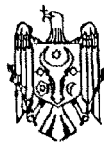




MD 1252 Y 2018.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1252** (13) **Y**
(51) Int.Cl: *A61B 17/00* (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)

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

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2017 0135 (22) Data depozit: 2017.12.22	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.05.31, BOPI nr. 5/2018
(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 herniei ombilicale la pacienții cu ciroză hepatică**(57) Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la chirurgie și poate fi aplicată pentru tratamentul herniilor ombilicale la pacienții cu ciroză hepatică.

Esența metodei constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de intervenția chirurgicală din sângele pacientului se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule și se efectuează o laparocenteză cu evacuarea a 5...8 L de lichid ascitic cu introducerea intraperitoneală a 2 g de ceftriaxon și 200 mg de ciprofloxacina, de asemenea, de la pacient cu 2...3 ore înainte de intervenție se prelevă 30...40 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min la 3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite. Se efectuează intervenția, care constă în aceea că se

2

efectuează incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, se mobilizează până la col și se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea peritoneală și se înlătură sacul hernial, apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală sau Meio cu duplicatură transversală. În stratul muscular din jurul regiunii plastiei efectuate, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare, în cantitate de 5...15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate se aplică cheagul fibrinic obținut și se suturează țesutul subcutanat și tegumentele.

Revendicări: 1

MD 1252 Y 2018.05.31

(54) Method for treating umbilical hernia in patients with liver cirrhosis

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to surgery and can be used for treating umbilical hernia in patients with liver cirrhosis.

Summary of the method consists in that 24...48 hours before surgical operation from the patient's blood is separated a suspension of mononuclear cells, containing $3 \cdot 10^7$ cells/mL and is performed the laparocentesis with the evacuation of 5...8 L of ascitic fluid with intraperitoneal introduction of 2 g of ceftriaxone and 200 mg of ciprofloxacin, also from the patient, 2...3 hours before the operation, are taken 30...40 mL of blood, which is centrifuged for 8...12 min at 3000...3500 rpm to produce a fibrin clot enriched with platelets. It is performed the

2

operation, which consists in that are performed longitudinal or transverse incisions of the skin, subcutaneous tissue and aponeurosis, is mobilized to the cervix and is opened the hernial sac, is introduced its contents into the abdominal cavity and is removed the hernial sac, then is performed the abdominal wall defect plasty by the Sapezhko method with longitudinal duplication or Mayo with transverse duplication. Into the muscle layer around the plasty region, at a distance of 1 cm from its edges is administered the suspension of mononuclear cells, in an amount of 5...15 mL, after which on the performed plasty region is applied the fibrin clot and are sutured the subcutaneous tissue and the skin.

Claims: 1

(54) Метод лечения пупочной грыжи у пациентов с циррозом печени

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии и может быть использовано для лечения пупочных грыж у пациентов с циррозом печени.

Сущность метода состоит в том, что за 24...48 часа до хирургической операции из крови пациента сепарируют суспензию мононуклеарных клеток, содержащую $3 \cdot 10^7$ клеток/мл и выполняют лапароцентез с эвакуацией 5...8 л асцитической жидкости с введением внутривентрально 2 г цефтриаксона и 200 мг ципрофлоксацина, также от пациента, за 2...3 часа до операции, берут 30...40 мл крови, которую центрифугируют в течение 8...12 мин при 3000...3500 об/мин с получением фибринового сгустка обогащенного тромбоцитами. Выполняют операцию,

2

которая состоит в том, что осуществляют продольные или поперечные разрезы кожи, подкожной клетчатки и апоневроза, мобилизуют до шейки и вскрывают грыжевой мешок, вводят его содержимое в брюшную полость и удаляют грыжевой мешок, затем выполняют пластику дефекта брюшной стенки методом Сапежко с продольной дубликатурой или Мейо с поперечной дубликатурой. В мышечный слой, вокруг области пластики, на расстоянии 1-го см от ее краев вводят суспензию мононуклеарных клеток, в количестве 5...15 мл, после чего на область выполненной пластики накладывают полученный фибринный сгусток и ушивают подкожную клетчатку и кожу.

П. формулы: 1

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

- 5 Invenția se referă la medicină, în special la chirurgie, și poate fi aplicată pentru tratamentul herniilor ombilicale la pacienții cu ciroză hepatică.
- Este cunoscută metoda de tratament al herniilor ombilicale prin intervenție chirurgicală, care include efectuarea unei incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, apoi se mobilizează sacul hernial până
- 10 la colul sacului. După mobilizare se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea peritoneală și se înlătură sacul hernial. Apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură în plan longitudinal sau Meio cu duplicatură în plan transversal. Tegumentele se suturează pe straturi. În perioada postoperatorie cu scop de profilaxie a complicațiilor septice se administrează antibiotice [1].
- 15 Este cunoscută metoda de tratament al herniilor ombilicale prin intervenție chirurgicală, care include efectuarea unei incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, mobilizarea sacului hernial până la col. După mobilizare se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea
- 20 peritoneală și se înlătură sacul hernial. Apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală sau Meio cu duplicatură transversală. După efectuarea plastiei în regiunea duplicaturii se introduc în șah câte 1...2 ml suspensie de celule mononucleare obținute din sangele recipientului, apoi țesuturile se suturează pe straturi [2].
- 25 Dezavantajele metodelor menționate constau în aceea că la pacienții cu ciroză hepatică se mărește presiunea abdominală din cauza acumulării intraabdominale a lichidului ascitic, se poate contamina lichidul ascitic în cazul ascit-peritonitelor și a statusului imun scăzut al organismului, sporind riscul apariției recidivelor și a complicațiilor septice.
- 30 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în sporirea eficienței în combaterea complicațiilor septico-purulente postoperatorii, stimularea proceselor regenerative și prevenirea dezvoltării inconsistenței suturilor plastiilor efectuate și apariției recidivelor postoperatorii.
- 35 Esența metodei constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de intervenția chirurgicală din sângele pacientului se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule și se efectuează o laparocenteză cu evacuarea a 5...8 L de lichid ascitic și introducerea intraperitoneală a 2 g de ceftriaxon și 200 mg de ciprofloxacina, de asemenea, de la pacient cu 2...3 ore înainte de intervenție se prelevă 30...40 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min la 3000...3500
- 40 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite. Se efectuează intervenția, care constă în aceea că se efectuează incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, se mobilizează până la col și se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea peritoneală și se înlătură sacul hernial, apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin
- 45 metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală sau Meio cu duplicatură transversală. În stratul muscular din jurul regiunii plastiei efectuate, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare, în cantitate de 5...15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate se aplică cheagul fibrinic obținut și se suturează țesutul subcutanat și tegumentele.
- 50 Rezultatul invenției constă în intensificarea proceselor regenerative cu stimularea apariției țesutului de granulație și totodată având efect antiinflamator, ce contribuie la o cicatrizare *per primum* a plăgii cu preîntâmpinarea apariției recidivelor.
- 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
- 55 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 SiO pe pereții

interni sau eprubete din sticlă fără adaos, deoarece sticla este un activator al plasmei sangvine. După care se centrifughează 30...40 ml de sânge, timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min.

5 Apoi cheagul se amplasează într-o boxă (PRF-BOX) pentru scurgerea cheagurilor de fibrină. 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. 10 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 pe suprafața plăgii din el se elimină următoarele:

15 - leucocite și monocite ce se transformă în macrofage, 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;

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

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

25 - proteine care au importanță în procesul de angieneză, stimulează regenerarea țesuturilor;

- TSP - trombospondina este un inhibitor al angiogenezei, acționând asupra adezivității și creșterii celulelor endoteliale;

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

30 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, la locul administrării suspensiei are loc ameliorarea microcirculației, proliferarea țesutului conjunctiv, intensificarea proceselor de resorbție. Ca rezultat are loc un proces antiinflamator, 35 reparativ și regenerativ intens și mai rapid, provocând diminuarea edemului și prevenind dezvoltarea lui datorită ameliorării microcirculației în țesuturile plăgii.

Metoda de tratament se realizează în modul următor.

Din sângele pacientului, cu 24...48 ore înainte de utilizare, se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule, de asemenea de la pacient 40 cu 2...3 ore înainte de procedură se prelevă 30...40 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min cu 3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite. Cu 24...48 ore până la intervenția chirurgicală se efectuează laparocenteza cu evacuarea a 5...8 L de lichid ascitic și introducerea intraperitoneală a ceftriaxonului 2 g și a ciprofloxacinei 200 mg cu scop de 45 profilaxie a infectării cavității abdominale. După care se efectuează intervenția, care constă în aceea că se efectuează incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, mobilizarea sacului hernial până la col. După mobilizare se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea peritoneală și se înlătură sacul hernial. Apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală sau Meio cu 50 duplicatură transversală. Suspensia obținută se administrează în stratul muscular din jurul plastiei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei, în cantitate de 5...15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate se aplică cheagul fibrinic obținut și se suturează țesutul subcutanat și tegumentele.

55 Invenția revendicată a fost utilizată pentru tratamentul herniilor ombilicale la 22 pacienți cu ciroză hepatică.

Exemplul 1

Pacienta D., 53 ani, a fost internată în secția chirurgie septică cu diagnosticul de ciroză hepatică decompensată HCV, Child "C"(11), hipertensiune portală, ascită masivă refractară, hernie ombilicală. Pacienta acuza la internare dureri abdominale cauzate de extensia peretelui abdominal. S-a efectuat pregătirea preoperatorie cu tratamentul patologiei de bază timp de 9 zile. Cu 24 ore înainte de intervenția chirurgicală s-au prelevat 40 ml de sange, la care s-au adăugat 100 UI de heparină la 1 ml de sange. Din sange s-au separat celulele mononucleare pe un gradient de densitate, s-au spălat cu ser fiziologic steril și s-au inclus în mediul de cultură (mediu Eagle, TC 199, RPMI 1640, etc.), care a fost amplasat în termostaț la temperatura de 37°C pentru 24 ore. După perioada de incubare cultura celulară a fost separată de mediul de cultură și amestecată, obținându-se o suspensie în 10 ml de ser fiziologic steril. De asemenea s-a pregătit cheagul de fibrină, și anume s-au prelevat 40 ml de sange, care s-au centrifugat timp de 10 min la 3200 rot./min, apoi s-a scurs cheagul de fibrină bogat în trombocite. Cu 48 ore până la intervenția chirurgicală s-a efectuat o laparocenteză cu evacuarea a 8 L de lichid ascitic și introducerea intraperitoneală a ceftriaxonului 2 g și a ciprofloxacinei 200 mg cu scop de profilaxie a infectării cavității abdominale. După care s-a efectuat intervenția chirurgicală, care constă în aceea că s-au efectuat incizii longitudinale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, s-a mobilizat sacul hernial până la col. După mobilizare s-a deschis sacul hernial, s-a introdus conținutul lui în cavitatea peritoneală și s-a înlăturat sacul hernial. Apoi s-a efectuat plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală. Suspensia obținută, care conține 3×10^7 /ml de celule, s-a administrat în stratul muscular din jurul plastiei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei, în cantitate de 15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate s-a aplicat cheagul fibrinic obținut și s-a suturat țesutul subcutanat și tegumentele.

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, bolnavul a fost externat peste 7 zile după intervenția chirurgicală în stare satisfăcătoare.

Exemplul 2

Pacientul A., 49 ani, a fost internat în secția chirurgie cu diagnosticul ciroză hepatică decompensată HBV+HDV, Child "C" (13), hipertensiune portală, ascită rezistentă, hernie ombilicală. Pacientul acuza la internare dureri abdominale cauzate de extensia peretelui abdominal. S-a efectuat pregătirea preoperatorie cu tratamentul patologiei de bază timp de 9 zile. Cu 24 ore înainte de intervenția chirurgicală s-au prelevat 40 ml de sange, la care s-au adăugat 100 UI de heparină la 1 ml de sânge. Din sange s-au separat celulele mononucleare pe un gradient de densitate, s-au spălat cu ser fiziologic steril și s-au inclus în mediul de cultură (mediu Eagle, TC 199, RPMI 1640, etc.), care a fost amplasat în termostaț la temperatura de 37°C pentru 24 ore. După perioada de incubare cultura celulară a fost separată de mediul de cultură și amestecată, obținându-se o suspensie în 10 ml de ser fiziologic steril. De asemenea s-a pregătit cheagul de fibrină, și anume s-au prelevat 40 ml de sange, care s-au centrifugat timp de 10 min la 3200 rot./min, apoi s-a scurs cheagul de fibrină bogat în trombocite. Cu 48 ore până la intervenția chirurgicală s-a efectuat o laparocenteză cu evacuarea a 6 L de lichid ascitic și introducerea intraperitoneală a ceftriaxonului 2 g și a ciprofloxacinei 200 mg cu scop de profilaxie a infectării cavității abdominale. După care s-a efectuat intervenția chirurgicală, care constă în aceea că s-au efectuat incizii longitudinale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, s-a mobilizat sacul hernial până la col. După mobilizare s-a deschis sacul hernial, s-a introdus conținutul lui în cavitatea peritoneală și s-a înlăturat sacul hernial. Apoi s-a efectuat plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Meio cu duplicatură transversală. Suspensia obținută, care conține 3×10^7 /ml de celule, s-a administrat în stratul muscular din jurul plastiei, la o distanță de 1 cm de la marginile ei, în cantitate de 15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate s-a aplicat cheagul fibrinic obținut și s-a suturat țesutul subcutanat și tegumentele.

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, bolnavul a fost externat peste 7 zile după intervenția chirurgicală în stare satisfăcătoare.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Жебровский В.В., Мохамед Том Эльбашир. Хирургия грыж живота и эвентраций. Бизнес-Информ, Симферополь, 2002, p. 96-115
2. MD 2784 F1 2005.06.30

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al herniei ombilicale la pacienții cu ciroză hepatică, care constă în aceea că cu 24...48 ore înainte de intervenția chirurgicală din sângele pacientului se separă o suspensie de celule mononucleare, care conține 3×10^7 /ml de celule și se efectuează o laparocenteză cu evacuarea a 5...8 L de lichid ascitic cu introducerea intraperitoneală a 2 g de ceftriaxon și 200 mg de ciprofloxacină, de asemenea, de la pacient cu 2...3 ore înainte de intervenția chirurgicală se prelevă 30...40 ml de sânge, care se centrifughează timp de 8...12 min la 3000...3500 rot./min cu obținerea unui cheag fibrinic bogat în trombocite, se efectuează intervenția, care constă în aceea că se efectuează incizii longitudinale sau transversale a pielii, țesutului subcutanat și a aponevrozei, se mobilizează până la col și se deschide sacul hernial, se introduce conținutul lui în cavitatea peritoneală și se înlătură sacul hernial, apoi se efectuează plastia defectului peretelui abdominal prin metoda Sapejco cu duplicatură longitudinală sau Meio cu duplicatură transversală, în stratul muscular din jurul regiunii plastiei efectuate, la o distanță de 1 cm de la marginile ei se administrează suspensia de celule mononucleare, în cantitate de 5...15 ml, după care pe regiunea plastiei efectuate se aplică cheagul fibrinic obținut și se suturează țesutul subcutanat și tegumentele.