

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047052**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.29

(21) Номер заявки
202292694

(22) Дата подачи заявки
2022.09.20

(51) Int. Cl. **A61B 17/00** (2023.01)
A61K 35/16 (2023.01)
A61P 43/00 (2023.01)

**(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
НЕОУРЕТЕРОЦИСТОАНАСТОМОЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК С
ПОМОЩЬЮ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ**

(43) 2024.03.29

(96) KZ2022/052 (KZ) 2022.09.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА" (KZ)**

(72) Изобретатель:
**Смагулов Айболат Доскалиевич,
Жакиев Базылбек Сагидоллаевич,
Мусин Надияр Маратович,
Рысмаханов Мылтыкбай
Сагинбекович, Султангереев
Ерлан Бахитович, Елемесов Асет
Аскарлович, Мухамедгалиева Ботакоз
Молдагалиевна (KZ), Махмет
Хаберал (TR)**

(56) СУЛТАНОВ Э.Ш. и др. Профилактика осложненной мочевыводящего тракта при трансплантации почки. Медицинский журнал Западного Казахстана, 2011, № 3(31), с. 75, 76
GORUR Mustafa et al. The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-flourouracil application. An experimental study. Acta CirBras., 2020; 35(5), p. 2, 3 (Methods)
RU-C1-2710217
RU-C1-2606338

(57) Предлагаемый способ относится к области клинической медицины, а именно хирургии/трансплантологии. Способ профилактики несостоятельности неоуретероцистоанастомоза при трансплантации почек с помощью аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, заключается в том, что проводится забор 50 мл венозной крови пациента и методом центрифугирования и добавления 10% раствора кальция хлорида заготавливается в виде геля тромбоцитарная аутоплазма, и отличается тем, что при наложении неоуретероцистоанастомоза у реципиента проводится аппликация гелеобразной аутоплазмы по линии швов. Внедрение данного способа позволит уменьшить частоту несостоятельности уретероцистоанастомоза; уменьшить частоту инфекционных осложнений со стороны мочевых путей трансплантата; повысить функциональное качество почечного трансплантата и, тем самым, увеличить выживаемость почечного трансплантата.

B1

047052

047052

B1

Предлагаемый способ относится к области клинической медицины, а именно к хирургии, урологии, трансплантации, и может быть использован во время операции уретероцистостомии.

Одной из актуальных проблем, возникающих при трансплантации почки, являются различные урологические осложнения. По данным ряда исследований, частота ранних урологических осложнений после аллотрансплантации почки колеблется в пределах 2,5-30% случаев [1, 2]. К числу ранних урологических осложнений следует отнести некроз дистального отдела мочеточника трансплантата, несостоятельность уретероцистоанастомоза (УЦА) и его стеноз с развитием постренальной анурии. Не менее важными для снижения частоты хирургической заболеваемости после трансплантации почки являются стратегии профилактики [3, 4]. Проблемы, возникающие при извлечении трансплантата, - увеличенное время ишемии, тип уретероцистостомии, наличие дополнительных артерий и установка стента - могут влиять на частоту урологических осложнений [5, 6]. Урологические осложнения могут вызываться недостаточным кровоснабжением донорского мочеточника [7].

Повреждение так называемого "золотого треугольника" может привести к некрозу дистального отдела мочеточника до 70% случаев [8]. Несостоятельность неоуретероцистоанастомоза на фоне иммуносупрессии приводит к инфекционным осложнениям с высоким риском потери графта. При этом особенно высока доля потерянных трансплантатов в раннем посттрансплантационном периоде.

В качестве способа укрепления и защиты УЦА у реципиентов при трансплантации почек предлагаем способ применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (a-PRP), который может быть использован для снижения частоты несостоятельности УЦА.

Применение аутоплазмы в различных отраслях медицине берет свое начало из аутогемотерапии. Непосредственно сама аутоплазма содержит а-гранулы, которые активируют высвобождение факторов роста-бета (TGF- β), фактора роста эндотелия сосудов (VGFF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобного фактора роста и др. [9]. Возможность получения нескольких факторов роста отвечают требованиям для сложных процессов восстановления или регенерации тканей. Повышенная концентрация этих факторов в месте инъекции стимулирует регенеративные процессы. Кроме того, тромбоцитарная аутоплазма не обладает иммунореактивным и токсичным действием в отношении организма, не вызывала каких-либо побочных реакций в клинической практике [10].

При экспериментальных клинических исследованиях было доказано стимулирование PRP образования коллагена, ускорение регенерации тканей, индуцирование роста микрососудов и эндотелия, уменьшение боли за счет противовоспалительного эффекта, снижение риска инфекционных осложнений [11, 12].

PRP активно используется в следующих целях: для стимуляции регенерации костей, заживления ран и язв, при реконструкции гортани и трахеи, на желудочно-кишечных анастомозах, при скелетно-мышечных травмах, для приживления различных видов кожных трансплантатов и т.д. [13-16].

Из уровня техники известен способ лечения рецидивной стриктуры бульбозного отдела уретры у мужчин (RU 2710217 С1, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 25.12.2019). В данном способе после формирования анастомоза уретры конец в конец в спонгиозное тело уретры дробно иголой вводят 4 мл аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. При этом вводят по 0,1-0,2 мл аутоплазмы в 20 точек, расположенных по периметру анастомоза, расположенных на равном расстоянии друг от друга.

Недостатком данного метода является сложность многократных инъекций аутоплазмы в область уретероцистоанастомоза из-за тонкой толщины слизистой оболочки мочевого пузыря в области анастомоза.

В качестве прототипа выбран способ наложения PRP в виде геля на толстокишечный анастомоз, способствующий заживлению анастомоза, нарушенное внутрибрюшинным применением 5-фторурацила [17].

Таким образом, использование плазмы, получаемой из крови самого пациента, воздействуя на нанесенные ткани, стимулирует процессы регенерации и репарации.

Предлагаемый способ аппликации аутоплазмы на УЦА при трансплантации почек у реципиентов является простым в исполнении, не требует каких-либо дополнительных дорогостоящих инструментов или оборудования.

Задачей и техническим результатом этого способа является ускоренное и эффективное заживление мочевого анастомоза и профилактика несостоятельности УЦА.

Данный способ проводится следующим образом. Тромбоцитарную аутоплазму получают по одной из стандартных методик путем двукратного центрифугирования крови пациента в специальных пробирках с гепарином натрия с соблюдением стерильности. Полученная аутоплазма содержит тромбоциты в высокой концентрации. К данной аутоплазме для ее активации добавляется 10% раствор кальция хлорида до образования гелеобразной массы. После наложения УЦА "конец-в-конец" поверх линии шва анастомоза наносится гелеобразная аутоплазма. Затем поверх накладывается второй ряд швов в виде манжеты по общепринятой стандартной методике Lich-Gregoir.

Представляемая методика была апробирована на 14 лабораторных животных.

Результаты исследования представлены в таблице.

Показатель	I группа (n = 7) УЦА с a-PRP	II группа (n = 7) УЦА без a-PRP	p*
Гидроксипролин-тест	767 ± 62,9	256 ± 28,0	0.00214

* Использован тест Уитни-Манна.

Как видно из данных таблицы, в группе с использованием a-PRP при УЦА содержание гидрокси-пролина в области анастомоза было значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Положительное действие заявляемого способа подтверждается следующим клиническим примером.

Пациент А., 29 лет, медицинская карта № 5801, поступила 28.04.2021 с диагнозом: ХБП V стадия, терминальная ХПН в исходе хронического гломерулонефрита, программный гемодиализ с 2020 г. В плановом порядке 13.05.2021 проведена трансплантация почки от живого родственного донора. Проведена аппликация a-PRP на линию шва УЦА. После операции уретральный катетер удален на 5-е сутки, моче-точниковый стент - на 14-е сутки. Укрепление УЦА путем аппликации a-PRP позволило ранее активизировать пациента. Также раннее удаление мочеточникового стента позволяет избежать инфекционных осложнений за счет возможного рефлюкса мочи по стенту.

Таким образом, заявляемый способ "Способ применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для профилактики несостоятельности УЦА" является технически простым в исполнении, не требует дополнительного оборудования или специального инструментария. Особенностью является то, что используется собственная кровь пациента, что полностью исключает какие-либо побочные эффекты.

Внедрение данного способа позволит:

- 1) уменьшить частоту несостоятельности УЦА;
- 2) уменьшить частоту инфекционных осложнений со стороны мочевых путей трансплантата;
- 3) повысить функциональное качество почечного трансплантата;
- 4) увеличить выживаемость почечного трансплантата.

Литература

- 1) A Dalgic, F Boyvat, H Karakayali, G Moray, R Emiroglu, M Haberal. Urologic complications in 1523 renal transplantations: The Baskent University experience. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):543-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.116. PMID: 16549170. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.12.116.
- 2) Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırmaz M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2016 Dec;14(6):587-595. PMID: 27934557.
- 3) Praz V, Leisinger HJ, Pascual M, Jichlinski P. Urological complications in renal transplantation from cadaveric donor grafts: a retrospective analysis of 20 years. *Urol Int.* 2005;75(2):144-9. doi: 10.1159/000087169. PMID: 16123569.
- 4) Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World J Transplant.* 2018 Sep 10;8(5):142-149. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.142. PMID: 30211022; PMCID: PMC6134271.
- 5) Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, El-Din AB. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology.* 2005 May;65(5):867-71. doi: 10.1016/j.urology.2004.11.050. PMID: 15882713.
- 6) Bruinjes MHD, d'Ancona FCH, Zhu X, Hoitsma AJ, Warlé MC. An Update on Early Urological Complications in Kidney Transplantation: A National Cohort Study. *Ann Transplant.* 2019 Dec 3;24:617-624. doi: 10.12659/AOT.920086. PMID: 31792196; PMCID: PMC6909919.
- 7) Slagt IK, Ijzermans JN, Visser LJ, Weimar W, Roodnat JJ, Terkivatan T. Independent risk factors for urological complications after deceased donor kidney transplantation. *PLoS One.* 2014 Mar 7;9(3):e91211. doi: 10.1371/journal.pone.0091211. PMID: 24608797; PMCID: PMC3946700.
- 8) Medvedev V.I., Kogan M.I., Mihailov I.V., Lepetunov S.N. Platelet-rich autologous plasma: what is it and for what? *Urology Herald.* 2020;8(2):67-77. (In Russ.)
- 9) Tavukcu HH, Aytac Ö, Atuğ F, Alev B, Çevik Ö, Bülbül N, Yarat A, Çetinel Ş, Şener G, Kulaksızoğlu H. Protective effect of platelet-rich plasma on urethral injury model of male rats. *Neurourol Urodyn.* 2018 Apr;37(4):1286-1293. doi: 10.1002/nau.23460. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29226987.
- 10) Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013 Feb;27(2):113-22. doi: 10.1177/0269215512448388. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23035005.
- 11) Mohan SP, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan SS. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J*

Pharm Bioallied Sci. 2019 May;11(Suppl 2):S126-S130. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_41_19. PMID: 31198323; PMCID: PMC6555384.

12) Serraino GF, Dominijanni A, Jiritano F, Rossi M, Cuda A, Caroleo S, Brescia A, Renzulli A. Platelet-rich plasma inside the sternotomy wound reduces the incidence of sternal wound infections. *Int Wound J*. 2015 Jun;12(3):260-4. doi: 10.1111/iwj.12087. Epub 2013 May 21. PMID: 23692143; PMCID: PMC7950781.

13) Milek T, Nagraba Ł, Mitek T, Woźniak W, Mlosek K, Olszewski W, Ciostek P, Deszczyński J, Kuchar E, Stolarczyk A. Autologous Platelet-Rich Plasma Reduces Healing Time of Chronic Venous Leg Ulcers: A Prospective Observational Study. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1176:109-117. doi: 10.1007/5584_2019_388. PMID: 31134552.

14) Sahin Onder S, Sahin Yilmaz A, Erkmen B, Topal CS, Gergin O, Canpolat MS. Platelet-rich plasma for laryngotracheal reconstruction: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Nov;277(11):3103-3109. doi: 10.1007/s00405-020-06091-8. Epub 2020 May 31. PMID: 32476045.

15) Sozutek A, Colak T, Cetinkunar S, Reyhan E, Irkorucu O, Polat G, Cennet A. The Effect of Platelet-Rich-Plasma on the Healing of Left Colonic Anastomosis in a Rat Model of Intra-Abdominal Sepsis. *J Invest Surg*. 2016 Oct;29(5):294-301. doi: 10.3109/08941939.2015.1111473. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26822265.

16) Slaninka I, Fibir A, Kaška M, Páral J. Use of autologous platelet-rich plasma in healing skin graft donor sites. *J Wound Care*. 2020 Jan 2;29(1):36-41. doi: 10.12968/jowc.2020.29.1.36. PMID: 31930949.

17) Gorur M, Sozutek A, Irkorucu O, Karakaya B. The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-fluorouracil application. An experimental study. *Acta Cir Bras*. 2020;35(5):e202000504. Published 2020 Jul 6. doi:10.1590/s0102-865020200050000004.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ профилактики несостоятельности неоуретероцистоанастомоза при трансплантации почек с помощью аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, заключающийся в том, что проводится забор 50 мл венозной крови пациента, затем методом центрифугирования получают тромбоцитарную аутоплазму, в которую добавляют 10% раствор кальция хлорида до получения геля тромбоцитарной аутоплазмы, который накладывают на неоуретероцистоанастомоз по линии швов.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
