапароскопической холецистэктомии и через 1 сутки после операции. Дополнительно определяют в отделяемом из подпеченочного пространства через 24 часа после лапароскопической холецистэктомии активности АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы и, если активность АлАТ составляет более 59,38 Ед/л, активность АсАТ - более 195,1 Ед/л, а активность щелочной фосфатазы - более 80,7 Ед/л, диагностируют наличие цитолиза и холестаза в печени.

Способ осуществляют следующим образом.

У пациентов перед ЛХЭ, а также на 1-е сутки после операции в венозной крови исследуются активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, уровни общего белка и общего билирубина. Дополнительно по дренажу через 24 часа после операции получают отделяемое из подпеченочного пространства и в нем также определяют активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и, если активность АлАТ составляет более 59,38 Ед/л, активность АсАТ - более 195,1 Ед/л, а активность щелочной фосфатазы - более 80,7 Ед/л, диагностируют наличие цитолиза и холестаза в печени.

Измерения проводят в надосадочной жидкости, полученной путем центрифугирования отделяемого из подпеченочного пространства при скорости 1500 оборотов. Измерения проводят на спектрофотометре PV 1251 С производства ЗАО "СОЛАР" РБ и биохимическом анализаторе ENCORE-II производства Baker Instruments, США. Контроль качества осуществляют контрольными сыворотками с нормальными и патологическими значениями (Humatrol-N Serodos, Humatrol-P Serodos plus).

Данные были обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Приводим доказательства возможности осуществления способа.

Под наблюдением находилось 47 пациентов после ЛХЭ в возрасте от 27 до 74 лет. Средний возраст составил $52,2 \pm 1,61$ года. Мужчин было 7 (15 %), женщин 40 (85 %). Хронический калькулезный холецистит (ХКХ) диагностирован у 34 (72 %), острый (ОКХ) - у 13 (28 %). Средняя длительность заболевания желчнокаменной болезнью составила $3,52 \pm 0,66$ лет. Всем пациентам выполнялась ЛХЭ под эндотрахеальным наркозом. Пневмоперитонеум накладывался с помощью троакара над или под пупком. Остальные троакары вводили в стандартных точках Редика-Олсена. Монополярный режим коагуляции электрохирургического блока использовали на этапе отделения ЖП от паренхимы печени, а также для дополнительной коагуляции ложа ЖП при наличии кровотечения. В подпеченочное пространство устанавливался тонкий дренаж.

Продолжительность ЛХЭ в среднем составила $70,6 \pm 4,18$ мин (при хроническом калькулезном холецистите $62,1 \pm 4,37$ мин, при остром - $80 \pm 5,43$ мин). В 6 случаях во время ЛХЭ отмечены технические трудности. Причиной этого явилось в 2 (4 %) случаях глубокое расположение желчного пузыря в печени, в 2 (4 %) - склероатрофический "фарфоровый" ЖП, в 2 (4 %) - остаточные явления стихающего острого холецистита, воспалительный инфильтрат, создававший трудности как на этапе диссекции в области треугольника Кало, так и при отделении ЖП от его ложа. В этой группе больных длительность операции составила $Me (25 \% ; 75 \%) = 119,9 (100 ; 125)$ мин. Различие средней длительности операции и длительности операции в группе с техническими трудностями при использовании кри-

ВУ 11546 С1 2009.02.28

терия Манна-Уитни было статистически значимым $p = 0,005$. Дополнительный гемостаз ложа с помощью монополярной коагуляции понадобился в 7 (14 %) случаях. У 45 пациентов (96 %) дренаж из подпеченочного пространства удалялся на 1-е сутки после операции. В одном случае в течение первых суток по дренажу выделилось 400 мл геморрагического отделяемого. Пациенту выполнена лапаротомия, лигирование сосуда большого сальника, травмированного троакарном во время ЛХЭ. У 1 пациента дренаж удален на 12-е сутки в связи с желчеистечением в послеоперационном периоде, общее количество отделяемого составило 750 мл; желчеистечение прекратилось самостоятельно на 8 сутки. В среднем количество отделяемого в послеоперационном периоде по дренажу из подпеченочного пространства составило $57,2 \pm 2,02$ мл, а в группе с техническими трудностями и дополнительным гемостазом во время операции - $76,5 \pm 1,73$ мл (различие статистически значимо при использовании критерия Стьюдента $p = 0,009$).

У пациентов перед операцией и на 1-е сутки после операции в венозной крови, а также в отделяемом из подпеченочного пространства, полученном по дренажу через 24 часа после операции, исследовались активность АЛАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, уровни общего белка и общего билирубина.

В табл. 1 приведены изменения в биохимическом анализе крови у пациентов до и после ЛХЭ.

Таблица 1

Показатели биохимического анализа крови до и после ЛХЭ

| Показатель | До операции M±m/Me (25 %; 75 %) | После операции M±m/Me (25 %; 75 %) | Δ M±m/Me (25 %; 75 %), (%) | P |
|------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|---------|
| Билирубин, мкмоль/л | 12,81±0,66 | 15,72±1,36 | 2,91± 1,36, (23 %) | 0,00004 |
| АЛАТ, Ед/л | 20,73±1,38 | 35,39±3,38 | 14,7±3,13, (71 %) | 0,00000 |
| АсАТ, Ед/л | 20,08±1,33 | 34±2,16 | 13,92±1,6, (69 %) | 0,0106 |
| ЩФ, Ед/л | 64,85±6,8 | 95,75±9,5 | 30,9±11,98, (48 %) | 0,0166 |
| ЛДГ, Ед/л | 166,68 | 355,13 | 188,45 | P>0,05 |
| | (125,25; 240) | (184,9; 530,5) | (147,45; 275,05), (113 %) | |
| Общий бе- лок, г/л | 72,48±1,28 | 70,89±1,64 | -1,59±2,06, (-2 %) | P>0,05 |

Из табл. 1 видно, что отмечено статистически значимое повышение активностей цитоплазматического фермента АЛАТ (на 71 %), митохондриально-цитоплазматического фермента АсАТ (на 69 %), фермента эндотелия желчных протоков ЩФ (на 48 %) и уровня билирубина (на 23 %), в то время как изменение уровня общего белка, активности ЛДГ носило статистически незначимый характер.

Однако сравнение этих показателей с использованием рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса в группах с техническими трудностями при операции, с дополнительным гемостазом ложа ЖП и без технических трудностей и дополнительного гемостаза не выявило статистически значимых различий. Корреляционный анализ не выявил связи данных показателей биохимического анализа крови с продолжительностью операции, возрастом пациентов, длительностью желчнокаменной болезни. Таким образом, показатели биохимического анализа крови отражают изменение функционального состояния печени в ответ на повреждение при электроэксцизии ЖП, но в то же время этот метод является

недостаточно чувствительным. В связи с этим были изучены те же показатели в отделяемом из подпеченочного пространства после ЛХЭ.

Исследование биохимических показателей отделяемого из подпеченочного пространства после ЛХЭ проводили в 2-х группах - в группе с техническими трудностями и дополнительным гемостазом ложа желчного пузыря (17 чел.) и в группе без дополнительного гемостаза и технических трудностей (34 чел.).

В табл. 2 приведены данные о биохимических показателях отделяемого из подпеченочного пространства после ЛХЭ у разных групп пациентов.

Таблица 2

**Показатели отделяемого из подпеченочного пространства
после ЛХЭ у различных групп пациентов**

| Показатель | Общая средняя группа (M±m) | Группа с техническими трудностями и дополнительным гемостазом ложа желчного пузыря (M±m) | Группа без дополнительного гемостаза и технических трудностей (M±m) |
|---------------------|----------------------------|--|---|
| Билирубин, мкмоль/л | 15,15±1,73 | 19,55±5,41 | 12,43±0,94 |
| АлАТ, Ед/л | 124,31±23,1 | 259,17±43,77 | 53,68±5,7 |
| АсАТ, Ед/л | 208,26±32,57 | 318,41±99,07 | 175±20,1 |
| ЩФ, Ед/л | 83,47±11,4 | 154,45±41,87 | 73,0±7,7 |
| ЛДГ, Ед/л | 854,63±120,92 | 1150,92±299,66 | 850,80±125,92 |
| Общий белок, г/л | 51,3±1,86 | 49,12±3,3 | 54,05±2,14 |

Как следует из табл. 2, отмечается значительное превышение в сравнении с референтными значениями для сыворотки крови активностей маркеров цитолиза (цитоплазматических ферментов АлАТ, ЛДГ, митохондриально-цитоплазматического фермента АсАТ), маркера холестаза (фермента эндотелия желчных протоков ЩФ), и уменьшение показателя синтетической функции печени (снижение уровня общего белка). При использовании рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса и критерия Манна-Уитни в группах с техническими трудностями при ЛХЭ, с дополнительным гемостазом ложа ЖП и без технических трудностей и дополнительного гемостаза отмечено статистически значимое различие активности АлАТ ($p < 0,01$) в отделяемом. Корреляционный анализ выявил нелинейный характер зависимости активности АлАТ от времени операции ($r = 0,53$; $p = 0,0009$), от возраста пациентов ($r = 0,44$; $p = 0,0075$); а также повышения активности АсАТ и ЩФ в отделяемом из подпеченочного пространства после операции от возраста соответственно ($r = 0,4$; $p = 0,018$) и ($r = 0,4$; $p = 0,031$). Таким образом, если активность в перитонеальном отделяемом АлАТ составляет более 59,38 Ед/л, АсАТ - более 195,1 Ед/л, а активность ЩФ - более 80,7 Ед/л, диагностируют синдромы цитолиза и холестаза, что может служить индикатором травматичности операции.

Приводим пример, подтверждающий возможность осуществления способа.

Пример 1

Большая Я., 56 лет, история болезни № 2257. Диагноз: ЖКБ, острый калькулезный холецистит. ИБС: Стабильная стенокардия напряжения ФК I. Постмиокардитический кардиосклероз Н 1. Артериальная гипертензия III, риск 4. Доставлена в клинику общей хирургии бригадой скорой помощи. При поступлении предъявляла жалобы на периодические боли в правом подреберье, горечь во рту, тяжесть и чувство переполнения в эпигастриальной области. Желчекаменной болезнью страдает 9 месяцев. Проведено полное клиническое и лабораторное обследование. В течение 3 дней проводилось консервативное лечение: инфузионная терапия, назначены антибактериальные и противовоспалительные препараты. Через 3 дня больной выполнена лапароскопическая холецистэктомия под эндотрахеальным наркозом. Пневмоперитонеум накладывался с помощью троакара над пупком. Остальные троакары вводили в стандартных точках Редика-Олсена. Монополярный

ВУ 11546 С1 2009.02.28

режим коагуляции электрохирургического блока использовали на этапе отделения ЖП от паренхимы печени. В ходе операции после отделения ЖП от его ложа ввиду выраженного паренхиматозного кровотечения возникла необходимость в дополнительной коагуляции ложа ЖП для его остановки. В подпеченочное пространство был установлен тонкий дренаж. Общая длительность операции составила 1 час.

Перед операцией, а также на 1-е сутки после операции в венозной крови и в отделяемом из подпеченочного пространства, полученном по дренажу через 24 часа после операции, исследовались активность АЛАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, уровни общего белка и общего билирубина.

Данные биохимического анализа крови до операции: общий белок 52 г/л; билирубин общий 10,45 мкмоль/л; АЛАТ 22,6 Ед/л; АсАТ 18,3 Ед/л; ЩФ 39 Ед/л. Данные биохимического анализа крови на 1-е сутки после операции: общий белок 74,6 г/л; билирубин общий 11,49 мкмоль/л; АЛАТ 30,2 Ед/л; АсАТ 29,6 Ед/л; ЩФ 48 Ед/л. Таким образом, отмечалось повышение уровня общего белка, билирубина, незначительное повышение активности ферментов АЛАТ, АсАТ и ЩФ по сравнению с дооперационными. Все показатели биохимического анализа крови находились в пределах нормы.

Данные анализа отделяемого из подпеченочного пространства: общий белок 37,6 г/л; АЛАТ 190,2 Ед/л; АсАТ 130,3 Ед/л; ЩФ 81,4 Ед/л; ЛДГ 1640 Ед/л. Отмечается значительное превышение в сравнении с референтными значениями для сыворотки крови активностей ферментов АЛАТ, ЛДГ, АсАТ, ЩФ и уменьшение показателя синтетической функции печени (снижение уровня общего белка).

Из примера видно, что предлагаемый способ действительно позволяет более точно оценить функциональное состояние печени после ЛХЭ.

Таким образом, предлагаемый способ является более чувствительным по сравнению с прототипом и существенно дополняет данные биохимического анализа крови.

Предлагаемый способ эффективен, доступен и может найти широкое применение в клинической практике.