



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59730

(13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

1

2

(21) 2002119478

(22) 28 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Ковешніков Олександр Володимирович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Ковешніков Олександр Володимирович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) Спосіб медичної реабілітації хворих на хронічний калькульозний холецистит після операції холецистектомії, що включає введення харчової домішки лікувально-профілактичної дії, який відрізняється тим, що вводять харчову домішку, яка містить дрібнодисперсну фракцію зерен вівса посівного з додатком 10-20% за масою плодів розторопші плямистої

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до хірургії.

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі значним розповсюдженням хронічного калькульозного холециститу (ХКХ) в сучасних умовах серед населення України та інших країн СНД за даними медичної статистики лише за період з 1992р. до 1999р. захворюваність на ХКХ зросла в 2,1 рази, що свідчить про неухильне збільшення кількості хворих на дану патологію (див. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія - 2000 - №2 - С 53-55). Основний метод лікування хворих на ХКХ з наявністю клінічної маніфестації патологічного процесу - це хірургічна операція, тобто холецистектомія (ХЕК). Однак, після проведення ХЕК нерідко відмічаються ускладнення, які пов'язані з активацією інфекції у жовчовивідних шляхах, або загостренням патологічного процесу у печінці, що пов'язують з наявністю вторинного імунodefіцитного стану, який посилюється внаслідок оперативного втручання. Тому потрібне проведення медичної реабілітації хворих після холецистектомії, що знижує можливість розвитку після ХЕК різноманітних ускладнень, а також виникнення так званого постхолецистектомічного синдрому (ПХЕС).

Існує спосіб медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК шляхом введення пацієнтам препаратів жовчних кислот, переважно похідних урсодезоксихолевої кислоти - урсосьфальку або урсосану, які володіють гепатопротекторною дією, проявляють імунотонізуючу активність,

індукують жовчовиведення (Бабак О.Я., Чернова В.М. Современные подходы к терапии желчнокаменной болезни //Международный медицинский журнал - 1998 - №4 - С 30-32).

Однак, при проведенні медичної реабілітації похідними жовчних кислот нерідко виникають диспептичні розлади, для досягнення клінічного ефекту вказані препарати потрібно тривало вживати, крім того, вони коштовні і тому недостатньо доступні для багатьох хворих.

Відомий також спосіб медичної реабілітації хворих на ХКХ, що перенесли ХЕК, шляхом введення харчових волокон, переважно з зернових культур, оскільки вони забезпечують зниження літогенного потенціалу жовчі та зменшують ймовірність подальшого каменеутворення в жовчовивідних шляхах (Плотникова О.А., Шарафетдиннов Х.Х., Мещерякова В.А. Пищевые волокна как корректоры литогенного потенциала желчи у больных, перенесших холецистэктомию // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 1997 - Т VII, №5 - С 177-179).

Однак, цей спосіб не забезпечує покращення жовчовиведення та посилення регенерації слизової оболонки жовчовивідних шляхів, не обумовлює також протизапальний ефект. Тому запропоновано введення хворим, що перенесли операцію холецистектомії, в якості засобу медичної реабілітації - харчової домішки, яка містить зародки пшениці з додаванням квіток календули (Опарин А.Г., Опарин А.А., Благовещенская А.В. и др. Влияние биологически активной добавки «Мелкодисперсные зародыши пшеницы с календулой» на клиническое течение хронических холециститов // Гастроенте-

(13) A

(11) 59730

(19) UA

рологія Медвід зб - Дніпропетровськ, 2001 - Вип 33 - С 171-174)

Подальше удосконалення існуючого способу медичної реабілітації хворих на ХКХ, що перенесли ХЕК, здійснено шляхом введення в ранні терміни після операції в якості харчової домішки лікувально-профілактичного продукту «Мультисорб», який містить концентрат природних харчових волокон у вигляді стійкого до впливу ферментів шлунково-кишкового тракту комплексу біополімерів рослинних клітинних стінок, який включає целюлозу, геміцелюлозу, пектинові речовини та лігнін. При вживанні мультисорбу лігнін забезпечує сорбцію жовчних кислот і сприяє інтенсивному розпаду холестерину, покращує можливість подальшого камінеутворення (Бичкова О.Ю. Клініко-патогенетичне обґрунтування використання препарату «Мультисорб» у хворих після лапароскопічної холецистектомії // Проблеми медичної науки та освіти - 2001 - №2 - С 35-37).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що при використанні мультисорбу в якості засобу медичної реабілітації хворих, що перенесли операцію холецистектомії, недостатньо забезпечений гепатозахисний ефект, тому потрібне подальше удосконалення вказаного способу.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції холецистектомії, прискорення термінів досягнення стійкої ремісії та підвищення гепатозахисного ефекту шляхом введення хворим в післяопераційному періоді комплексної харчової домішки профілактичної дії відповідно до деклараційного патенту України на винахід №42607 А (див Деклараційний патент на винахід №42607 А з пріоритетом від 07.05.2001р "Комплексна харчова домішка профілактичної дії" - Гришина В.С., Фролов В.М., Гришин М.В. - Опубл 15.10.2001. Бюл №9). Раніше вказана харчова домішка для медичної реабілітації хворих після операції ХЕК не використовувалася і ефективність її в цьому плані не вивчалася.

Вказана пропозиція базується на встановленій авторами винаходу закономірності, яка вперше була виявлена в експериментальних умовах, та в подальшому підтверджена в клініці, що харчова домішка відповідно до патенту №42607 А, яка містить у своєму складі дрібнодисперсну фракцію неочищених зерен вівса посівного з додатком 10-20% за масою плодів розторопші плямистої, виявляє чітко виражений гепатозахисний, жовчогінний та проти-запальний ефект у осіб, які перенесли операцію на жовчовивідних шляхах. Відомо, що як овес посівний (*Avena sativa* L.), так і розторопша плямиста (*Silbum marianum*) володіють чітко вираженими гепатозахисними та жовчогінними властивостями, зменшують запальні процеси у шлунково-кишковому тракті та жовчовивідних шляхах. Плоди розторопші плямистої вміщують речовини, які сприяють регенерації гепатоцитів, зменшують застій жовчі в дрібних внутрішньопечінкових жовчних судинах, нормалізують функціональну активність паренхіми печінки.

Це було патогенетичною підставою для вико-

ристання харчової домішки відповідно до патенту №42607 А (дрібнодисперсна фракція зерен вівса посівного та плоди розторопші плямистої) в якості засобу медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції холецистектомії. Раніше вказана харчова домішка з вказаною метою не використовувалася.

При розробці запропонованого способу нами було обстежено дві групи хворих на ХКХ, які перенесли операцію холецистектомії. Перша група (60 осіб) отримувала медичну реабілітацію в післяопераційному періоді згідно до запропонованого способу (тобто з використанням харчової домішки відповідно до патенту №42607 А), друга група (65 осіб) - відповідно до існуючого способу-прототипу, при цьому в якості харчової домішки використовували мультисорб. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю захворювання по ХКХ, частотою загострень хронічного холециститу, наявністю супутньої патології печінки.

Вживання вказаних харчових домішок починали з другої доби післяопераційного періоду. У першій групі використовували комплексну харчову домішку відповідно до патенту №42607 А. Для цього 1-2 стол. ложки (10-20г) продукту заправляли 1 склянкою (200-250мл) холодної води та варили на слабкому вогні протягом 3-5 хвилин, ретельно розмішуючи. Приймали домішку у теплом вигляді по 200мл 2-3 рази на день усередину 2 тижнів поспіль. У другій групі хворих вводили мультисорб по 5г тричі на день протягом 2 тижнів.

В обох групах вивчали динаміку клінічних та деяких лабораторних показників. При цьому було встановлено, що до початку лікування в обох групах відмічалася однотипова клінічна симптоматика, а саме загальна слабкість, нездужання, тяжкість у правому підреб'ї, пркота або металевий смак у роті, здуття живота, обкладеність язика білим або жовтуватим нальотом, зниження апетиту, диспептичні прояви, у низки хворих - збільшення печінки в межах 2-3см, закрепи. При проведенні медичної реабілітації вказана симптоматика поступово зменшувалася, або повністю зникала в обох групах, однак в першій групі, яка отримувала курс медичної реабілітації згідно до запропонованого способу, ліквідація вказаної клінічної симптоматики була суттєво швидшою.

З таблиці 1 видно, що під впливом запропонованого способу медичної реабілітації у хворих на ХКХ після операції ХЕК відмічалася скорочення відносно групи хворих, у яких медична реабілітація проводилася за допомогою існуючого способу тривалості збереження таких симптомів, як загальна слабкість - в 2 рази (на $6,6 \pm 0,25$ дні), нездужання - в 1,8 рази (на $5,7 \pm 0,3$ дні), зниження апетиту - в 2,0 рази (на $6,5 \pm 0,3$ дні), тяжкості у правому підреб'ї - в 1,9 рази (на $6,8 \pm 0,25$ дні), диспептичних проявів - в 2 рази (на $6,3 \pm 0,2$ дні), гепатомегалії - в 1,7 рази (на $12,2 \pm 0,35$ дні) в тому числі нудоти - на $5,6 \pm 0,2$ дні (в 1,8 рази), пркоти або металевий смак у роті - в 1,8 рази (на $5,6 \pm 0,25$ дні), відрижки - в 2 рази (на $7,2 \pm 0,3$ дні), здуття живота - в 1,9 рази (на $6,2 \pm 0,25$ дні), закрепи - в 2 рази (на $6,4 \pm 0,3$ дні), обкладеності язика брудним білим або жовтим нальотом - в 2 рази (на $13,2 \pm 0,5$ дні), астеничного або астено-невротичного

стану - в 2 рази (на $10,4 \pm 0,5$ дні), вегетативних розладів, а саме тривалого червоного або змішаного дермографізму, коливань артеріального тиску, дихальної аритмії та інш - в 1,9 рази (на $10,9 \pm 0,4$ дні), головного болю - в 2,4 рази (на $9,7 \pm 1=0,5$ дні), зниження фізичної працездатності - в 2,1 (на $7,6 \pm 0,4$ дні), запаморочення — в 2 рази (на $6,1 \pm 0,3$ 5 дні), $p < 0,01$. Отже, отримані дані

свідчать, що використання запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК, сприяє прискоренню ліквідації клінічних проявів захворювання, в тому числі астеничного синдрому і вегетативних розладів, обумовлює нормалізацію самопочуття хворих та загального стану пацієнтів

Таблиця 1

Вплив запропонованого способу лікування на клінічні показники у обстежених хворих на ХРГ ($M \pm m$)

Клінічні показники	Запропонований спосіб (n=60)	Існуючий спосіб (n=65)	P
Тривалість збереження (д/б)			
- загальної слабкості	$7,0 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,3$	$<0,01$
- нездужання	$6,8 \pm 0,18$	$12,5 \pm 0,25$	$<0,01$
- зниження апетиту	$6,5 \pm 0,2$	$13,2 \pm 0,3$	$<0,01$
- тяжкості у правому підребр'ї	$7,2 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,4$	$<0,01$
- диспептичних проявів	$6,5 \pm 0,25$	$12,8 \pm 0,3$	$<0,01$
- гепатомегалії	$16,6 \pm 0,4$	$28,8 \pm 0,5$	$<0,01$
- гіркоти або металевого смаку у роті	$6,9 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,4$	$<0,01$
- відрижки	$7,0 \pm 0,25$	$14,2 \pm 0,3$	$<0,01$
- здуття живота	$6,6 \pm 0,3$	$12,8 \pm 0,4$	$<0,01$
- закріпів	$6,5 \pm 0,35$	$12,9 \pm 0,3$	$<0,01$
- обкладеності язика нальотом	$13,6 \pm 0,4$	$26,68 \pm 0,5$	$<0,01$
- астеничного стану	$10,2 \pm 0,6$	$20,6 \pm 0,9$	$<0,01$
- вегетативних розладів	$11,6 \pm 0,8$	$22,5 \pm 0,7$	$<0,01$
- головного болю	$6,9 \pm 0,9$	$16,6 \pm 0,8$	$<0,01$
- зниження працездатності	$7,2 \pm 0,6$	$14,8 \pm 0,7$	$<0,01$
- запаморочення	$6,1 \pm 0,25$	$12,2 \pm 0,3$	$<0,01$

Було вивчено також вплив запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК на динаміку деяких імунологічних показників, а саме загальний рівень Т-лімфоцитів (CD3+), кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), коефіцієнт CD4/CD8 (Th/Ts), концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також вміст у крові так званих «се-

редніх молекул» (СМ)

До початку проведення медичної реабілітації у обстежених хворих обох груп (першої та другої) відмічалася Т-лімфопенія, тобто зниження кількості Т-клітин (CD3+), а також Т-хелперів/індукторів (CD4+), і імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та вміст у крові СМ (таблиця 2)

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способів медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК на деякі лабораторні показники ($M \pm m$)

Лабораторні показники	Норма	Запропонований спосіб (n=60)	Існуючий спосіб (n=65)	P
CD3 ⁺ %	$69,3 \pm 2,2$	$51,3 \pm 2,1$ $68,2 \pm 2,0$	$51,9 \pm 2,2$ $55,2 \pm 1,9$	$>0,1$ $<0,05$
CD4 ⁺ %	$45,6 \pm 1,8$	$31,2 \pm 1,7$ $44,1 \pm 1,5$	$30,6 \pm 1,6$ $33,2 \pm 1,5$	$>0,1$ $<0,05$
CD8 ⁺ %	$22,9 \pm 1,2$	$20,1 \pm 1,3$ $22,8 \pm 1,1$	$20,5 \pm 1,3$ $22,1 \pm 0,9$	$>0,1$ $>0,1$
CD4/ CD8	$2,0 \pm 0,03$	$1,55 \pm 0,02$ $1,93 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,02$ $1,5 \pm 0,01$	$>0,1$ $<0,01$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,96 \pm 0,11$ $2,08 \pm 0,06$	$3,05 \pm 0,1$ $2,48 \pm 0,05$	$>0,1$ $<0,01$
СМ, г/л	$0,53 \pm 0,03$	$2,53 \pm 0,12$ $0,86 \pm 0,05$	$2,46 \pm 0,13$ $1,72 \pm 0,06$	$>0,1$ $<0,01$

Примітка в чисельнику – показники до початку проведення медичної реабілітації, в знаменнику – після її завершення

Після завершення курсу медичної реабілітації у хворих першої групи, яка отримувала запропонований спосіб медичної реабілітації, відмічена чітка позитивна динаміка вивчення лабораторних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів (CD4+), та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження рівня ЦК до верхньої межі норми, зменшення концентрації СМ (див таблицю 2). У другій групі хворих, яка отримувала медичну реабілітацію стосовно існуючого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому в цій групі хворих зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, була вірогідно підвищена концентрація ЦК та СМ. Таким чином, використання запропонованого способу медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК патогенетично обґрунтовано, оскільки позитивно впливає на імунологічні показники та концентрацію СМ.

Отже, використання запропонованого способу має суттєві переваги відносно існуючого способу прототипу. Умовний економічний ефект використання запропонованого способу складає біля 96 грн на 1 хворого. Спосіб добре переноситься хворими, не потребує коштовних або дефіцитних ліків і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

Приклад 1

Хвора К, 42 років, страждає на ХКХ протягом останніх 9 років, неодноразово обстежувалася амбулаторно та в стаціонарі. Загострення запального процесу в жовчному міхурі відмічаються 2-3 рази на рік, частіше після вживання гострої та жирної їжі. Скаржиться на тяжкість у правому підреб'ї, гіркоту у роті, періодично виникаючі напади жовчної колики. Крім того хвора скаржилася на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, диспептичні прояви, здуття живота, закрепи. При проведенні УЗД органів черевної порожнини встановлено потовщення до 6 см та ригідність стінки жовчного міхура, у порожнині міхура - 3 конкременти округлої форми діаметром 10, 16 та 20 мм, а також детрит і мікроплі. Хворій у плановому порядку проведена операція ХЕК з використанням лапароскопічної техніки. Потім було призначено проведення медичної реабілітації згідно до запропонованого способу, а саме харчову домашку за патентом №42607 А по 200 мл 2 рази на день усередину у теплом вигляді 2 тижні поспіль. Під впливом вживання харчової домашки профілактичної дії як загальний стан хворої так і її самопочуття поступово поліпшилися. Протягом першого тижня вживання харчової домашки зникли загальна слабкість, нездужання, нормалізувався апетит, ліквідувалися тяжкість у правому підреб'ї, диспептичні прояви, здуття живота, закрепи. Протягом другого тижня проведення профілактичного курсу, нормалізувалася працездатність, ліквідувався астеничний стан, зменшилася обкладеність язика. Тривалість збереження гепатомегалії склала 16 днів.

При проведенні лабораторного обстеження хворої К встановлено, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у неї мала місце Т-

лімфопенія (52% CD3+), зниження кількості Т-хелперів (31% CD4+), а також коефіцієнту CD4/CD8 (1,52), підвищення рівня ЦК (2,85 г/л) та концентрації СМ (2,64 г/л). Після завершення курсу медичної реабілітації кількість CD3+-клітин підвищилася до 68%, CD4+ - до 44%, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 - до 1,92. У той же час концентрація ЦК знизилася до 2,06 г/л, СМ - до 0,82 г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року після операції ХЕК дозволив встановити задовільний стан та самопочуття хворої, скарги на стан дигестивної системи не було.

Приклад 2

Хворий С, 38 років, хворіє на ХКХ протягом 7 років, загострення хронічного холецистити відмічається 3-4 рази на рік, як правило після вживання алкоголю, жирної їжі. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, тяжкість у правому підреб'ї, гіркоту у роті, періодично виникаючий біль у правому підреб'ї нападоподібного характеру. Крім того, проявляє скарги на зниження апетиту, нудоту та інші диспептичні прояви, відрижку, закрепи. При огляді встановлено обкладеність язика густим білуватим нальотом, наявність вегетативних розладів (дихальна аритмія, стійкий червоний дермографізм, гіпергидроз та інші), помірна гепатомегалія (печінка виступає на 2-3 см з-під краю реберної дуги).

Хворому С була проведена в плановому порядку операція ХЕК з використанням лапароскопічної техніки, після чого призначено проведення медичної реабілітації згідно до запропонованого способу, а саме харчову домашку за патентом №42607 А по 200 мл 2 рази на день усередину у теплом вигляді протягом 2 тижнів поспіль.

Під впливом вживання харчової домашки профілактичної дії як загальний стан хворого так і його самопочуття поступово поліпшилися. Протягом першого тижня вживання харчової домашки зникли скарги на загальну слабкість та нездужання, підвищився апетит, ліквідувалися тяжкість у правому підреб'ї, диспептичні прояви, гіркота у роті, відрижка, закрепи. Протягом другого тижня прийому харчової домашки зменшилася обкладеність язика, повністю нормалізувався апетит. Тривалість збереження гепатомегалії склала 15 днів.

При проведенні лабораторного обстеження хворого С було встановлено, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у хворого відмічались значні зсуви з боку імунної системи, а саме - Т-лімфопенія (50% CD3+), зниження кількості Т-хелперів (31% CD4+), а також коефіцієнту CD4/CD8 (1,53), підвищення рівня ЦК (2,76 г/л) та концентрації СМ (2,85 г/л). Після завершення курсу медичної реабілітації кількість CD3+-клітин підвищилася до 69%, CD4+ - до 44%, тому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 збільшився до 1,95, тобто до норми. У той же час концентрація ЦК знизилася до 2,09 г/л, СМ - до 0,86 г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року після операції ХЕК дозволив встановити задовільний стан та самопочуття хворого, скарги на стан дигестивної системи не було.

Таким чином, запропонований спосіб медичної реабілітації хворих на ХКХ після операції ХЕК має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Він корисний, добре переноситься хво-

рими, не потребує коштовних та дефіцитних ліків і тому може бути рекомендований для використання в клінічній практиці, а саме в хірургічній клініці без обмежень.