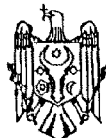




MD 1196 Z 2018.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1196** (13) **Z**
(51) Int.Cl.: *A61K 35/28* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2017 0041 (22) Data depozit: 2017.03.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.09.30, BOPI nr. 9/2017
(71) Solicitanți: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD (72) Inventatori: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD (73) Titulari: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD	

(54) **Metodă de tratament al necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni
cu țesut osos**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la traumatologie, ortopedie și chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

Metoda de tratament al necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei în zona colului femural și a zonelor afectate, după care cu o

2

seringă se introduce un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukinele IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 4...6 luni.

Revendicări: 1

MD 1196 Z 2018.04.30

(54) Method for treating aseptic necrosis of the femoral head and other areas with bone tissue

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to traumatology, orthopedics and purulent surgery and can be used for the treatment of aseptic necrosis of the femoral head and other areas with bone tissue using mesenchymal cells and stimulation with interleukins.

The method for treating aseptic necrosis of the femoral head and other areas with bone tissue consists in aseptizing the skin of the affected area, performing anesthesia in the femoral head and other affected areas, after

2

which with a syringe is introduced an extract from bone marrow of chicken embryos, containing 1...2 mL of mesenchymal cell suspension containing 1,500,000 cells per 1 mL of nutrient medium and a mixture of interleukins IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, taken in equal amounts, the total dose being of 80,000 IU/mL, the extract is re-introduced every 3...4 weeks, for 4...6 months.

Claims: 1

(54) Метод лечения асептического некроза головки бедренной кости и других зон с костной тканью

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к травматологии, ортопедии и гнойной хирургии и может быть использовано для лечения асептического некроза головки бедренной кости и других зон с костной тканью с использованием мезенхимальных клеток и стимуляции интерлейкинами.

Метод лечения асептического некроза головки бедренной кости и других зон с костной тканью состоит в дезинфицировании кожи пораженного участка, выполнении анестезии в зоне головки бедренной кости и других

2

пораженных зон, после чего шприцом вводят экстракт из костного мозга эмбрионов куриных птенцов, который содержит по 1...2 мл суспензии мезенхимальных клеток с содержанием 1500000 клеток на 1 мл питательной среды и смесь интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, в равных количествах, суммарная доза составляет 80000 UI/ml, экстракт вводят повторно через каждые 3...4 недели, в течении 4...6 месяцев.

П. формулы: 1

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

5 Invenția se referă la medicină, în special la traumatologie, ortopedie și chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

Până în prezent, necroza aseptică a capului femural și a altor zone, cum sunt necroza aseptică a condililor femurali sau a chisturilor în diferite zone osoase sunt considerate incurabile.

10 Necroza aseptică a capului femural întotdeauna se termină cu protezare, iar în celelalte zone cu rezecția țesutului afectat și instalarea unui transplant din zonele sănătoase ale oaselor tibiale sau iliac. Aceste metode adesea dau eșec și aduc pacientul la invaliditate.

15 Este cunoscută metoda de corecție a defectului capului femural cu necroză aseptică de chist osos, condropatie a capului femural, care constă în aceea că în direcția defectului se trepanează o gaură în partea anterioară a colului femural, apoi prin canalul format subcondral se înlătură țesuturile necrotizate ale capului femural și se înlocuiesc cu o autogrefă osoasă fărâmițată luată din aripa osului iliac, iar canalul format după trepanație se umple cu un transplant sferic osos, care păstrează sfericitatea capului femural [1].

20 Este cunoscută metoda de tratament al necrozei aseptice idiopatice a capului femural la copii, care constituie un tratament conservator și constă din două etape. Pe lângă terapia tradițională intraosos, cu ajutorul unei seringi introduse la 4...5 cm sub trohanterul mare, în colul femural se administrează emoxipin în doză de 1 ml, o dată pe zi, timp de 8...10 zile [2].

25 Este cunoscută metoda de tratament al necrozei avasculare a capului femural. Se formează un canal în capul și colul femural. Se înlătură masele osoase cu distrucție și se înlocuiește defectul cu un autotransplant musculo-osos. Extraarticular se formează un canal cu diametrul de cel mult 6 mm în regiunea intertrohanterică, colul și capul femural. Cu un instrument se deschide accesul prin canalul format către focarul de distrucție în capul femural și se efectuează rezecția capului femural. Țesuturile obținute la formarea canalului în regiunea intertrohanterică, col și capul femural se mărunțesc mecanic și se introduc în zona postrezecțională a defectului capului femural. Se formează un autotransplant muscular pe pedicul din porțiunea distală a mușchiului fesier mijlociu și se introduce în porțiunea distală a canalului format, fixându-l cu suturi transosale [3].

30 Dezavantajele metodelor cunoscute constau în aceea că sunt traumatice, nu au efect de lungă durată, apar recidive, aceste intervenții nu restabilesc capacitatea de muncă a pacientului, nu oferă garanții de lungă durată și deseori sunt nereușite.

35 Este cunoscută utilizarea unui remediu biostimulator pentru tratamentul gonartrozei, ce conține o cultură tisulară primară obținută din embrioni de pasăre, de exemplu de găină sau prepeliță, din ziua a 9-12-a a perioadei de incubare, supernatantul obținut la separarea culturii tisulare având raportul componentelor respectiv de 1,0:1,5...1,0:3,0 [4].

40 Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că utilizarea țesuturilor integrale de embrion de pasăre ce conțin diverse substanțe biologice active, pot provoca reacții adverse, iar utilizarea citokinelor integrale din țesuturi, fără selectarea lor, care sunt utile în anumite stări patologice, pot amplifica procesele inflamatorii ale țesutului osos cu un efect regenerativ insuficient.

45 Cu scopul de a moderniza metoda de tratament și a restabili zona afectată fără ca ea să fie excizată, au fost făcute studii științifice de tratament al acestor patologii cu celule mezenchimale și stimularea citokină. Celulele mezenchimale au capacitatea de a produce factori de creștere (EGF), (Babiuc V., Lazăr L., Babiuc V. Aspecte noi în tratamentul osteitelor „Culegere de lucrări științifice” al 10-ea Congres Național de Ortopedie și Traumatologie. Acad. România, 50 2003, p. 76) factori de transformare celulară (TGF- β), (Babiuc V., Lazăr L. A propos de la pathogenic de l'osteite le leur traitement. „Recoils de resumes” 8^{em} Congress de L'AOLF. Association des Or Repudiates de Langue Française, 2002, p. 124) factori de stimulare și de creștere a endoteliilor vaselor sangvine (VEGF), (Willmer E. Morphological problems of cell tope, chop and Identification in cells and tissue in culture. „E. Wilmer. Acad. Press” N. V. 1985, 55 1, p. 143), (Mitașov V. Transplantata celulară la mamifere. „Citologia”, 1980, p. 371-380). În complex, factorii produși de celulele mezenchimale stimulează proliferarea celulară, îndeosebi, a osteoblastelor și a ondrocitelor. Totodată reduc oxidanții de stres (HO-1, EPO, etc.), (Liozaner L. Aspecte noi în sistemul regenerației. M., Medicina, 1977, p 3-41), (Gremer C. Proliferation of small groups of human employed fibroblasts dependence of growth stimulation cell number.

„Cell Pissul Kinet”, 1980, v. 13, p. 187) și degradarea cartilajului. Folosirea lor la tratamentul artrozelor permit de a stopa distrugerea cartilajului zonei articulare și de a-l restabili, având rolul de protector la artrite.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în elaborarea unei metode eficiente de tratament, cu capacitate de a spori regenerarea reparatorie a țesutului osos al capului și colului femural și a cartilajului articulațiilor afectate, care ar reduce pericolul de infectare a recipientului și perioada de tratament.

Metoda de tratament al necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei în zona colului femural și a zonelor afectate, după care cu o seringă se introduce un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukinele IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 4...6 luni.

Rezultatul invenției constă în sporirea eficacității metodei de tratament, reducerea perioadei de tratament, efectuarea tratamentului este posibilă în condiții de ambulatoriu, ceea ce micșorează mult cheltuielile pentru tratament.

Interleukinele sunt peptide hidrosolubile, cu rol reglator, sintetizate în special de limfocite, dar și de alte celule. Efectul lor se exercită în primul rând asupra celulelor limfoide, dar și asupra altor celule.

IL-1 are următoarele activități:

- induce sinteza proteinei C reactive de fază acută de către ficat, nivelul seric crescut al acestei proteine fiind un indicator al faptului că organismul se luptă cu un proces inflamator. Un nivel al proteinei C reactive mai mare de 20 ml/dl dă de bănuț faptul că infecția este de natură bacteriană;

- stimulează diferențierea și activarea limfocitelor B, stimulează proliferarea limfocitelor T;

- crește sinteza de interleukină 2 și exprimarea receptorilor pentru interleukină 2 de pe limfocitele T;

- induce exprimarea moleculelor MHC II ale sistemului major de histocompatibilitate pe suprafața membranei celulelor prezentatoare de antigen;

- activează bucla autocrină de creștere a producției de interleukină 1 prin stimularea producției acesteia de către monocite;

- induce sinteza moleculelor de aderență a leucocitelor la endoteliu cu favorizarea diapedezei și a chemotactismului leucocitar și macrofagic la situsul de declanșare a procesului inflamator;

- reglează hematopoieza în măduva osoasă hematogenă;

- induce sinteza de hormoni glucocorticoizi de către glanda suprarenală, hormoni care au rol inhibitor asupra acțiunii interleukinei 1, dar care produc creșterea exprimării receptorilor membranari pentru interleukina 1 pe membranele celulelor sistemului imun;

- are rol de factor pirogen endogen, declanșând procesul de febră prin stimularea sintezei prostaglandinelor de tip 3 care sunt active asupra centrului hipotalamic al termogenezei determinând creșterea temperaturii centrale;

- stimulează producția altor citokine, precum: G-CSF (factorul de creștere a coloniilor granulocitare), TNF- alfa (Tumoral Necrosis Factor alfa), Interleukinele 6, 8 și 11 și PDGF (factorul de creștere derivat din trombocite);

- prin inhibarea acțiunii limfocitelor T supresoare are rol de factor contrasupresor.

Activități biologice. IL-2 exercită efect stimulator asupra celulelor care au secretat-o (bucă autocrină), dar și asupra altor limfocite (bucă paracrină), deoarece receptorul de mare afinitate pentru IL-2 se găsește pe majoritatea celulelor limfoide.

Limfocitele stimulate proliferază și exprimă, la densitate înaltă, receptorii de IL-2 pe suprafața lor. Astfel se produce expansiunea clonală a limfocitelor care au recunoscut specific un antigen. Interacțiunea IL-2 cu receptorul său declanșează activarea și proliferarea celulară.

Rolul primar al IL-2 este expansiunea clonală a limfocitelor CD4 și CD8.

Efectele interleukinei IL2

Realizează o buclă autocrină prin stimularea limfocitelor care au produs-o inițial cu creșterea continuă a concentrației de interleukină 2 din sistem, precum și o buclă paracrină stimulând

producerea de IL-2 și de către alte limfocite aflate local în contact cu limfocitul primar care a declanșat producția inițială de IL-2.

5 Expansiunea clonală a limfocitelor este efectul principal al acestei interleukine, intrucat limfocitele stimulate proliferază și exprimă pe suprafața lor receptori pentru IL-2 în cantitate foarte mare. Prin urmare, toate limfocitele care au recunoscut un anumit antigen (antigen-
specifice) se expansionează clonal (proliferează și numărul lor crește foarte mult), deoarece interacțiunea IL-2 cu receptorul său specific de pe membrana limfocitară declanșează activarea și
10 proliferarea celulară a limfocitelor stimulate de către respectiva interleukină. Se produce astfel expansiunea clonală a limfocitelor T din categoriile CD 4 și CD 8, deoarece numai expansiunea lor depinde de acțiunea IL-2.

Un alt rol de bază al IL-2 în cadrul răspunsului imun este dat de faptul că ea determină diferențierea limfocitelor T helper în limfocite T helper de tip 1 și T helper de tip 2. IL-2 acționează autocrin asupra limfocitelor T helper 1 și paracrin asupra limfocitelor T helper 2. Activitatea citotoxică a limfocitelor T din clasa CD8 este stimulată de către IL-2.

15 Activarea limfocitelor B se produce datorită acțiunii IL-2, deoarece și limfocitele B posedă receptori de mare afinitate pentru acest tip de citokină. Prin urmare ele proliferază, se transformă în plasmocite și determină secreția de anticorpi din clasele IgG, IgA și IgM. Tot interleukina 2 determină comutarea izotipică cu transformarea anticorpilor de tip IgM în anticorpi de tip IgG, cu transformarea răspunsului imun nespecific în răspuns imun specific cu
20 anticorpi specifici pentru antigenul declanșator.

Celulele Natural Killer (NK) stimulate de către IL-2 determină creșterea acțiunii lor citotoxice, însă nu și proliferarea lor. Și macrofagele sunt stimulate de către IL-2 prin faptul că activitatea lor citotoxică față de celulele tumorale și bacteriile intracelulare este mult amplificată. Crește de asemenea și activitatea antifungică a granulocitelor.

25 Interleukina 1 stimulează sinteza IL-2, la rândul ei IL-2 stimulează sinteza interleukinelor 4, 5 și 6. Se intensifică de asemenea producția de lactoferină și TNF alfa.

IL-3 este o polipeptidă de 133 aminoacizi la om. Este produsă de limfocitele T și de celulele NK, iar mastocitele și eozinofilele stimulate produc cantități mici de IL-3. În reacțiile alergice, IL-3 modifică funcțiile mastocitelor, eozinofilelor și macrofagelor. Efectele ei se exercită asupra
30 celulelor din imediata vecinătate a celor care au produs-o, dar când se produce o activare masivă a limfocitelor (de exemplu, în infecția gripală), IL-3 apare și în circulație și efectele ei sunt sistemice. IL-3 stimulează activarea celulelor accesorii (granulocite, fagocite, plachete), cu funcții de apărare și reparare într-un focar inflamator. Stimulează diferențierea celulelor stem în măduva hematopoetică, efectul fiind recuperarea funcțională a măduvei osoase consecutivă
35 chimioterapiei citotoxice.

IL-4 este produsă de câteva seturi de limfocite și are efecte multiple asupra celulelor limfoide. Sursa majoră de IL-4 sunt limfocitele Th2, o subpopulație esențială pentru inițierea RIMH față de agenții patogeni extracelulari. IL-4 acționează autocrin și determină stimularea
40 celulelor producătoare. Stimulează exprimarea moleculelor CMH II pe celulele B, precum și secreția IgE și IgG1. De aceea a fost numit factorul stimulator al limfocitelor B. Induce diferențierea celulelor TCD4 spre celule Th2, care la rândul lor secretă IL (IL-5, IL-10) stimuloare ale RIMH. Este o citokină antiinflamatoare, producând inhibiția citokinelor inflamatorii (IL-1, TNF) și a PG.

IL-5 este secretată de limfocitele Th2 și stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B în răspunsul imun. Stimulează diferențierea celulelor stem medulare în monocite și eozinofile. Sinteza crescută a IL-5 determină eozinofilie.

IL-6 este o citochină multifuncțională, secretată de macrofage, de limfocitele T, de celulele endoteliale. Stimulează sinteza IgA în structurile limfoide asociate mucoaselor. Efectele IL-6 sunt sinergice cu ale IL-1. IL-6 este un mediator al răspunsului de fază acută. Răspunsul de fază
50 acută este o reacție sistemică antiinflamatoare, consecutivă infecției sau leziunii tisulare și se caracterizează prin febră, leucocitoză, creșterea permeabilității vasculare, scăderea nivelului metalelor (Zn, Fe) și al steroizilor plasmatici, creșterea nivelului proteinelor de fază acută. Proteinele de fază acută sunt sintetizate de hepatocite sub acțiunea stimuloare a unui factor specific, iar IL-6 are acțiune similară cu a factorului stimulator al hepatocitelor.

55 IL-8 este produsă de macrofage, fibroblaste, celule endoteliale. Face parte din categoria chemokinilor. Acțiunea sa principală este cea chemotactică față de neutrofile, eozinofile, limfocite T în focarul inflamator. Sinteza ei rapidă este indusă de LPS, de infecția virală, în celulele mononucleare din sange, în fibroblaste, în cheratinocite. IL-8 stimulează activarea neutrofilelor (migrare transendotelială, eliberarea enzimelor lizosomale, intensificarea

metabolismului oxidativ, generarea anionului superoxid în focarul inflamator). Are efecte asupra celulelor nelimfoide: este haptotactică (induce migrarea celulelor epiteliale spre suprafață).

Metodă de pregătire a compusului

Din embrionul de pui se separă oasele tubulare, se fragmentează cu foarfecele curb până la dimensiuni de 2...3mm. Țesutul embrionar se spală cu soluție Hank de 2...3 ori, apoi se introduce într-o retortă conică și se acoperă cu soluție de tripsină de 0,25%. Se supune separării măduvei osoase în centrifuga magnetică timp de 10 min, se adaugă soluție Hank, se lasă să se sedimenteze țesutul fragmentat, apoi se separă lichidul supernatant, care se centrifughează în eprubete conice la 1000 rot/min timp de 10 min. Din nou se retrage lichidul supernatant, iar sedimentul (celulele embrionare dezagregate) se dizolvă în mediul nutritiv 199 în proporție egală. Emulsia celulară de cultură primară se strecoară prin filtru de capron. Se determină numărul celulelor în 1 ml de emulsie.

Doza de celule mezenchimale a fost apreciată și stabilită standard în camera Gorjaeva, se dozează câte 1 500 000 de celule la 1 ml de mediu nutritiv.

Supernatantul de asemenea se strecoară prin filtru de capron. Masa de emulsie obținută se repartizează în flacoane câte 1...2 ml. Se păstrează în flacoane de sticlă acoperite ermetic cu dopuri de cauciuc și placă metalică la temperatura de 4...6°C. Remediul este inofensiv, nu este toxic, nu provoacă alergizarea și infectarea organismului, nu are contraindicații pentru aplicare.

Înainte de aplicare remediul se ține la temperatura camerei timp de 2...3 ore. Remediul biostimulator se utilizează intraosos, intramuscular, intraarticular.

Din supernatant se obțin interleukine, și anume IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, care au un rol extrem de important la stimularea creșterii celulare și stoparea degradării cartilajului articular, care se obțin prin metoda cromatografică de lichide în fază normală. Cromatografia de lichide în fază normală se aplică de obicei la separarea compușilor organici foarte polari, cum sunt aminoacizii. Cromatografia lichid-solid (LSC) este de obicei denumită ca o tehnică de separare în fază normală, caracterizată de utilizarea unui adsorbant anorganic sau a unei faze staționare chimic legate cu grupări funcționale polare, iar ca fază mobilă neapoasă – unul sau mai mulți solvenți organici apolari (în special hexanul) în amestec cu un solvent polar, până la realizarea unei valori optime a „tăriei” solventului din punct de vedere al polarității.

Cea mai importantă fază staționară în cromatografia de lichide în fază normală este silicagelul (SiO₂). Acesta este considerat un adsorbant foarte polar, datorită grupărilor silanol reziduale din matricea sa. După obținerea interleukinelor menționate fracționate, acestea se amestecă în cantități egale cu obținerea unei doze sumare de 80000 UI/ml.

Totodată, celulele mezenchimale osteogene au însușirea de a stimula formarea activă și de reamplasare a părții osoase deteriorate în zona afectată.

Au fost folosite celulele menzechimale împreună cu interleukinele extrase din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină.

Metoda a fost realizată cu folosirea celulelor embrionare de pui de găină, care nu prezintă nici un pericol, pot fi pregătite în cantități nelimitate și păstrate la temperatură joasă timp de 6...12 luni.

Metoda de tratament cu utilizarea celulelor mezenchimale și interleukinelor în tratamentul necrozei aseptice a colului femural se efectuează în modul următor.

În zona capului femural sau în alte zone afectate cu necroză aseptică transformată în chisturi se dezinfectează țesuturile moi cu alcool de 70° și iod. Se izolează zona de manipulare chirurgicală, se efectuează anestezia țesuturilor moi în zona afectată cu lidocaină de 1% sau 2%, sau ultracaină. Se efectuează anestezia capului femural sau a zonei osoase afectate cu lidocaină sau ultracaină. Apoi prin puncția capului femural, ajungând până la zona de distrucție - se introduce un ac, prin care se introduce doza necesară - 1 ml sau 2 ml în dependență de zona afectată, adică 1 500 000 sau 3 000000 de celule mezenchimale de conservant nutritiv cu interleukine în doză sumară de 80000 UI/ml, în dependență de volumul de distrucție a osului. Apoi se înlătură acul și se pune un pansament aseptice. Operația de transplantare prin puncție a celulelor mezenchimale se repetă la fiecare 3...4 săptămâni și durează în medie până la 6 luni. În această durată de timp se restabilește structura osoasă a capului femural sau a altor zone afectate.

Pacientul pe parcursul tratamentului își continuă activitatea obișnuită. Toate manipulările de tratament cu celule mezenchimale se realizează în condiții de ambulatoriu extrem sterile.

Pacientul este scutit de cheltuieli, pe care le suportă în cazul protezării sau altor intervenții chirurgicale și nu rămâne invalid.

Tratamentul a fost efectuat la 19 pacienți cu necroză aseptică a capului femural și la 3 pacienți cu necroză aseptică și chisturi în zona metafizară a osului femural cu afectări la

articulațiile genunchiului, vârsta pacienților fiind cuprinsă între 30 și 70 de ani. Durata de observații până la 5 ani. Rezultatele obținute au dovedit că zonele afectate de necroză aseptică își restabilesc structura osoasă, dispar durerile, pacienții au un comportament obișnuit. Dacă tratamentul este efectuat precoce, când încă n-a avut loc deformația capului femural, structura osoasă și funcția se restabilește deplin. În observațiile efectuate funcția și structura osoasă s-a restabilit la 11 din 19 pacienți tratați prin metoda de transplantare a celulelor mezenchimale. La 8 pacienți s-a restabilit structura osului capului femural, au dispărut durerile, dar a rămas deformația capului femural, care a fost până la tratament.

La pacienții cu necroză aseptică și formarea chisturilor, structura osului afectat s-a restabilit, iar chisturile au dispărut.

Folosirea celulelor mezenchimale și stimularea cu ajutorul interleukinelor în cazul tratamentului necrozei aseptice a capului femural și a altor zone osoase permite de a restabili structura și funcția capului femural fără ca pacientul să fie supus intervențiilor chirurgicale prin metoda de protezare sau alte metode de folosire a transplantelor osoase. Pacienții sunt protejați de riscul de invaliditate și își pot continua comportamentul obișnuit.

Exemplul 1

Pacientul V., 52 ani, s-a adresat cu gonartroză și necroză aseptică a capului femural. I s-a propus protezarea articulației afectate, la care pacientul a renunțat. A fost supus tratamentului cu celule mezenchimale conform invenției. În dinamica tratamentului treptat s-a ameliorat funcția în articulația coxofemurală, au dispărut durerile. Peste 3 luni a abandonat cârjele, folosindu-se numai de baston. Peste 6 luni s-a restabilit structura capului femural.

Peste 2 ani, observații la distanță în timp, pacientul se deplasa liber, fără dureri, iar capul femural s-a restabilit.

Exemplul 2

Pacienta G., 50 ani, cu o traumă după un accident rutier - fractură în 1/3 medie a osului tibial, a fost tratată cu ajutorul aparatului fixator Ilizarov, fără succes. A fost supusă tratamentului cu celule mezenchimale conform invenției. Peste 5 luni de tratament, conform invenției, pacienta și-a reluat lucrul și comportamentul obișnuit.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2257865 C2 2005.08.10
2. RU 2153335 C2 2000.07.27
3. RU 2583577 C1 2016.05.10
4. MD 1585 F1 2001.01.31

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos, care constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei în zona colului femural și a zonelor afectate, după care cu o seringă se introduce un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukinele IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 4...6 luni.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2017 0041

(22) Data depozit: 2017.03.20

(71) Solicitant: **BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD**

(54) **Titlul: Metodă de tratament al necrozei aseptice a capului femural și a altor regiuni cu țesut osos**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 35/28* (2006.01)

A61P 19/00 (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): *A61K*, A61P*, necroză, cap femural, regiuni osoase*

EA, CIS (Eapatis): *A61K*, A61P*, некроз, головка бедренной кости, костные зоны*

SU (nonpublic): *A61K*, A61P*, некроз, головка бедренной кости, костные зоны*

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

www.google.com

www.nigma.ru

www.freepatent.ru

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A,D	RU 2257865 C2 2005.08.10	1
A,D	RU 2153335 C2 2000.07.27	1
A,D	RU 2583577 C1 2016.05.10	1
A,D,C	MD 1585 F1 2001.01.31	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	
2017.06.15	
Examinator GROSU Viorel	