



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61F 2/02 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61F 2/02 (2023.02); A61M 37/00 (2023.02); A61P 19/10 (2023.02); A61P 31/02 (2023.02); A61K 9/06 (2023.02); A61K 9/14 (2023.02)

(21)(22) Заявка: 2022125428, 28.09.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.09.2022

Дата регистрации:
20.07.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.09.2022

(45) Опубликовано: 20.07.2023 Бюл. № 20

Адрес для переписки:

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10,
ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ, отд. защиты
ОИС, отд. защиты объектов ИС

(72) Автор(ы):

Колябин Дмитрий Сергеевич (RU),
Пономарев Павел Николаевич (RU),
Самодай Валерий Григорьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н.
Бурденко" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2617252 C2, 24.04.2017. RU
2306115 C1, 20.09.2007. RU 123655 U1, 10.01.2013.
RU 131592 U1, 27.08.2013. RU 2733708 C1,
06.10.2020. ЕА 9836 В1, 28.04.2008. RU 2206341
C1, 20.06.2003.

(54) Способ лечения хронического посттравматического остеомиелита

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии и травматологии, может быть использовано для повышения эффективности остеосинтеза и сокращения сроков лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом. Способ лечения хронического посттравматического остеомиелита включает использование углеродных наноструктурных имплантатов (УНИ) и Линкомицина гидрохлорида. При этом перед имплантацией в инфицированную костную полость УНИ обогащают мазью Левомеколь, которую

подогревают до 40°C и смешивают до однородной массы с порошком Линкомицина гидрохлорида моногидрат, соотношение компонентов 100 г к 283,5 мг; выполняют ультразвуковое облучение трансплантата, помещенного в мазь, мощностью 1,0 Вт/см², импульсом 2 мс в течение 5 мин. Способ позволяет повысить эффективность лечения посттравматического остеомиелита, улучшает антибактериальные свойства наноуглеродного трансплантата, сокращает сроки лечения, хорошо восполняет костный дефект. 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61F 2/02 (2006.01)*A61M 37/00* (2006.01)*A61P 19/10* (2006.01)*A61P 31/02* (2006.01)*A61K 9/06* (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61F 2/02 (2023.02); *A61M 37/00* (2023.02); *A61P 19/10* (2023.02); *A61P 31/02* (2023.02); *A61K 9/06* (2023.02); *A61K 9/14* (2023.02)

(21)(22) Application: **2022125428, 28.09.2022**

(24) Effective date for property rights:
28.09.2022

Registration date:
20.07.2023

Priority:

(22) Date of filing: **28.09.2022**(45) Date of publication: **20.07.2023** Bull. № 20

Mail address:

**394036, g. Voronezh, ul. Studencheskaya, 10,
FGBOU VO Voronezhskij GMU, otd. zashchity
OIS, otd. zashchity obektov IS**

(72) Inventor(s):

**Koliabin Dmitrii Sergeevich (RU),
Ponomarev Pavel Nikolaevich (RU),
Samodai Valerii Grigorevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Voronezh State Medical University (RU)

(54) **METHOD OF THE TREATMENT OF CHRONIC POST-TRAUMATIC OSTEOMYELITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, surgery and traumatology.

SUBSTANCE: invention can be used to improve the efficiency of osteosynthesis and reduce the time of treatment of patients with chronic post-traumatic osteomyelitis. A method of the treatment of chronic post-traumatic osteomyelitis includes the use of carbon nanostructured implants (UNI) and Lincomycin hydrochloride. Before implantation into an infected bone cavity, UNI is enriched with Levomekol ointment, which is heated to 40°C and mixed to a homogeneous mass with Lincomycin hydrochloride monohydrate

powder, the ratio of components is 100 g to 283.5 mg; ultrasonic irradiation of the graft placed in the ointment is performed with a power of 1.0 W/cm², a pulse of 2 ms for 5 min.

EFFECT: method makes it possible to increase the efficiency of treatment of post-traumatic osteomyelitis, improves the antibacterial properties of the nanocarbon graft, reduces the treatment time, and well replenishes the bone defect.

1 cl, 2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии и травматологии, может быть использовано для повышения эффективности остеосинтеза и сокращения сроков лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом.

Проблема лечения остеомиелита одна из наиболее сложных, численность пациентов на протяжении последних лет имеет тенденцию к росту. Инвалидность, как один из вариантов исхода остеомиелита, растет и составляет 5-10%, а при развитии рецидива инфицирования возрастает до 30% от числа заболевших [Я.Е. Решетов Соссюрея спорная (Saussurea Controversa DC.) - перспективный источник средства для лечения остеомиелита, дисс... к.ф.н. 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия. Пермь, 2020].

Предложено множество методов лечения хронического посттравматического остеомиелита, но их эффективность вызывает нарекания со стороны клиницистов и пациентов. Наиболее часто используют хирургический метод лечения [Унифицированная классификация дефектов длинных костей / Ю.А. Барабаш, А.П. Барабаш // Илизаровские чтения: «Костная патология: от теории до практики»: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. - Курган, 2016. - С. 63-64]. Проводят санацию остеомиелитического очага, удаляют секвестрированные участки кости, дренируют инфицированную полость растворами антисептиков при помощи промывной системы [Р.А. Крючков Прогностические критерии развития и иммунопрофилактика послеоперационного остеомиелита у больных с закрытыми переломами трубчатых костей после металлоостеосинтеза. Дисс... к.м.н. 14.01.17 - хирургия. Уфа, 2014]. Способ имеет ряд недостатков: во-первых, в результате удаления секвестров образуется костный дефект, который, как правило, сложно восполнить, во-вторых, промывная система эффективна непродолжительное время, воздействие ее на очаг инфекции кратковременно, развитие бактериальной биопленки продолжается.

Известно заполнение костного дефекта при лечении хронического остеомиелита с использованием костного цемента с антибиотиком [пат. RU 2745233].

Автора после санации гнойного очага восстанавливают длину конечности путем ручной тракции за дистальный отдел. Измеряют длину образовавшегося дефекта кости и изготавливают внутриоперационно протез отсутствующего участка кости из цемента, содержащего антибиотик. Далее повторно с помощью ручного вытяжения дистального конца конечности максимально увеличивают костный дефект и плотно помещают цементный протез. После образования вокруг него тканей, его заменяют на остеогенный бактерицидный костно-пластический материал и фиксируют до образования полноценной кости.

К недостаткам способа можно отнести необходимость замены в процессе лечения цементного протеза на другой материал, что сопровождается дополнительным травмированием тканей, увеличивает сроки лечения.

Известно использование углеродных имплантатов для лечения костных дефектов. В частности, авторы способа переднего комбинированного спондилодеза при воспалительных заболеваниях позвоночника [пат. RU 2364362 от 20.08.2009] предлагают использовать их при реконструктивно-пластических операциях у больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника. В положении реклинации позвоночника выполняют резекцию тел позвонков, измеряют размер пострезекционного дефекта. Подбирают углеродный имплантат цилиндрической формы, имеющий нишу на всю его высоту и на $\frac{1}{2}$ диаметра в глубину. Вне операционной раны нишу плотно заполняют аутокостью и внедряют в пострезекционный дефект. Способ обеспечивает стабильную фиксацию позвоночного сегмента. Однако технология использования способа при остеомиелите других костей авторами не описана.

Известны приемы улучшения свойств имплантатов. Авторы способа обработки кальций-фосфатных покрытий на имплантатах [пат. RU 2617252 от 24.04.2017] предложили вносить фосфат кальция в 5-20% раствор ортофосфорной кислоты до насыщения, затем проводить гальваническое нанесение на имплантат кальция-фосфатного покрытия при напряжении 80-400 В, частоте импульсов 50-150 Гц, плотности тока 0,2-1,0 А/мм², в течение 10-60 мин, времени импульсов 50-300 мкс, рН электролита 6,5-8,0 и температуре электролита 25-40°C, и изделие промывают дистиллированной водой, проводят обжиг изделия при температуре 400-1200°C в течение 30-60 мин до образования кораллоподобной разветвленной структуры покрытия толщиной 5-80 мкм, затем изделие помещают в раствор с метаболитами лактобактерий или колибактерий на 10-30 мин при температуре 18-25°C. Способ позволяет получать покрытия различной толщины, пористости, плотности, шероховатости, эластичности в зависимости от назначения изделия и исключает возможность размножения бактерий в периимплантиционной зоне.

Способ требует оборудования для выполнения гальванических работ, трудоемок.

Технический результат, на достижение которого направлено изобретение повышение эффективности лечения посттравматического остеомиелита, улучшение антибактериальных свойств трансплантата, сокращение сроков лечения, хорошее восполнение костного дефекта.

На первом этапе исследования были подготовлены стерильные «Углеродные наноструктурные имплантаты (УНИ)» (Регистрационный номер медицинского изделия РЗН2014/2080) длиной 5-10 мм.

Использовали препарат Линкомицин (Линкомицина гидрохлорид) в трех разных лекарственных формах: раствора для инъекций 30%, порошка (Линкомицина гидрохлорида моногидрат) - 283,5 мг (в пересчете на Линкомицин - 250,0 мг; вспомогательные вещества: Сахароза - 52,5 мг; Крахмал картофельный - 10,5 мг; Магния стеарат - 3,5 мг), мази Левомиколь, обогащенной порошком Линкомицина.

Для подготовки препарата в форме мази за основу взята мазь Левомеколь в количестве 100 г, которая была подогрета до температуры 40°C и смешена с Линкомицином гидрохлоридом моногидрат в форме порошка в объеме 283,5 мг до однородной массы. Смесь помещали в стерильную посуду с навинчивающейся крышкой и стерильной прокладкой.

Для обогащения УНИ Линкомицином в форме раствора или мазью Левомиколь с добавлением порошка Линкомицина использовали ультразвук. При помощи излучающей головки аппарата ультразвуковой терапии, обрабатывали контейнеры с помещенным трансплантатом в раствор или мазь с мощностью 1.0 Вт/см², импульсом 2 мс в течение 5 минут.

Мощность и время воздействующего импульса были выбраны в пределах средних терапевтических диапазонов.

После подготовки имплантатов выполняли исследования на животных с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Все экспериментальные животные содержались в отдельных клетках, были привиты от геморрагической лихорадки, выдержаны на карантине в течение 14 дней. Животных разделили на 3 группы по 20 особей в каждой для исследования УНИ с тремя адсорбированными формами Линкомицина. Цель этой части эксперимента - оценка длительности сохранения антибактериальных свойств трансплантата, обогащенного Линкомицином в функционирующей ткани живого организма.

После подготовки операционного поля и обработки спиртовым раствором Хлоргексидина линейным разрезом кожи и подкожной клетчатки передней брюшной стенки, обнажали и тупо разводили мышцы, на брюшину помещали имплантат насыщенный антибиотиком. Гемостаз, послойное ушивание раны, обработка раствором бриллиантового зеленого, асептическая повязка.

В каждой из подгрупп, численностью 5 крыс, имплантаты извлекали из передней брюшной стенки животных на 7, 14, 21, 30 сутки, производили гемостаз и послойно ушивали рану. Животных, после заживления ран и снятия швов, возвращали в виварий. Извлеченные имплантаты помещали в стерильные контейнеры, выполняли исследования бактериального роста на чашках Петри с суточной культурой золотистого стафилококка. Измерение диффузного подавления бактериального роста производили через 48 часов после помещения в термостат при помощи измерительной ленты.

Извлеченные на 7 сутки имплантаты, при использовании любой лекарственной формы антибиотика, показывали диаметр зоны подавления роста на агаризованных средах около 70 мм, статистически значимых различий между группами не выявлено. На 14, 21, 30 сутки зоны подавления роста стафилококка разнились (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнение активности бактериального лизиса при использовании различных лекарственных форм Линкомицина

Сроки наблюдения (сутки)	порошок	раствор	мазь Левомиколь в сочетании с порошком Линкомицина
7	75±1	75±1	75±1
14	65±2	67±2	70±1
21	21±1	41±2	60±2
30	5±1	20±1	35±2

Из представленных данных следует, что на 14, 21, 30 сутки лучшие результаты подавления роста суточной культуры золотистого стафилококка продемонстрировал УНИ обогащенный мазью Левомиколь в сочетании с порошковой формой Линкомицина.

Микропористый наноуглеродный имплантат обогащенный раствором Линкомицина на после 14 и 21 суток нахождения между мышечными слоями брюшины сохраняет способность значительно подавлять рост суточной культуры золотистого стафилококка, зоны лизиса соответственно 68 мм и 41 мм. К 30-м суткам активность существенно снижена - зона лизиса всего 20 мм.

Микропористый наноуглеродный имплантат обогащенный порошковой формой Линкомицина на 14 и 21 сутки демонстрирует сохраненную антибактериальную активность, зона лизиса 65 мм и 21 мм соответственно. К 30-м суткам антибактериальный эффект практически отсутствует, зона лизиса всего 5 мм.

На втором этапе исследования у 35-х особей кроликов моделировали остеомиелит. В контрольной группе, численностью 15 особей, использовали схему лечения остеомиелита с использованием цементного протеза - костную полость санировали раствором хлоргексидина, заполняли костным цементом. Основной группе, численностью 20 особей, в образовавшуюся полость имплантировали УНИ обогащенный подготовленной по нашей методике мазью, а именно: подогретой до температуры 40°C мазью Левомеколь в количестве 100 г, смешенной с Линкомицином гидрохлоридом моногидрат в форме порошка в объеме 283,5 мг и обработанные ультразвуком мощностью 1.0 Вт/см², импульсом 2 мс в течение 5 минут. Использовали только эту форму, включающую два препарата, поскольку в первой серии нашего эксперимента именно она показала наилучшие результаты подавления бактериального

роста в отличие от использования порошка или раствора антибиотика. Через 7, 14, 21 и 30 суток производили рентгенографическое исследование (табл. 2).

Таблица 2 – Размеры костных дефектов по данным рентгенограммы в остеомиелитическом очаге

Срок наблюдения	Размер дефекта (мм)	Лейкоциты ($10^9/л$)	Гемоглобин (г/л)	СОЭ (мм/час)	Местная реакция
интактные	нет	$8,7 \pm 2,1$	$112 \pm 11,4$	$5 \pm 0,7$	нет
Лечение с использованием цементного протеза					
моделирован остеомиелит, день имплантации	$3,25 \pm 0,2$	$14 \pm 2,1^{\&}$	$780 \pm 34,2^{\&}$	$19 \pm 2,2^{\&}$	выраженный отек, свищ с отделяемым, гипертермия выше 39°C , нет опоры на лапу
7 сутки	$3,0 \pm 0,1$	$12 \pm 1,9^{\&}$	$734 \pm 21,3^{\&}$	$17 \pm 1,8^{\&}$	умеренный отек, гипертермия 38°C , нет опоры на лапу
15 сутки	$2,9 \pm 0,2$	$10 \pm 1,1$	$710 \pm 20,5^{\&}$	$12 \pm 1,9^{\&}$	слабый отек, субфебрилитет, нет опоры на лапу
30 сутки	$2,7 \pm 0,2$	$10 \pm 1,1$	$520 \pm 20,7^{\&}$	$10 \pm 1,8^{\&}$	слабый отек, субфебрилитет
Лечение предлагаемым способом					
моделирован остеомиелит, день имплантации	$3,31 \pm 0,2$	$15 \pm 3,2^{\&}$	$793 \pm 37,2^{\&}$	$18 \pm 3,1^{\&}$	выраженный отек, свищ с отделяемым, гипертермия выше 39°C , нет опоры на лапу
7 сутки	$3,1 \pm 0,1$	$11 \pm 1,8$	$721 \pm 23,8^{\&}$	$16 \pm 1,7^{\&}$	умеренный отек, гипертермия 38°C , нет опоры на лапу
15 сутки	$1,7 \pm 0,2^*$	$9 \pm 1,1$	$211 \pm 20,5^{*\&}$	$8 \pm 1,9^*$	слабый отек, частично опора на лапу
30 сутки	$0,5 \pm 0,1^*$	$8 \pm 1,12$	$124 \pm 15,4^*$	$6 \pm 1,2^*$	нет отека, опора на лапу восстановлена

Примечание: знаками обозначено: различия статистически значимы на уровне 95% вероятности * - между контрольной и основной группой; & - между интактными животными, показатели измерены до моделирования остеомиелита, и показателями срока наблюдения в контрольной или основной группах.

По данным таблицы 2 можно сделать вывод, что УНИ, обогащенный мазевой формой Левомиколя приготовленной в сочетании с порошком Линкомицина, позволяет формировать стойкую ремиссию воспаления, обладает остеокондуктивными свойствами.

(57) Формула изобретения

Способ лечения хронического посттравматического остеомиелита, включающий использование углеродных наноструктурных имплантатов (УНИ) и Линкомицина гидрохлорида, отличающийся тем, что перед имплантацией в инфицированную костную полость УНИ обогащают мазью Левомеколь, которую подогревают до 40°C и смешивают до однородной массы с порошком Линкомицина гидрохлорида моногидрат,

соотношение компонентов 100 г к 283,5 мг; выполняют ультразвуковое облучение трансплантата, помещенного в мазь, мощностью $1,0 \text{ Вт/см}^2$, импульсом 2 мс в течение 5 мин.

5

10

15

20

25

30

35

40

45