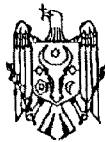




MD 1407 Z 2020.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1407** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 35/15* (2015.01)
A61K 35/19 (2015.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2019 0059 (22) Data depozit: 2019.06.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.12.31, BOPI nr. 12/2019
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: PISARENCO Sergiu, MD; CUȘNIR Adrian, MD; ANGHELICI Gheorghe, MD; ZUGRAV Tatiana, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) **Metodă de tratament al fistulelor intestinale externe**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul conservativ al fistulelor intestinale externe.

Esența metodei constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de tratament se prelevă de la pacient 20...40 ml de sânge, la care se adaugă 20...100 UI de heparină la 1 ml de sânge, se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule, de asemenea de la pacient cu 2...3 ore înainte de prima procedură se prelevă 40...60 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min cu

2

3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite, plaga în jurul fistulei se prelucrează cu soluții antiseptice, se aspiră conținutul intestinal din interiorul fistulei, apoi subcutanat în jurul orificiului fistulei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare pregătită, în cantitate de 2...3 ml, după care în canalul fistulei se introduce cheagul fibrinic menționat, procedura se repetă peste fiecare 5 zile, iar seria de tratament include 4...5 proceduri.

Revendicări: 1

MD 1407 Z 2020.09.30

(54) Method for treating external intestinal fistulas

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to purulent surgery and can be used for conservative treatment of external intestinal fistulas.

Summary of the method consists in that 20...40 ml of blood is sampled from the patient 24...48 hours before treatment, where is added 20...100 IU of heparin per 1 ml of blood, is separated a suspension of mononuclear cells comprising $3 \cdot 10^7$ /ml of cells, also from the patient 2...3 hours before the first procedure is sampled 40...60 ml of blood, which is centrifuged for 8...12 min with

2

3000...3500 rpm to obtain a fibrin clot enriched with thrombocytes, the wound around the fistula is treated with antiseptic solutions, are aspirated the intestinal contents from the fistula, then subcutaneously around the fistulous opening, at a distance of 1 cm from its edges is administered the prepared suspension of mononuclear cells in the amount of 2...3 ml, after which into the fistula channel is introduced the said fibrin clot, the procedure is repeated every 5 days, and the course of treatment includes 4...5 procedures.

Claims: 1

(54) Метод лечения наружных кишечных свищей

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к гнойной хирургии и может быть использовано для консервативного лечения наружных кишечных свищей.

Сущность метода состоит в том, что за 24...48 часов до лечения у пациента проводят забор 20...40 мл крови, где добавляют 20...100 МЕ гепарина на 1 мл крови, отделяют суспензию мононуклеарных клеток, содержащей $3 \cdot 10^7$ /мл клеток, также от пациента за 2...3 часа до первой процедуры проводят забор 40...60 мл крови, которую центрифугируют в течение 8...12 мин с 3000...3500 об./мин с

2

получением фибринового сгустка обогащенного тромбоцитами, рану вокруг фистулы обрабатывают антисептическими растворами, аспирируют кишечное содержимое из фистулы, затем подкожно вокруг отверстия фистулы на расстоянии 1 см от ее краев, вводят приготовленную суспензию мононуклеарных клеток в количестве 2...3 мл, после чего в канал свища вводят указанный фибриновый сгусток, процедуру повторяют через каждые 5 дней, а курс лечения включает 4...5 процедур.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Invenția se referă la medicină, în special la chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul conservativ al fistulelor intestinale externe.

Este cunoscută metoda de tratament al fistulelor externe a intestinului subțire, care constă în aspirarea conținutului din plagă, local se mobilizează ansa intestinală cu fistula fără separarea totală a aderențelor. Fistula se suturează, un tub de drenaj pentru aspirație activă se fixează în regiunea suturilor și se formează

10 o cavitate ermetică în jurul suturilor prin excizia marginilor și apoi se suturează plaga postoperatorie [1]. Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că este necesară o miniintervenție chirurgicală în urma căreia pot apărea complicații septice și duce la apariția recidivelor.

Este cunoscută metoda de tratament al fistulei intestinale, care include instalarea unui drenaj cu capătul distal fixat la o distanță de 0,2...1,0 cm de fistulă, prin care se debitează un flux de monoxid de azot, timp de 2...3 min, zilnic, cura fiind de 6...10 ședințe [2].

15 Dezavantajele metodei constau în aceea că nu este eficientă metoda și duce la apariția recidivelor, deoarece nu contribuie la o regenerare bună a țesuturilor moi.

Este cunoscută metoda de tratament al fistulei intestinale, care constă în aceea că se exteriorizează capetele intestinului din țesuturile peretelui abdominal, se mobilizează din aderențe, fără a intra în

20 cavitatea abdominală liberă, cu formarea unui spațiu delimitat. Se formează o anastomoză utilizând suturi într-un singur plan și se amplasează în spațiul format. Se introduce un dren. Se irigă linia de sutură printr-un microirigator cu inhibitori de fibrinoliză de 3 ori pe zi, timp de 3 zile [3].

Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că este necesară o miniintervenție chirurgicală în urma căreia pot apărea complicații septice și duce la apariția recidivelor.

25 Este cunoscută metoda de închidere extraperitoneală a fistulelor intestinale formate, care include incizia pielii în jurul orificiului exterior al fistulei și suturarea lui percutană, eliberarea peretelui intestinal din aderențele țesuturilor peretelui abdominal de la peritoneul parietal cu 2,5...5,0 cm mai sus, transversal față de axa intestinului, se aplică două instrumente lateral de localizarea fistulei și între ele se excizează intestinul, apoi el se suturează. În țesutul preperitoneal deasupra suturilor intestinului se aplică un burete

30 de collagen, care are proprietăți antibacteriene și o perioadă de resorbție mai mică de 7 zile [4]. Dezavantajele metodei constau în aceea că nu este eficientă și duce la apariția recidivelor, deoarece nu duce la o regenerare bună a țesuturilor moi.

Este cunoscută metoda de tratament a fistulelor externe ale intestinului gros, care include o dietă cu administrarea până la 1,5 L de lichid pe zi, compensată prin administrarea intravenoasă a soluțiilor, unde

35 cantitatea și compoziția acestora depind de tulburările electrolitice ale organismului. Plaga și marginile fistulei se prelucrează cu soluție de 5% de permanganat de potasiu, soluție de 3% de peroxid de hidrogen, apoi se usucă orificiul extern al fistulei și marginile plăgii. Se efectuează aerarea orificiului fistulei la o adancime de 0,5 cm cu monoxid de azot într-un regim terapeutic de 2000 mg/m³, cu un timp de expunere de 1,5 min. Apoi orificiul extern al fistulei și marginile plăgii se prelucrează cu monoxid de azot cu o

40 concentrație în zona de contact cu suprafața plăgii de 1500 mg/m³ și un timp de expunere de 20 s pe 1 cm² de suprafață. Apoi orificiul extern al fistulei și marginile plăgii se usucă. Orificiul extern al fistulei se tamponează cu o meșă din tifon, iar plaga în regiunea fistulei se iradiază cu unde milimetrice cu o putere integrală pe suprafața plăgii de 1,5 μW de-a lungul perimetrului orificiului fistulei și până la o distanță de 15 mm de la marginile orificiului, timp de 30 min. Apoi orificiul fistulei și pielea în jurul lui

45 se prelucrează cu pastă cu zinc. Pansamentele ulterioare se efectuează în mod similar, în cazul în care pansamentul este îmbibat cu conținut intestinal, dar nu mai mult de 2 ori pe zi și cel puțin o dată la 3 zile [5].

Dezavantajele metodei constau în aceea că durata tratamentului este îndelungată, nu este eficientă și duce la apariția recidivelor, deoarece nu duce la o regenerare bună a țesuturilor moi.

50 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode eficiente în tratamentul fistulelor intestinale externe, care evită efectuarea intervențiilor chirurgicale traumatice de înlăturare a unor porțiuni de intestin subțire sau gros implicate în proces și necesită o perioadă de reabilitare postoperatorie îndelungată și în evitarea apariției complicațiilor septico-purulente.

Esența metodei constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de tratament se prelevă de la pacient 20...40

55 ml de sange, la care se adaugă 20...100 UI de heparină la 1 ml de sânge, se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10⁷/ml de celule, de asemenea de la pacient cu 2...3 ore înainte de prima procedură se prelevă 40...60 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite, plaga în jurul fistulei se prelucrează cu soluții antiseptice, se aspiră conținutul intestinal din interiorul fistulei, apoi subcutanat în jurul orificiului

fistulei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare pregătită, în cantitate de 2...3 ml, după care în canalul fistulei se introduce cheagul fibrinic menționat, procedura se repetă peste fiecare 5 zile, iar seria de tratament include 4...5 proceduri.

Rezultatul invenției constă în intensificarea proceselor regenerative, antiinflamatoare și de resorbție, ce contribuie la închiderea fistulei intestinale externe fără efectuarea intervențiilor chirurgicale traumatice pe intestinul subțire sau gros.

Avantajele metodei revendicate constau:

- metoda nu necesită intervenție chirurgicală intraabdominală pentru înlăturarea unor porțiuni de intestin subțire sau gros implicate în proces;

- stimulează procesele regenerative, antiinflamatoare și de resorbție;

- micșorează numărul zilelor de spitalizare;

- evită apariția complicațiilor septico-purulente;

- reducerea timpului de tratament.

Platelet Rich Fibrin (PRF) prezintă o matrice fibrinică bogată în trombocite, care include în sine citokine, factori de creștere și leucocite, având posibilitatea de a elimina substanțele menționate un timp îndelungat. El poate fi utilizat sub formă de cheag sau membrană. Trombocitele pot secreta factori de creștere numai după formarea cheagului fibrinic, care îi conferă un potențial terapeutic.

Produsul menționat se pregătește în eprubete vacuumate cu un activator al plasmei, acestea pot fi eprubete din plastic cu un strat aplicat de SiO₂ pe pereții interni sau eprubete din sticlă fără adaos, deoarece sticla este un activator al plasmei sangvine. După care se centrifughează 40...60 ml de sânge, timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min. Apoi cheagul se amplasează într-o boxă (PRF-BOX) pentru scurgerea lui. Scopul centrifugării este sedimentarea eritrocitelor. Principala condiție este factorul g (RCF, accelerația centrifugă), care depinde de viteza de rotație și de distanța de la eprubetă până la axa centrală a centrifugii.

Pentru obținerea PRF se începe centrifugarea la cel mult 1 min după prelevarea sângelui. Până la începerea centrifugării se amestecă bine sângele în eprubetă. Activatorul plasmei activează factorul 12, cu cât mai mare este concentrația activatorului cu atât mai bine se amestecă sângele și cu atât mai multă și mai repede se formează trombina, care transformă fibrinogenul în fibrină.

În perioada de până la 7 zile după aplicarea cheagului fibrinic în canalul fistulei din el se elimină următoarele:

- leucocite și monocite ce se transformă în macrofagi, celule care stimulează regenerarea țesutului;

- VEGF – factorul de creștere a endoteliului (Vascular endothelial growth factor), care este o proteină de semnalizare, se elimină de celule pentru stimularea vasculogenezei și angiogenezei;

- PDGF – factorul de creștere a trombocitelor (Platelet-derived growth factor) – proteină ca factor de creștere și are importanță pentru angiogeneză;

- TGF – beta - factor de creștere și transformare (Transforming growth factor beta) – proteină care controlează proliferarea, diferențierea celulară și alte funcții;

- proteine, care au importanță în procesul de angiogeneză, stimulează creșterea țesuturilor;

- TSP – trombospodina este un inhibitor al angiogenezei, acționând asupra adheziei și creșterii celulelor endoteliale;

- IGF-1 – factor de creștere de tip insulinic 1 – proteină din familia factorilor de creștere de tip insulinic.

Cultura de celule mononucleare conține substanțe biologice active ce contribuie la activizarea reacțiilor imune, la intensificarea sintezei proteinelor și a proceselor fermentative, precum și la inhibarea reacției inflamatoare, în locul administrării suspensiei are loc ameliorarea microcirculației, proliferarea țesutului conjunctiv, intensificarea proceselor de resorbție. Ca rezultat are loc un proces antiinflamator, reparativ și regenerativ intens, cicatrizarea plăgii se produce mai rapid, provocând diminuarea edemului și prevenind dezvoltarea lui datorită ameliorării microcirculației în țesuturile plăgii.

Metoda se realizează în modul următor: de la pacient, preliminar cu 24...48 ore, se prelevă 20...40 ml de sânge, la care se adaugă 20...100 UI de heparină la 1 ml de sânge. Din sânge se separă celulele mononucleare pe un gradient de densitate, se spală cu ser fiziologic steril, se includ în mediul de cultură (mediu Eagle, TC 199, RPMI 1640, etc.) și se amplasează în termostat la temperatura de 37°C pentru 24...48 ore. După perioada de incubare cultura celulară se separă de mediul de cultură și se amestecă, obținându-se o suspensie în 5...15 ml de ser fiziologic steril, care conține 3×10⁷/ml de celule. De asemenea se pregătește cheagul de fibrină, și anume cu 2...3 ore înainte de procedură se prelevă 40...60 ml de sânge și se centrifughează timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min, apoi se obține un cheag de fibrină bogat în trombocite. Plaga în jurul fistulei se prelucrează cu soluții antiseptice, se aspiră conținutul intestinal din interiorul fistulei, apoi subcutanat în jurul orificiului fistulei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare pregătită, în cantitate de 2...3 ml, după

care în canalul fistulei se introduce cheagul fibrinic, procedura se repetă peste fiecare 5 zile, iar seria de tratament prevede 4...5 proceduri.

Exemplul 1

5 Pacientul K., 58 ani, internat în secția chirurgie septică cu o fistulă intestinală externă cu eliminări intestinale în regiunea hipogastrică. În urma efectuării fistulografiei s-a determinat prezența unei fistule al
intestinului subțire și anume al ilionului. Din anamneză pacientul cu 3 luni în urmă a suportat o
laparotomie în urma căreia s-a efectuat o rezecție parțială de intestin subțire după o tromboză a vaselor
mezenterice. Pacientul suferă de diabet zaharat de 18 ani. După investigarea clinică și paraclinică a
10 pacientului s-a utilizat metoda revendicată, și anume la a doua zi de spitalizare s-au prelevat 40 ml de
sânge, cu pregătirea suspensiei de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule. După
prelucrarea fistulei și a pielii în jurul orificiului extern s-a administrat subcutanat în jurul orificiului extern
al fistulei 3 ml de suspensie, totodată cu 2 ore înainte de procedură s-a prelevat 40 ml de sânge și s-a
centrifugat timp de 12 min cu 3200 rot./min cu pregătirea unui cheag fibrinic, care s-a introdus în
interiorul fistulei. Cura de tratament a fost de 4 proceduri, peste fiecare 5 zile.

15 Exemplul 2

Pacienta N., 53 ani, internată în secția chirurgie septică cu o fistulă externă cu eliminări intestinale în
regiunea flancului stang al abdomenului. În urma efectuării fistulografiei s-a determinat prezența unei
fistule al intestinului gros și anume a porțiunii descendente al intestinului gros. Din anamneză pacientul
cu 5 luni în urmă a suportat o laparotomie în urma căreia s-a efectuat o rezecție de sigmoidă, după
20 diagnosticarea unei tumori. După investigarea clinică și paraclinică a pacientului s-a utilizat metoda
revendicată, și anume la a doua zi de spitalizare s-au prelevat 40 ml de sânge, cu pregătirea suspensiei de
celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule. După prelucrarea fistulei și a pielii în jurul
orificiului extern s-au administrat subcutanat în jurul orificiului extern al fistulei 3 ml de suspensie,
totodată cu 2 ore înainte de procedură s-a prelevat 40 ml de sânge și s-a centrifugat timp de 12 min cu
25 3200 rot./min cu pregătirea unui cheag fibrinic, care s-a introdus în interiorul fistulei. Cura de tratament a
fost de 5 proceduri, peste fiecare 5 zile.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 99112588 A 2001.04.20
2. RU 2002124192 A 2004.03.20
3. RU 2228149 C1 2004.05.10
4. RU 99116914 A 2001.06.10
5. RU 2538175 C1 2015.01.10

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al fistulelor intestinale externe, care constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de
tratament se prelevă de la pacient 20...40 ml de sânge, la care se adaugă 20...100 UI de heparină la 1 ml
de sânge, se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule, de asemenea de
la pacient cu 2...3 ore înainte de prima procedură se prelevă 40...60 ml de sânge, care se centrifughează
timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite; plaga în
jurul fistulei se prelucrează cu soluții antiseptice, se aspiră conținutul intestinal din interiorul fistulei, apoi
subcutanat în jurul orificiului fistulei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia
de celule mononucleare pregătită, în cantitate de 2...3 ml, după care în canalul fistulei se introduce
cheagul fibrinic menționat, procedura se repetă peste fiecare 5 zile, iar seria de tratament include 4...5
proceduri.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2019 0059

(22) Data depozit: 2019.06.17

(71) Solicitant: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**

(54) **Titlul: Metodă de tratament al fistulelor intestinale externe**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 35/15* (2015.01)

A61K 35/19 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl:** *A61K 35/15* (2015.01)

A61K 35/19 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

fistulă intestinală, celule mononucleare, cheag fibrinic

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: *A61K 35/15* (2015.01)

A61K 35/19 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

кишечный свищ, мононуклеарные клетки, фибриновый сгусток

SU (certificate de autor): Int.Cl: *A61K 35/15* (2015.01)

A61K 35/19 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

кишечный свищ, мононуклеарные клетки, фибриновый сгусток

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	RU 99112588 A 2001.04.20	1
A, D	RU 2002124192 A 2004.03.20	1
A, D	RU 2228149 C1 2004.05.10	A
A, D	RU 99116914 A 2001.06.10	1
A, C, D	RU 2538175 C1 2015.01.10	1
A	MD 1179 Y 2017.08.31	1

A	MD 1247 Y 2018.04.30	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării 2019.09.03		
Examinator	GROSU Petru	