



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 161 036** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 35/407, 35/48**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98118736/14, 13.10.1998
(24) Дата начала действия патента: 13.10.1998
(46) Дата публикации: 27.12.2000
(56) Ссылки: ЧИСТОВА Л.В. и др. Опыт применения
фетальных тканей человека при лечении детей
с хроническим вирусным гепатитом и циррозом
печени. Сборник статей / Под. ред.
Г.Т.Сухих. Трансплантация фетальных тканей и
клеток человека. - М.: Международный
институт биологической медицины, 1996,
с.84-86. RU 2063760 C1, 20.07.1996. SU
1202593 A1, 07.01.1986. HABIBULLAN -CH et
al. Human fetal hepatocyte transplantation
in patients with fulminant hepatic failure.
Transplantation. 1994 Oct. 27; 58(8): 951-2.
МЕЛЕХОВ П.А., МИТИН С.Е. Новокаиновая
блокада круглой связки печени в лечении
некоторых заболеваний органов брюшной
полости. Вестник хирургии им.Грекова, 1998,
т.141, N 10, с.134-136.
(98) Адрес для переписки:
454038, г.Челябинск, ул.Красного Урала, д.
6, кв.101, Батанову А.Н.

(71) Заявитель:
Пышкин Сергей Александрович,
Батанов Алексей Николаевич
(72) Изобретатель: Пышкин С.А.,
Батанов А.Н.
(73) Патентообладатель:
Пышкин Сергей Александрович,
Батанов Алексей Николаевич

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

(57)
Изобретение относится к медицине, в
частности к гастроэнтерологии, и может быть
использовано для лечения хронических
диффузных заболеваний печени.
Инъекционным путем вводят суспензию
фетальных тканей человека. Дополнительно в

круглую связку печени вводят фетальные
ткани в виде суспензии живых гепатоцитов.
Способ позволяет сохранить гепатоциты в
круглой связке печени и увеличить их
количество в печени. Это повышает
эффективность лечения заболевания.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 161 036** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 35/407, 35/48**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **98118736/14, 13.10.1998**

(24) Effective date for property rights: **13.10.1998**

(46) Date of publication: **27.12.2000**

(98) Mail address:
**454038, g.Cheljabinsk, ul.Krasnogo Urala, d.
6, kv.101, Batanovu A.N.**

(71) Applicant:
**Pyshkin Sergej Aleksandrovich,
Batanov Aleksej Nikolaevich**

(72) Inventor: **Pyshkin S.A.,
Batanov A.N.**

(73) Proprietor:
**Pyshkin Sergej Aleksandrovich,
Batanov Aleksej Nikolaevich**

(54) **METHOD FOR TREATING CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves injecting human fetal tissue suspension. Fetal tissues as living hepatocyte suspension is additionally

injected into the round ligament of the liver. EFFECT: retained hepatocytes in the round ligament of the liver; enhanced effectiveness of treatment course.

RU 2 161 036 C2

RU 2 161 036 C2

Изобретение относится к медицине, в частности к гастроэнтерологии, и может быть использовано для лечения определенных форм хронических заболеваний печени.

Известен способ лечения хронических диффузных заболеваний печени путем инъекционного введения липосомального препарата "липин" в дозе 12 - 15 мг/кг массы тела внутривенно капельно на пятипроцентном растворе глюкозы при 1 - 2-кратном введении курсом 10 - 15 дней (см. з. РФ N 93037467/14 по кл. А 61 К 38/00 "Способ лечения хронических диффузных заболеваний печени", заявл. 22.07.93).

При использовании данного способа лечения происходит замедление процесса патогенеза за счет стабилизации мембран гепатоцитов, что в некоторой степени улучшает функцию мембран, а, следовательно, и паренхиматозных элементов печени.

Недостатком этого способа является то, что введенный препарат не воздействует непосредственно на многие звенья патогенеза, которые развиваются внутри гепатоцита, в результате чего значительно снижается эффективность лечения заболевания.

Наиболее близким по технической сущности, достигаемому эффекту к заявленному способу и выбранным в качестве прототипа является способ лечения хронических диффузных заболеваний печени путем инъекционного введения суспензии фетальных тканей человека, причем введение осуществляют подкожно в 4 - 5 точках передней брюшной стенки, а курс содержит 2 - 4 инъекции (см. Чистова Л. В., Солх М. и др. Опыт применения фетальных тканей человека при лечении детей с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени: Сборник статей под ред. Г. Т. Сухих. Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. - М.: Международный институт биологической медицины, 1996, с. 84 - 86).

При введении фетальных тканей вышеописанным способом в силу особенностей крово- и лимфообращения данной зоны происходит их транспортировка, минуя печень, в систему нижней или верхней полых вен, в правые отделы сердца, затем в капиллярную сеть легких, в левые отделы сердца и, наконец, системным кровотоком они попадают в печень. В связи с этим количество фетальных тканей, достигающих печени, значительно уменьшается по сравнению с количеством этих тканей, исходно введенных подкожно больному, в результате чего их возведение на печень ослабевает.

Таким образом, недостатком вышеописанного способа является снижение эффективности лечения заболевания.

Задачей настоящего изобретения является повышение эффективности лечения.

Техническим результатом изобретения является увеличение количества трансплантируемых гепатоцитов непосредственно в пораженном органе.

Указанная задача достигается за счет того, что в известном способе лечения хронических диффузных заболеваний печени путем инъекционного введения суспензии фетальных тканей человека, согласно изобретению, дополнительно вводят

фетальные ткани в виде суспензии живых гепатоцитов в круглую связку печени.

Проведенные исследования по патентным и научно-техническим источникам информации показали, что предлагаемый способ лечения не известен и не следует явным образом из изученного уровня техники, т.е. соответствует критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемый способ может быть применен в любом отделении гастроэнтерологии стационара, снабженного стандартным оборудованием, выпускаемым отечественными или зарубежными производителями.

Таким образом, заявляемый способ является доступным, а, следовательно, практически применимым.

Предлагаемый способ представляет собой совокупность приемов, позволяющих повысить эффективность лечения больных. С одной стороны, это возможность сохранения в круглой связке печени гепатоцитов живыми, что обусловлено филогенетически, т. к. фактор местной иммунной защиты в круглой связке минимально активен. С другой стороны, введение суспензии живых гепатоцитов в круглую связку печени, благодаря интенсивному лимфооттоку из нее в портальные ворота печени, позволяет имплантировать все гепатоциты непосредственно в печень по ходу деления воротной вены и печеночной артерии. В результате доставленное в печень количество живых гепатоцитов эффективно стимулирует регенерацию пораженных клеток печени.

Заявляемый способ осуществляют с помощью шприца объемом 10 мл, толстой и тонкой инъекционных игл диаметром соответственно 2 мм и 0,8 мм, длиной 100 мм. Больному в положении лежа на спине после обычной обработки операционного поля выполняют местную анестезию кожной и подкожной клетчатки 0,25% раствором новокаина на площади 2 см² по средней линии живота на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком. Через заанестезированный участок прокалывают толстой иглой апоневроз белой линии живота, т.е. достигают жировой ткани круглой связки печени, куда и вводят, например, 8 • 10⁷ взвеси живых эмбриональных гепатоцитов на 5 мл физиологического раствора. Затем для достижения комплексного общеукрепляющего эффекта и для стимуляции защитных сил организма больного в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, например левой подвздошной области, инъекционно вводят взвесь других фетальных тканей. После этого иглу удаляют и на место инъекций накладывают асептическую повязку.

Введенные эмбриональные гепатоциты обладают мощным зародышевым потенциалом, они содержат биологически активные вещества, стимулирующие регенерацию клеток пораженной печени. Вступая в контакт с клетками больной печени, имплантируемые клетки стимулируют их полноценное развитие и функционирование.

Улучшение функции печени по объективным и субъективным данным поступает через 3 - 4 недели после процедуры с последующей стойкой ремиссией патологического процесса.

Пример N 1.

Больной Т., 15 лет, наблюдается в городском центре хирургической гастроэнтерологии с 9.02.98. В 7-летнем возрасте впервые заподозрена патология печени. Наблюдался у педиатров. В 1997 диагностирован хронический гепатит В умеренной степени активности, проявляющийся выраженным астено-вегетативным и диспептическим синдромами, кожным зудом, угревой сырью, повышением активности аспарагиновой (241 ед) и аланиновой (183 ед) трансаминаз, гипер-гамма глобулинемией (28%), наличием в сыворотке крови маркеров гепатита В (HBsSqt+, антиHBcLq, антиHDV, антиHAV-). Проводимая в течение года стандартная терапия (гормоны, гепатопротекторы, витамины, холеретики) была неэффективной. Сохранилась клинические проявления активности хронического гепатита, а синдром цитолиза еще более усилился (АСТ-285 ед, АЛТ-315 ед).

Для уточнения диагноза и лечебной тактики направлен в центр хирургической гастроэнтерологии, где 13.02.98 выполнена лапароскопия с биопсией печени. При микроскопии биоптата диагноз хронического активного гепатита подтвержден: архитектура печени нарушена за счет формирования единичных порто-портальных септ. Половина портальных трактов умеренно инфильтрирована лимфоцитами, имеются зоны эрозий пограничных пластинок ("ступенчатые некрозы"). Внутривольковые моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов в 50% долек. Умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов. Небольшой портальный и перипортальный фиброз.

Учитывая неэффективность проводимой медикаментозной терапии, она была отменена.

Проведено лечение по предлагаемому способу.

В круглую связку печени произведено трансплантация $8 \cdot 10^7$ взвеси живых

эмбриональных гепатоцитов на 5 мл физиологического раствора. В подкожную клетчатку передней брюшной стенки произведена трансплантация фетальных тканей селезенки, надпочечников и вилочковой железы ($20 \cdot 10^7$ взвеси фетальных тканей на 5 мл физраствора).

Осложнений во время манипуляции, в ранние и поздние сроки после нее не отмечено.

Приблизительно через 3 недели после трансплантации состояние больного постепенно стало улучшаться. Контрольный осмотр был произведен через полгода после трансплантации. Никаких медикаментов за этот период больной не получал. Исчезли астено-вегетативный и диспептический синдромы, кожный зуд, значительно уменьшилась угревая сырь, нормализовался уровень трансаминаз (АСТ, АЛТ), гамма-глобулинов. Констатировано купирование активности хронического гепатита, которого не удавалось достигнуть общепринятой терапией. Повторных инъекций не потребовалось.

Предлагаемый способ лечения хронических диффузных заболеваний печени, по сравнению с прототипом, обеспечивает:

1. повышение эффективности лечения;
2. упрощение процесса лечения;
3. ускорение проведения процесса лечения;
4. удешевление проводимого лечения;
5. снижение трудоемкости проведения лечения;
6. получение желаемого терапевтического эффекта при низкой курсовой дозе препарата.

Формула изобретения:

Способ лечения хронических диффузных заболеваний печени путем инъекционного введения суспензии фетальных тканей человека, отличающийся тем, что дополнительно вводят фетальные ткани в виде суспензии живых гепатоцитов в круглую связку печени.