



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/728 (2023.08); G01N 33/487 (2023.08); G01N 21/65 (2023.08); G01N 2800/085 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023113524, 24.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.05.2023

Дата регистрации:  
26.03.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.05.2023

(45) Опубликовано: 26.03.2024 Бюл. № 9

Адрес для переписки:

302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95, ОГУ  
им. И.С. Тургенева

(72) Автор(ы):

Потапова Елена Владимировна (RU),  
Мамошин Андрей Валерьевич (RU),  
Приземин Вадим Николаевич (RU),  
Сумин Дмитрий Сергеевич (RU),  
Кандурова Ксения Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "ОРЛОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени И.С. ТУРГЕНЕВА" (ОГУ им. И.С.  
Тургенева" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 11536726 B2, 27.12.2022. RU  
2357663 C1, 10.06.2009. RU 2087912 C1,  
20.08.1997. WO 2019084344 A1, 02.05.2019. US  
20200333323 A1, 22.10.2020. ПОТАПОВА Е.В.  
и др. Оценка содержания билирубина в  
печеночной желчи пациентов с механической  
желтухой методом спектроскопии  
комбинационного рассеяния. Оптика и  
спектроскопия. 2023, 131(8), стр.1152-1160.  
(см. прод.)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ  
АНТЕГРАДНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ  
ЖЕЛТУХЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может быть использовано для оценки восстановления выделительной функции печени после антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе. В качестве биологической среды для исследования используют желчь. Пробы исследуют четыре раза: интраоперационно из пункционной иглы и трижды в раннем послеоперационном периоде на 3-е, 7-е, 10-е сутки из дренажного катетера. Анализируют спектры

комбинационного рассеяния в диапазоне волновых чисел от 1000 до 1800 см<sup>-1</sup> и регистрируют в каждой пробе спектры комбинационного рассеяния, соответствующие билирубину в полосах 1255-1260 и 1606-1620 см<sup>-1</sup>. При определении амплитуды интенсивности сигнала в исследуемой пробе в полосах 1255-1260 и 1606-1620 см<sup>-1</sup>, равной уровню контрольных показателей 1000-2000 отн.ед., характеризующему пики билирубина у пациентов без механической

желтухи, определяют восстановление выделительной функции печени. Способ обеспечивает возможность динамической оценки функционального состояния печени у пациентов

с механической желтухой после первичного этапа хирургического лечения за счет проведения исследования желчи методом спектроскопии комбинационного рассеяния. 3 пр.

(56) (продолжение):

**ВЛАСОВ А.П.** и др. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021, 10(1), стр.174-180. **КОЛЕСОВ А.В.** Оптимизация раннего послеоперационного периода больных механической желтухой на основе энтеро- и гепатопротекции. Автореф. диссер. Ульяновск 2022, стр.1-23. **JACOB S.S.** et al. Micro-Raman spectroscopy analysis of optically trapped erythrocytes in jaundice. Front Physiol. 2020, 11, p.821. **YAN D.** et al. Fiber enhanced Raman spectroscopic analysis as a novel method for diagnosis and monitoring of diseases related to hyperbilirubinemia and hyperbiliverdinemia. Analyst. 2016, 141(21), p.6104-6115.

R U 2 8 1 6 0 6 2 C 1

R U 2 8 1 6 0 6 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/72* (2006.01)  
*G01N 33/487* (2006.01)  
*G01N 21/65* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*G01N 33/728* (2023.08); *G01N 33/487* (2023.08); *G01N 21/65* (2023.08); *G01N 2800/085* (2023.08)(21)(22) Application: **2023113524, 24.05.2023**(24) Effective date for property rights:  
**24.05.2023**Registration date:  
**26.03.2024**

Priority:

(22) Date of filing: **24.05.2023**(45) Date of publication: **26.03.2024** Bull. № 9

Mail address:

**302026, g. Orel, ul. Komsomolskaya, 95, OGU im.  
I.S. Turgeneva**

(72) Inventor(s):

**Potapova Elena Vladimirovna (RU),  
Mamoshin Andrej Valerevich (RU),  
Prizemin Vadim Nikolaevich (RU),  
Sumin Dmitrij Sergeevich (RU),  
Kandurova Kseniya Yurevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "ORLOVSKIJ  
GOSUDARSTVENNYJ UNIVERSITET imeni  
I.S. TURGENEVA" (OGU im. I.S. Turgeneva"  
(RU)**(54) **METHOD FOR ASSESSING RECOVERY OF EXCRETORY FUNCTION OF LIVER AFTER ANTEGRADE DECOMPRESSION OF BILE DUCTS IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; surgery.

SUBSTANCE: invention can be used to assess recovery of excretory function of liver after antegrade decompression of bile passages in obstructive jaundice. Bile is used as a biological medium for analysis. Samples are examined four times: intraoperatively from a puncture needle and three times in the early postoperative period on 3rd, 7th, 10th day from a drainage catheter. Raman spectra are analyzed in the range of wave numbers from 1,000 to 1,800  $\text{cm}^{-1}$  and recorded in to each sample, Raman spectra, corresponding to bilirubin in bands 1,255–1,260 and 1,606–1,620  $\text{cm}^{-1}$ . When determining amplitude of

signal intensity in analyzed sample in bands 1,255–1,260 and 1,606–1,620  $\text{cm}^{-1}$ , equal to level of reference values 1,000–2,000 relative units, characterizing bilirubin peaks in patients without obstructive jaundice, recovery of excretory function of liver is determined.

EFFECT: method enables dynamic assessment of the functional state of the liver in the patients with obstructive jaundice after the primary stage of the surgical management by conducting a study of bile by Raman spectroscopy.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к клинической медицине, а именно к хирургии и может быть использовано для оценки восстановления выделительной функции печени с целью прогнозирования течения механической желтухи (МЖ) после проведения антеградной декомпрессии желчевыводящих путей.

5 С каждым годом увеличивается количество больных с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, сопровождающимися развитием МЖ. В настоящее время продолжается поиск оптимального выбора метода и сроков декомпрессии желчевыводящих путей (Ветшев П.С. Чрескожные миниинвазивные технологии: история, реалии и перспективы / П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев, С.В. Бруслик // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - №4. - С. 12-15.; Попов А.Ю. Анализ результатов миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе / А.Ю. Попов, А.Г. Барышев, М.И. Быков, А.Н. Петровский, В.Я. Лищишин, И.В. Вагин, В.В. Щава, В.А. Порханов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - №12. - С. 50-56.). При выявлении механического характера желтухи стратегия лечения определяется на 15 основании сведений о причине и уровне блока оттока желчи, а также аппаратно-инструментальных и кадровых возможностей лечебного учреждения (Вишневский В.А. Механическая желтуха. Клинические рекомендации / В.А. Вишневский, В.В. Дарвин, Е.Р. Олевская, Г.Г. Кармазановский, Г.А. Кривцов, А.Г. Кригер, О.В. Прибыткова, С.А. Совцов. - Российское общество хирургов, 2018. - 114 с). При высоком уровне блока 20 желчевыводящих путей, а также при неэффективности или невозможности выполнения эндоскопического пособия по восстановлению желчеоттока рекомендуется двухэтапный подход к хирургическому лечению МЖ. На первом этапе через чрескожный пункционный доступ над блоком в желчевыводящие пути устанавливаются дренажный катетер для декомпрессии и наружного желчеотведения. В настоящее время чрескожная 25 чреспеченочная холангиостомия (антеградная декомпрессия) под контролем ультразвукового исследования и рентгенотелевидения является одним из высокоэффективных минимально инвазивных методов билиарной декомпрессии. Данная методика широко применяется с целью разрешения холестаза, восстановления функции печени, коррекции коагулопатии, нормализации гомеостаза (Стручков Ю.В. Применение антеградного дренирования желчевыводящих путей у пациентов с нерезектабельными 30 опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой / Ю.В. Стручков, А.Г. Курманбаев // Новости хирургии. - 2015. - Т. 23, №5. - С. 570-576.).

35 Специфическими функциями печени является синтез желчных кислот, выделение билирубина и его конъюгация с глюкуроновой кислотой. Оценка этих субстанций в протоковой желчи представляет значительный интерес для клинической практики. В частности, при МЖ происходит нарушение оттока желчи и повышение давления в желчных протоках, что приводит к нарушению секреторной функции гепатоцитов, так как для выделения секрета в просвет желчных капилляров им приходится преодолевать 40 большее сопротивление (Натальский А.А. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев, О.Д. Песков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2014. - №4. - С 138-147). Резкая декомпрессия желчевыводящей системы при выполнении наружного желчеотведения может стать фактором, который ведет к нарастанию 45 дистрофических изменений в гепатоцитах и парадоксальному прогрессированию печеночной недостаточности.

Важнейшим вопросом современной хирургии является разработка объективных способов прогнозирования течения послеоперационного периода у пациентов с МЖ

на фоне антеградной декомпрессии, что позволит своевременно корректировать схемы терапии, в том числе устанавливая показания к повторным хирургическим вмешательствам, включать экстракорпоральные методы гемокоррекции и т.д.

В настоящее время комплексная оценка функционального состояния печени основывается на клиническо-лабораторных данных, опираясь на сведения о длительности и выраженности желтушности и/или зуда кожных покровов, наличия субфебрильной температуры, повышения в крови содержания билирубина и его фракций, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, желчных кислот, фосфолипидов,  $\beta$ -липопротеидов, 5-нуклеотидазы (Kumar R. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure / R. Kumar, Shalimar, H. Sharma, R. Goyal, A. Kumar, S. Khanal, S. Prakash, S.D. Gupta, S.K. Panda, S.K. Acharya // Gut. - 2012. - V. 61, №7. - P. 1068-1075.; Натальский А.А. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии / А.А. Натальский, СВ. Тарасенко, О.В. Зайцев, О.Д. Песков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2014. - №4. - С. 138-147.; Koch A. Akutes Leberversagen [Acute liver failure] / A. Koch, C Trautwein, F. Tacke // Med Klin Intensivmed Notfined. - 2017. - V. 112, №4. - P. 371-381.). При этом в литературе очень мало внимания уделяется значению метаболических нарушений в гепатоцитах и состоянию продукта их жизнедеятельности - желчи - при МЖ. В свою очередь, изменение состава желчи может указывать на эффективность применения различных методик билиарной декомпрессии, в том числе путем оценки восстановления выделительной функции печени.

Таким образом, для подтверждения эффективности применения антеградного желчеотведения, в экспериментальной и клинической хирургической гепатологии актуальной задачей является поиск прогностических критериев восстановления нормальных функций печени.

Известен способ оценки прогнозирования течения МЖ различного генеза, основанный на балльной оценке и учитывающий показатели биохимического анализа крови, этиологический фактор, возраст больного, наличие сахарного диабета и сопутствующей патологии (патент РФ №2619334, МПК G01N 33/50, 2017 г.).

Недостатками способа являются элемент субъективности, основанный на балльной шкале оценок, известной своей условностью, а также длительное время получения результата.

Известен способ прогнозирования динамики развития печеночной недостаточности при МЖ у больных холедохолитиазом, включающий оценку степени повреждения печени, предполагаемого объема лечения и определение изменений показателей лабораторных анализов до и после проводимого лечения с целью прогнозирования нормализации функции печени (заявка РФ №2013130644, МПК G01N 33/48, 2013 г.).

Недостатками указанного способа являются: большое число учитываемых разнородных показателей, удлинение процедуры анализа, трудоемкость метода для практического применения.

Наиболее близким по технической сущности решением является способ прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с МЖ. Способ заключается в исследовании желчи, пробы которой берут три раза: интраоперационно и дважды в раннем послеоперационном периоде на 3-й и 10-е сутки. Каждую пробу высушивают, добавляют бромистый калий, прессуют и снимают ИК-спектр. При изменении интенсивности пиков на выбранных частотах поглощения

относительно контрольных показателей прогнозируют развитие возможных осложнений в виде печеночной недостаточности, резидуального холедохолитаза или затяжного течения восстановительного периода (патент KZ №13080, МПК G01N 33/50, 2003 г.).

Недостатком способа является то, что он требует трудоемкой пробоподготовки, что удлиняет и усложняет проведение диагностики.

Технической задачей изобретения является разработка относительно простого и объективного способа, позволяющего оценивать выделительную функцию печени в момент выполнения антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при МЖ с возможностью вести мониторинг функционального состояния печени в динамике послеоперационного периода.

Техническая задача достигается тем, что после антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе в качестве биологической среды для исследования используют желчь. Пробы желчи исследуют четыре раза: интраоперационно и трижды в раннем послеоперационном периоде на 3-е, 7-е, 10-е сутки путем регистрации спектров комбинационного рассеяния каждой пробы. При нормализации интенсивности линий комбинационного рассеяния света, соответствующих волновым числам в полосах 1255-1260 и 1606-1620  $\text{см}^{-1}$ , до контрольных показателей 1000-2000 отн.ед. констатируют восстановление выделительной функции печени.

Технический результат заключается в обеспечении динамической оценки функционального состояния печени у пациентов с МЖ после первичного этапа хирургического лечения при исключении недостатков лабораторной диагностики, что позволит проводить персонализированную оценку восстановления выделительной функции печени при МЖ, индивидуально выбирать наиболее эффективную тактику лечения для каждого больного и проводить мониторинг эффективности оперативного вмешательства.

Сущность изобретения заключается в том, что проводят исследование биологической жидкости, в качестве которой выступает желчь, методом спектроскопии комбинационного рассеяния. О состоянии выделительной функции печени можно судить по количеству билирубина, выделяющегося в составе печеночной желчи (Ганиткевич Я.В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я.В. Ганиткевич, Я.И. Карбач. - К.: Вища школа. Головное изд-во, 1985. - 136 с.). Анализируют спектры комбинационного рассеяния в диапазоне волновых чисел от 1000 до 1800  $\text{см}^{-1}$ . В этой волновой области регистрируют линии комбинационного рассеяния, соответствующие билирубину в полосах 1255-1260 и 1606-1620  $\text{см}^{-1}$  (Celis F. Surface-enhanced Raman scattering and theoretical study of the bilichromes biliverdin and bilirubin / F. Celis, M.M. Campos-Vallette, J.S. Gómez-Jeria, R.E. Clavijo, G.P. Jara, C. Garrido // Spectroscopy Letters. - 2016. - V. 49, №5. - P. 336-342.). По интенсивности пиков в этих диапазонах судят об отсутствии или переизбытке билирубина в желчи. При нормализации амплитуды интенсивности сигнала в полосах 1255-1260 и 1606-1620  $\text{см}^{-1}$  до уровня 1000-2000 отн.ед., характеризующего пики билирубина у пациентов без МЖ, считают, что наступило восстановление выделительной функции печени.

Способ осуществляется следующим образом.

Пациенту с синдромом МЖ под контролем ультразвуковой навигации выполняют пункцию внутрипеченочных желчных протоков с забором биологического материала (желчь) и постановкой чрескожной чреспеченочной холангиостомы. Забор желчи осуществляют по канюле пункционной иглы и в динамике на 3-е, 7-е, 10-е сутки из дренажного катетера. Полученный материал исследуют с использованием метода

спектроскопии комбинационного рассеяния. Биологическую жидкость, в качестве которой выступает желчь, помещают в кювету устройства для регистрации спектров комбинационного рассеяния. Проводят постобработку спектров с целью выделения информативного сигнала на фоне флуоресцентного шума. Оценивают амплитуду сигнала в полосах 1255-1260 и 1606-1620 см<sup>-1</sup> и сравнивают ее с интенсивностью такого же сигнала у пациентов без МЖ.

Предложенный способ определения восстановления выделительной функции печени у пациентов с синдромом МЖ является высокоинформативным, относительно простым, не требует дополнительных реактивов. В отличие от других методов исследования, результат может быть получен в операционной и у постели больного, использован в день забора анализа для оценки функционального состояния печени и дополнительной диагностики печеночной недостаточности при МЖ.

Предлагаемый способ применен в лечении 29 пациентов с МЖ. Для контрольного исследования использовали желчь 3-х пациентов без синдрома МЖ, полученную по дренажному катетеру из общего желчного протока через 5 суток после проведения открытого оперативного вмешательства по поводу желчнокаменной болезни, острого калькулезного холецистита и бессимптомного холедохолитиаза. Способ зарекомендовал себя как простой и надежный.

Способ оценки восстановления выделительной функции печени после антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при МЖ может быть проиллюстрирован на следующих клинических примерах.

Пример №1. Больной Г., 77 лет, поступил в хирургическое отделение с диагнозом «ЖКБ. Холедохолитиаз. Механическая желтуха». В первые часы после поступления выполнена чрескожная пункция сегментарного желчного протока правой доли печени с забором биологического материала и постановкой наружной чрескожной чреспеченочной холангиостомы. Зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния желчи. В день забора амплитуда сигнала в полосах 1255-1260 и 1606-1620 см<sup>-1</sup> была менее 100 отн.ед. В динамике на 3-й сутки послеоперационного периода - около 5000 отн.ед., на 7-е сутки - около 4500 отн.ед., на 10-е сутки - около 1500 отн.ед. Полученные результаты исследования желчи методом комбинационного рассеяния свидетельствуют об эффективности чрескожной декомпрессии и восстановлении выделительной функции печени, что подтверждается соответствующими клинико-лабораторными данными.

Пример №2. Больная Д., 62 года, поступила в хирургическое отделение с диагнозом «Рак головки поджелудочной железы. Опухолевая компрессия общего желчного протока. Механическая желтуха». При поступлении выполнена чрескожная пункция правого долевого желчного протока с забором биологического материала и постановкой наружной чрескожной чреспеченочной холангиостомы. Зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния желчи. В день забора амплитуда сигнала в полосах 1255-1260 и 1606-1620 см<sup>-1</sup> была около 6000 отн.ед. В динамике на 3-й сутки послеоперационного периода - около 5000 отн.ед., на 7-е сутки - около 2000 отн.ед., на 10-е сутки - около 1100 отн.ед.. Полученные результаты исследования желчи методом комбинационного рассеяния свидетельствуют об эффективности чрескожной декомпрессии и восстановлении выделительной функции печени, что подтверждается соответствующими клинико-лабораторными данными.

Пример №3. Больной К., 74 года, поступил в хирургическое отделение с диагнозом: «Рак головки поджелудочной железы. Опухолевая компрессия общего желчного протока. Механическая желтуха». При поступлении выполнена чрескожная пункция

верхне-переднего сегментарного желчного протока правой доли печени с забором биологического материала и постановкой чрескожной чреспеченочной холангиостомы. Зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния желчи. В день забора амплитуда сигнала в полосах 1255-1260 и 1606-1620  $\text{см}^{-1}$  была менее 100 отн.ед. В динамике на 3-й 5 сутки послеоперационного периода - около 7000 отн.ед., на 7-е сутки - около 4500 отн.ед., на 10-е сутки - около 4000 отн.ед. Полученные результаты исследования желчи свидетельствуют о прогрессировании нарушений морфофункционального состояния печени, несмотря на наружную декомпрессию желчевыводящих путей, что 10 подтверждается соответствующими клинико-лабораторными данными и требует необходимости коррекции проводимого лечения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности определения с высокой достоверностью восстановления выделительной функции печени после антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при МЖ по результатам анализа спектров комбинационного рассеяния желчи. 15

#### (57) Формула изобретения

Способ оценки восстановления выделительной функции печени после антеградной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе, заключающийся в том, что в качестве биологической среды для исследования используют желчь, 20 отличающийся тем, что пробы исследуют четыре раза: интраоперационно из пункционной иглы и трижды в раннем послеоперационном периоде на 3-е, 7-е, 10-е сутки из дренажного катетера, анализируют спектры комбинационного рассеяния в диапазоне волновых чисел от 1000 до 1800  $\text{см}^{-1}$  и регистрируют в каждой пробе спектры комбинационного рассеяния, соответствующие билирубину в полосах 1255-1260 и 1606- 25 1620  $\text{см}^{-1}$ , и при определении амплитуды интенсивности сигнала в исследуемой пробе в полосах 1255-1260 и 1606-1620  $\text{см}^{-1}$  равной уровню контрольных показателей 1000-2000 отн.ед., характеризующему пики билирубину у пациентов без механической желтухи, определяют восстановление выделительной функции печени. 30

35

40

45