

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045625**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.12

(21) Номер заявки
202290938

(22) Дата подачи заявки
2022.04.07

(51) Int. Cl. *A61K 38/21* (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА ГОРТАНИ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

(43) 2023.10.31

(96) KZ2022/020 (KZ) 2022.04.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
СЕМЕЙ" (KZ)**

(72) Изобретатель:
**Аймагамбетов Мейрбек
Жаксыбекович, Омаров Назарбек
Бакытбекович, Мукаш Ерасыл
Алимгазыулы, Абдрахманов
Саматбек Турысбекович, Булегенов
Толкын Алпысбаевич, Ауенов Медет
Ауенулы, Масалов Алдияр Ерланович
(KZ)**

(56) SPILIOTIS J. et al. The effectiveness of TachoSil® as haemostatic agent in thyroid surgery. HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY, Vol. 5, Number 2, May-August 2014, 80-83, p. 80, column 1, paragraph 1, p. 82 column 2, paragraph 4
RU-C1-2348403

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В. и др. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. Здравоохранение, № 7, 2016, с. 51-63, 52, колонка 1, абзац 1, с. 59, колонка 2, абзац 2, с. 61-62, таблица 3

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может быть использовано при тиреоидэктомии, оперативном лечении щитовидной железы, а также может быть использовано при лечении пареза возвратного гортанного нерва после обширных операций на щитовидной железе. Несмотря на широкое распространение методики операций на щитовидной железе, одним из грозных осложнений вмешательства на щитовидной железе является повреждение возвратного гортанного нерва. Способ осуществляется следующим образом: в конце оперативного вмешательства после тиреоидэктомии, после тщательного гемостаза, под парietальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления возвратного гортанного нерва устанавливают гемостатическую губку, на которую затем орошается раствор интерферона в объеме 4 мл шприцем. В данном случае гемостатическая губка впитывает интерферон и выполняет функцию гемостатика и защитного каркаса, а интерферон обладает выраженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Таким образом, предложенный способ позволяет провести профилактику пареза гортани, снижение частоты послеоперационной гипокальциемии и предупреждение послеоперационного кровотечения, без опасности возникновения повреждения паренхимы железы, миграции укрываемой нерв пластины, за счет малотравматичности и создания в необходимой зоне максимальной концентрации лекарственных препаратов, воздействуя на различные звенья патогенеза данной патологии.

B1

045625

045625

B1

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может быть использовано при тиреоидэктомии, оперативном лечении щитовидной железы, а также может быть использовано при лечении пареза возвратного гортанного нерва после обширных операций на щитовидной железе.

Несмотря на широкое распространение и детальную разработку методики операций на щитовидной железе (ЩЖ), послеоперационные осложнения остаются серьезной проблемой для хирурга, выполняющего вмешательство на железе (Benzarti S., 2002, Dener C., 2002). Операции на щитовидной железе относятся к технически сложным видам хирургического вмешательства. Это связано с тесным взаимоотношением с жизненно-важными, малыми по размеру анатомическими структурами, вариантами топографического расположения этих структур; спаечным процессом в зоне операции (Богатырев О.П., 2000, Магомедов Р.Б., 2000, Lore J.M., 1983).

Одним из грозных осложнений при оперативных вмешательствах на щитовидной железе является повреждение возвратного гортанного нерва. Частота этого осложнения значительно колеблется и составляет от 0,2 до 22% наблюдений (Rosato L., 2002). Такая вариабельность оценки, скорее всего, связана с тем, кто его диагностирует - хирург или ЛОР; временем диагностики; объемом доступной информации о больном - использованием результатов клинического осмотра или инструментальных методов обследования, а также характером самого повреждения: одностороннее или двустороннее, транзитное или стойкое (Ветшев П.С., с соавт., 2001, Barakate M.S., et al., 2002; Dener C., 2002).

Чаще всего проблема повреждения возвратного гортанного нерва в этих работах рассматривается в аспекте выполнения операции с сохранением заднего листка фасции щитовидной железы (ЩЖ) в области иннервации возвратного гортанного нерва - методика О.В. Николаева, а не визуализации возвратного гортанного нерва интраоперационно. При аутоиммунных тиреоидитах, токсических зобах собственная капсула срастается с тканью ЩЖ, что делает её отделение весьма травматичным, трудоёмким и в ряде случаев приводит к повреждению возвратного гортанного нерва и кровопотере (Siragusa G., 1998). Также авторами отмечается достоверно более высокая частота повреждения возвратного гортанного нерва при повторных операциях. Так, при рецидивном зобе частота развития этого осложнения может достигать 11% и более (Hossain M.M., 2002; Rosata L., 2002).

Известно, что послеоперационный парез гортани и гипокальциемия остаются наиболее актуальными проблемами современной хирургической тиреодологии. Критериями эффективности хирургического лечения многие авторы считают минимальное число рецидивов и послеоперационных осложнений. Несмотря на определенные успехи в развитии эндокринной хирургии, многие аспекты проблемы послеоперационных осложнений окончательно не решены.

Известны различные способы, применяемые для лечения послеоперационного пареза гортани.

Известен способ, включающий частичное или полное удаление щитовидной железы с выделением и интраоперационным визуальным контролем возвратного нерва, при этом после удаления щитовидной железы выделенный возвратный нерв укрывают желобчатой пластиной из пористого никелида титана. Пластину фиксируют поверх местными тканями. Использование данного изобретения позволяет проводить профилактику повреждений возвратного нерва, возникающих в результате сдавления постоперационными рубцовыми тканями после операции на щитовидной железе. (Адылханов Т.А., Масадыхов А., Сандыбаев М.Н. (KZ), Мухамедов М.Р., Гюнтер В.Э. (RU), патент RU "Способ хирургического лечения щитовидной железы", опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1).

Данный способ имеет следующие недостатки.

1. Пластина не обладает эластичностью, поэтому через некоторое время возможно повреждение тканей железы.
2. Титан является металлом, поэтому возможно начнется отторжение.
3. Пластина может не соответствовать анатомическим особенностям шеи каждого человека и ложи железы после тиреоидэктомии.
4. Если во время операции требуется другой размер (большой или маленький), сложно создать размер, который бы сразу соответствовал титановой ложе.

Существует способ введения лекарственных препаратов подкожно и внутримышечно, как общее лечение. Стандартная схема лечения в послеоперационном периоде включает назначение кортикостероидов (преднизолон 0,01 мг на 1 кг массы тела внутривенно, 2-3 раза в сутки), антихолинэстеразных препаратов (прозерин, 0,05% - 1 мл подкожно, 2 раза в сутки), витамины группы В и Е по 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки, отхаркивающие средства, электростимуляцию, рефлексотерапию.

Имеется способ использования препарата местно, для этого в конце оперативного вмешательства под париетальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления возвратного гортанного нерва устанавливают катетер. Затем через этот катетер последовательно вводят лекарственные препараты: 1 мл 0,05%-ного раствора прозерина, 1 мл (4 мг) раствора дексаметазона и 2 мл 1%-ного раствора дибазола. Введение продолжают и в послеоперационном периоде 1 раз в сутки в течение 3-5 дней. По окончании курса введения катетер удаляют. Способ позволяет повысить эффективность лечения временного пареза возвратного гортанного нерва за счет создания в необходимой зоне максимальной концентрации лекарственных препаратов, оказывающих действие на различные звенья патогенеза данной патологии (Ильичева Е.А., Шпакова Е.А., (RU) "Способ лечения временного послеоперационного пареза возвратно-

го гортанного нерва при обширных операциях на щитовидной железе", Бюл. № 7 от 10.03.2009).

Данные способы имеют следующие недостатки.

1. Во время установления катетера в области разветвления возвратного гортанного нерва в связи с жесткостью, непластичностью возможно его повреждение.

2. После произведения тиреоидэктомии в образовавшееся ложе устанавливают катетер, который впоследствии может поменять свое положение, возможно его выпадение, что приведет к нарушению доставки препарата в необходимую зону, а также вызвать воспалительный процесс.

3. В послеоперационном периоде введение продолжают 1 раз в сутки в течение 3-5 дней, вводя через катетер, постоянно двигая его, что болезненно для пациента, и удаление катетера на 3-5 сутки увеличивает риск возникновения кровотечения.

4. При подкожном, внутримышечном и внутривенном введении лекарственных препаратов отмечается общее воздействие на организм, с возможными побочными эффектами.

Известны различные лекарственные препараты, применяемые ректально для лечения послеоперационного пареза гортани.

Клиническими исследованиями авторов предлагаемого способа установлено, что введение "Виферона" в терапевтической дозе (1000000 Ед. в виде ректальных суппозиториях с интервалом в 12 ч) за сутки до тиреоидэктомии, а также в течение 4 суток после операции позволило избежать послеоперационного пареза гортани у этих больных. Кроме этого, авторами также установлено, что введение "Виферона" позволило достоверно снизить частоту послеоперационной гипокальциемии с 38 до 32%.

Клинические наблюдения авторов позволяют считать, что при использовании препарата "Виферон" и при сохранении анатомической целостности возвратных гортанных нервов риск развития послеоперационного пареза гортани минимизируется (Ильичева Е.А., Шпакова Е.А., Махутов В.Н., Тарнуева И.Ф., Рой Т.А., Мошкова Е.С. "Средство для профилактики послеоперационного пареза гортани после тиреоидэктомии", опубл. 10.04.2012, Бюл. № 10).

Но данный способ имеет ряд существенных недостатков.

1. Ректальное введение препарата удлиняет срок доставки в необходимую зону.

2. Возможность раздражения прямой кишки (в ряде случаев).

3. Кажущаяся неэстетичность применения отворачивает некоторых больных.

4. Трудности в подборе основ (требования к температуре плавления, отсутствие раздражающего эффекта, высвобождение ЛВ).

5. Хранение допустимо только при определенных температурах. В условиях жаркого климата хранение при комнатной температуре невозможно.

Задачей изобретения является создание способа профилактики для предупреждения послеоперационного пареза гортани, снижение частоты послеоперационной гипокальциемии и профилактики послеоперационного кровотечения, без опасности возникновения повреждения паренхимы железы, миграции и отторжения укрываемой нерв пластины.

Технический эффект предлагаемого способа - минимизация риска послеоперационного пареза гортани после тиреоидэктомии при сохранении анатомической целостности возвратных гортанных нервов, а также достоверное снижение частоты послеоперационной гипокальциемии с применением интерферона в сочетании с гемостатической губкой. Использование средства "Интерферон" позволяет улучшить результаты лечения больных с заболеваниями щитовидной железы.

Способ осуществляется следующим образом. В конце оперативного вмешательства после тщательного гемостаза под париетальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления возвратного гортанного нерва устанавливают гемостатическую губку (фиг. 4), которую затем орошаем интерфероном в объеме 4 мл шприцем (фиг. 3, 5). В данном случае гемостатическая губка впитывает интерферон и выполняет функцию гемостатика и защитного каркаса, а интерферон обладает выраженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами.

Способ позволяет провести профилактику пареза гортани, снижение частоты послеоперационной гипокальциемии и предупреждение послеоперационного кровотечения, без опасности возникновения повреждения паренхимы железы, миграции и отторжения укрываемой нерв пластины, за счет малотравматичности и создания в необходимой зоне максимальной концентрации лекарственных препаратов, воздействуя на различные звенья патогенеза данной патологии.

Перечень фигур

Фиг. 1. Мобилизация правой доли щитовидной железы. Правая доля - 10,0×8,5×5,5 см. плотная, бугристая, капсула щитовидной железы плотно спаена с окружающими тканями и кровоточивая, железа рыхлая.

Фиг. 2. Макропрепарат: удалены обе доли щитовидной железы общим весом 200 г.

Фиг. 3. Интерферон альфа-2а (человеческий лейкоцитарный α-типа с противовирусной активностью не менее 1000 МЕ) и тахакомб, предварительно набранные в шприц.

Фиг. 4. Установлены две пластины 2,0×2,0 см гемостатической губки правой и левой долей щитовидной железы (стрелками указано) под париетальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления воз-

вратного гортанного нерва.

Фиг. 5. На установленную гемостатическую губку затем вливаем интерферон 4 мл шприцем. В данном случае гемостатическая губка впитывает сам препарат и выполняет функцию гемостатика и защитного каркаса, а интерферон обладает выраженными антивирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами.

Фиг. 6. Полость дренирована резиновыми полосками и марлевыми турундами. Послойные швы на рану.

Таким образом, предложенный способ направлен на предотвращение наиболее частого осложнения после операции на щитовидную железу пареза гортани и уменьшение риска кровотечений.

Предполагаемый способ применен без осложнений у пяти больных с диффузно токсическим зобом.

Пример. Больная С, история, 46 год (фиг. 6), рост - 160 см, вес - 65 кг, поступила в хирургическое отделение в плановом порядке с диагнозом: Диффузно-токсический зоб III степени. Тиреотоксикоз средней степени, медикаментозная субкомпенсация. Соп: Экзофтальм I степени. Артериальная гипертензия II степени, риск II.

Жалобы при поступлении на наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи больше слева, потливость, одышку. Со слов больной болеет с 2007 года, когда впервые появились вышеперечисленные жалобы. В период с 24.09.2017 по 05.10.2017 находилась на стационарном лечении в эндокринологическом отделении БСМП г. Семей. Амбулаторно получала препараты Тирозол 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день, Преднизолон 5 мг по $\frac{1}{2}$ таблетки 2 раза в день, Конкор 5 мг по 1 таблетке 1 раз в день. 04.12.2018 осмотрена эндокринологом амбулаторно, рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Обследована, направлена на плановое оперативное лечение в х/о УГ НАО МУС. Tbs, вирусный гепатит, вен. заболевания отрицает. Аллергический анамнез - не отягощен. Операций и гемотрансфузий не было. С 2007 года состоит на "Д" учете у эндокринолога по поводу диффузного токсического зоба, у маммолога с октября 2018 г по поводу фиброаденомы молочной железы. Осмотрена, госпитализирована в х/о.

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Голос осиплый. Кожные покровы обычного цвета. Лимфатические узлы не увеличены. Подкожно жировая клетчатка развита: хорошо. Костно-суставная и мышечная система без патологии.

Система органов дыхания: Дыхание свободное через нос. Грудная клетка конусовидная. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания равномерно, перкуторно над легкими ясный легочной звук во всех отделах. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту.

Система органов кровообращения: В области сердца и крупных сосудов видимая пульсация отсутствует. Аускультативно тоны сердца ясные. Шумы не выслушиваются. Ритм сердца правильный. ЧСС 96 ударов/мин. АД 130/90 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях удовлетворительных свойств.

Система органов пищеварения: Язык влажный, слизистые чистые, глотание свободное. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Печень безболезненная при пальпации, нижний край по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул - регулярный.

Система органов выделения: Почки не пальпируются. Мочиспускание свободное, безболезненное. Симптом "покалывания" отрицательный с обеих сторон.

Status localis, при поступлении: Отмечает дискомфорт при глотании. Голос сохранен. При осмотре: шея утолщена за счет увеличенных долей щитовидной железы с обеих сторон. При пальпации на передней поверхности шей правая и левая доли увеличены, мягко-эластической консистенции, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные. Основной обмен: +25. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, пальпаторно безболезненные.

Группа крови от 06.12.2018: O(I) первая, Rh(+) положительный.

Анализ кала на яйца глистов от 21.12.2018. Заключение: не обнаружено.

Кровь на RW от 06.12.2018. Заключение: отрицательно.

ИФА на анти-ВИЧ от 06.12.2018. Заключение: отрицательно.

ИФА на анти-ВГС и HBsAg от 05.12.2018. Заключение: отрицательно.

Общий анализ крови от 21.12.2018: гемоглобин - 110 г/л; эритроциты - $3,75 \times 10^{12}$ /л; цветной показатель - 0,95; тромбоциты - 218×10^9 /л; лейкоциты - $4,8 \times 10^9$ /л; лимфоциты - 20%; СОЭ - 7 мм/ч. Время свертываемости - 3:45-4:20.

Общий анализ мочи от 21.12.2018: цвет - светло-желтый, плотность - 1010; белок - нет; лейкоциты - 1-2-2 в п/зр; плоский эпителий - 3-2-2 в п/зр.

Биохимический анализ крови от 21.12.2018: общий белок - 65,3 г/л; мочевины - 4,7 ммоль/л; креатинин - 52,5; глюкоза - 3,8 ммоль/л; АлаТ - 0,12 мккат/л; АсаТ - 0,095 мккат/л.; общий билирубин - 11,16 мкмоль/л; прямой билирубин - 3,2 мкмоль/л; тимоловая проба - 3,8; холестерин - 3,7 ммоль/л.

Гормоны щитовидной железы от 20.11.2018: Т4-(свободный) - 8,45 ммоль/л; Т3 - 2,56 ммоль/л.

Коагулограмма от 21.12.2018: МНО - 0,96; фибриноген - 2,6 г/л; протромбиновый индекс - 92,4%; ПВ - 13,80 с; АЧТВ - 31,50 с.

Электрокардиография от 20.12.2018. Заключение: синусовая тахикардия с ЧСС - 100 уд/мин. Гори-

зонтальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография грудной клетки от 05.12.2018. Заключение: фиброзно-очаговые изменения в легких. R+.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы от 10.12.2018: V - 26,0 см³. Правая доля 48×29×21 мм, V - 14 см³, диффузно неоднородная, экзогенность снижена. Кровоток при ЦДК умеренный. В нижнем сегменте лоцируется узел диаметром 3 мм, неоднородной структуры, повышенной экзогенностью. Левая доля 47×28×20 мм, V-12,6 см³. Структура диффузно неоднородная, экзогенность снижена, кровоток при ЦДК умеренный. Заключение: УЗ признаки диффузных изменений щитовидной железы.

Фиброгастродуоденоскопия от 17.12.2018. Заключение: очаговый атрофический гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Осмотр эндокринолога от 13.12.2018. Заключение: диффузно-токсический зоб II степени с трансформацией в аденоматозный тиреодит со сдавлением органов шеи. Тиреотоксикоз средней степени тяжести, медикаментозная субкомпенсация. Экзокринная офтальмопатия I степени.

Цитологическое исследование от 15.12.2018. Заключение: эритроциты, коллоид, обилие лимфоцитов, единичные гистиоциты, плазматические клетки, клетки фолликулярного эпителия с явлениями пролиферации, а также встречаются полиморфные клетки с широкой цитоплазмой типа Тюртла, ядра увеличены, видны кое-где ядрышки. Данная цитокартинка возможна при хроническом тиреотоксикозе.

Больная после предоперационной подготовки оперирована. Операция: субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы. Под интубационным наркозом передним воротникообразным доступом по Кохеру на шее обнажена щитовидная железа. Правая доля - 7,0×5,0×3,5 см, плотно-эластической консистенции, бугристая, имеется киста размерами 0,5×0,8 см. Левая доля - 6,0×3,5×2,5 см, плотная, бугристая. Перешеек широкий 2 см.

Учитывая длительный прием препарата "Тирозол", капсула щитовидной железы плотно спаена с окружающими тканями и кровоточивая, железа рыхлая. Выполнена субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы с иссечением перешейка, с оставлением тканей с обеих сторон в виде пластинки по задней стенке (3-5 гр). После тщательного гемостаза под париетальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления возвратного гортанного нерва устанавливают гемостатическую губку, на которую затем вливаем интерферон 4 мл, введение в остаточную ткань дополнительно интерферона. Полость дренирована резиновыми полосками и марлевыми турундами. Послойные швы на рану. Асептическая повязка. Кровопотеря - 400 мл.

Макропрепарат: Удалены обе доли щитовидной железы общим весом 200 г.

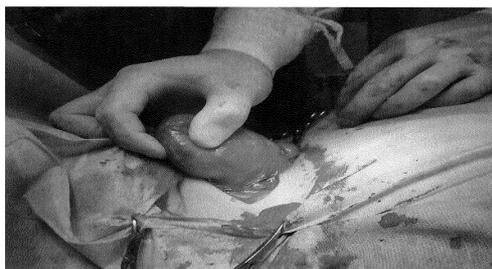
Гистология от 23.12.2018. Заключение: микро-, макрофолликулярный зоб с выраженными дистрофическими изменениями, кальцинозом.

Послеоперационный период протекал без осложнений, клипсы сняты на 7-е сутки, рана без признаков воспаления, заживление первичным натяжением.

На момент выписки состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Температура тела 36,5°C. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос, свободное. ЧДД - 16 в минуту. В легких аускультативно везикулярное дыхание по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 130/90 мм рт. ст. Пульс 76 уд/мин. Физиологические отправления в норме. Выписывается с выздоровлением.

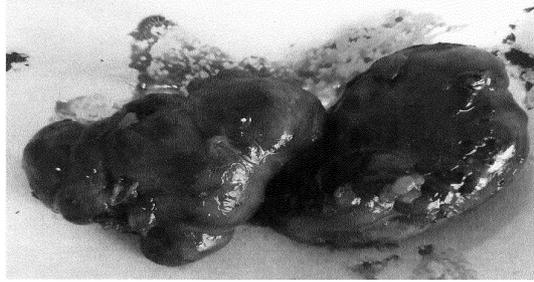
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ профилактики послеоперационного пареза гортани после тиреоидэктомии, включающий частичное или полное удаление щитовидной железы с выделением и интраоперационным визуальным контролем возвратного нерва, при этом после тиреоидэктомии, после тщательного гемостаза, под париетальный листок 4-й фасции шеи в зоне разветвления возвратно гортанного нерва устанавливают гемостатическую губку, которую затем орошают 4 мл раствора интерферона шприцем, после чего полость дренируют резиновыми полосками и марлевыми турундами и осуществляют послойное ушивание раны.

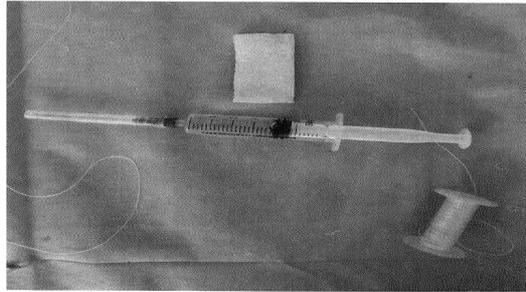


Фиг. 1

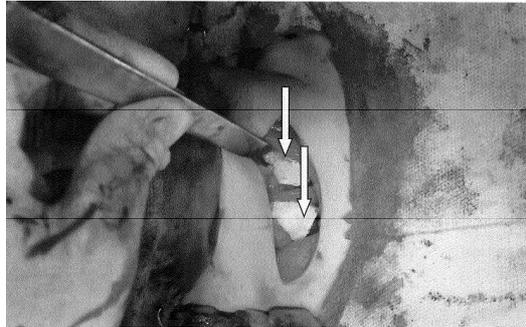
045625



Фиг. 2



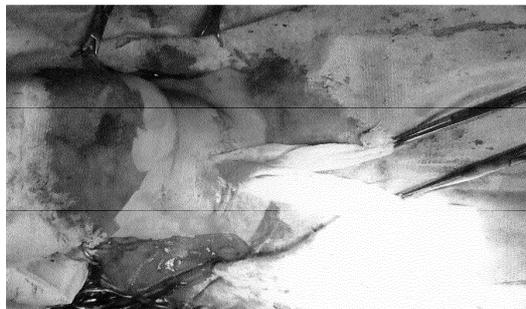
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6