



MD 1195 Z 2018.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1195** (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 0040 (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 gonartrozei**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la traumatologie, ortopedie și chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul gonartrozelor cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

Metoda de tratament al gonartrozei constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular un extract din măduva

2

osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 3000000 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 1195 Z 2018.04.30

(54) Method for treating gonarthrosis

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to traumatology, orthopedics and purulent surgery and can be used for the treatment of gonarthrosis using mesenchymal cells and stimulation with interleukins.

The method for treating gonarthrosis consists in aseptically treating the skin of the affected area, performing intramuscular and intramedullary anesthesia, after which with a syringe is intraarticularly introduced an extract from bone marrow of chicken embryos,

2

containing 1...2 mL of mesenchymal cell suspension containing 3,000,000 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 гонартроза

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к травматологии, ортопедии и гнойной хирургии и может быть использовано для лечения гонартроза с использованием мезенхимальных клеток и стимуляции интерлейкинами.

Метод лечения гонартроза состоит в дезинфицировании кожи пораженного участка, выполнении внутримышечной и интрамедуллярной анестезии, после чего шприцом внутри сустава вводят экстракт из костного мозга эмбрионов куриных

2

птенцов, который содержит по 1...2 мл суспензии мезенхимальных клеток с содержанием 3000000 клеток на 1 мл питательной среды и смесь интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, взятых в равных количествах, суммарная доза составляет 80000 IU/ml, экстракт вводят повторно через каждые 3...4 недели, в течение 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 gonartrozelor cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

Gonartroza este una dintre cele mai frecvente afectări ale sistemului locomotor, îndeosebi la persoanele de vârstă înaintată. Atât frecvența lor, cât și factorii care declanșează această afecțiune a articulației genunchilor sunt multipli, iar tratamentul este extrem de complicat și puțin util. Afecțiunile inițiale care provoacă dureri blochează activitatea pacientului. Ameliorările după tratamentul tradițional sunt de scurtă durată. Treptat, în dinamică, se evaluează inflamații, deseori cu acumulare de lichid sinovial și deformarea articulației. Afecțiunile inițiale de gr. I-II trec în III-IV, pacienții fiind nevoiți să accepte intervenții chirurgicale, și anume osteotomia de corecție a axei piciorului sau protezarea articulației genunchiului. Dar aceste intervenții nu restabilesc capacitatea de muncă, nu oferă garanții de lungă durată și deseori sunt nereușite.

Este cunoscută metoda de corecție a deformăției de varus a genunchiului în gonartroză. Se efectuează osteotomia transversală subcondilară, se corectează deformarea unghiulară. Se introduce un autotransplant pedicular în regiunea defectului dintre fragmente. Se utilizează un autotransplant din partea internă a metafizei osului tibial cu pedicul vascular [1].

Este cunoscută metoda ortopedică de tratament al gonartrozei, care constă în aceea că se efectuează osteotomia incompletă a osului tibial, dozat se deplasează tuberozitatea lui împreună cu ligamentul rotulian fixat de ea în partea anterioară cu ajutorul unui aparat de compresie și distracție cu fixarea ulterioară [2].

De asemenea, este cunoscută metoda de tratament al gonartrozei, care constă în înlăturarea lichidului sinovial din articulația genunchiului, terapia antiinflamatoare, fizioterapia, blocade regionale bilaterale cu soluție de novocaină 0,25%, câte 80...120 ml de fiecare parte, cu periodicitate de 3...4 zile. Apoi se efectuează o blocadă locală paraarticulară în regiunea punctelor trigger cu utilizarea de hidroclortizon de 2...3 ori, la intervale de 5...7 zile, în doză de 25 mg de hidroclortizon per injecție [3].

Este cunoscută metoda ortopedică de tratament al gonartrozei, care constă în aceea că se introduc în cavitatea articulației preparate hondroprotectoare. Apoi se efectuează un masaj vibrator în partea superioară și succesiv în regiunile laterale, în regiunea patelară și subpatelară timp de 2...3 min pe fiecare regiune [4].

Dezavantajele acestor metode constau în aceea că aceste intervenții nu restabilesc capacitatea de muncă a pacientului, perioada de remisie nu este de lungă durată, deseori apar recidive.

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

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

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în elaborarea unei metode eficiente de tratament, cu capacitate de a spori eficacitatea regenerării reparatorii a cartilajului articulațiilor afectate, care ar reduce pericolul de infectare a recipientului și perioada de tratament.

55 Metoda de tratament al gonartrozei, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține cate 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 3000000 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 majorarea eficacității metodei de tratament, reducerea perioadei de tratament, efectuarea tratamentului în condiții de ambulatoriu, ceea ce micșorează mult cheltuielile pentru tratament, pacientul continuându-și activitatea de lucru.

Din aceste considerente, au fost efectuate studii științifice cu privire la tratarea gonartrozelor cu celule mezenchimale și stimularea cu citokine, luând în vedere capacitatea lor de a restabili structura osoasă a zonelor afectate și de a reface structura zonei cartilajului afectat. 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-lea Congres Național de Ortopedie și Traumatologie. Acad. România, 2003, p. 76) factori de transformare celulară (TGF-p), (Mitașov V. Transplantația celulară la mamifere. „Citologia”, 1980, p. 371-380) factori de stimulare a creșterii endoteliilor la vasele sangvine (VEGF), (Gremer C. Proliferation of small groups of human employed fibroblasts dependence of growth stimulation cell number. „Cell Pissul Kinet”, 1980, v. 13, p. 187), (В. Анестиади, З. Нагорнев, Е. Зота. «Воспаление как причина различных форм деструкции». Патоморфоз артеросклероза. Кишинев, 2008, p. 179-198). În complex, factorii produși de celulele mezenchimale stimulează proliferarea celulară, îndeosebi a osteoblastelor și a ondrocitelor.

Interleukinele sunt peptide hidrosolubile, cu rol regulator, 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 mg/dl ar trebui să dea de bănuie faptul că infecția este de natură bacteriană;
- stimulează diferențierea și activarea limfocitelor B și 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 interleukină 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 care determină 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, întrucât 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-specific) se expansionează clonal (proliferează și numărul lor crește foarte mult), deoarece interacțiunea IL-2 cu receptorul său specific de pe membrana

10 limfocitară declanșează activarea și 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

15 2. Activitatea citotoxică a limfocitelor T din clasa CD8 este stimulată de către IL-2.

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

20 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 anticorpi specifici pentru antigenul declanșator.

Celulele Natural Killer (NK) sunt stimulate de către IL-2 care determină creșterea acțiunii lor citotoxice, însă nu și proliferarea lor. Și macrofagele sunt stimulate de către

25 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.

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

30 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 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-

35 3 apare 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 chimioterapiei citotoxice.

IL-4 este produsă de câteva seturi de limfocite și are efecte multiple asupra celulelor

40 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 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) stimulative ale RIMH. Este o citokină antiinflamatoare, producând inhibiția citokinelor inflamatorii (IL-1, TNF) și a PG.

45 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.

50 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 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 stimulative a unui factor specific, iar IL-6 are acțiune similară cu aceea a factorului stimulator al hepatocitelor.

55 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 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 stimulative a unui factor specific, iar IL-6 are acțiune similară cu aceea a factorului stimulator al hepatocitelor.

IL-8 este produsă de macrofage, fibroblaste, celule endoteliale. Face parte din categoria chemochinelor. 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 sânge, 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).

Metoda de pregătire a compusului

Din embrionul de pui se separă oasele tubulare, se fragmentează cu un foarfece curb până la dimensiuni de 2...3 mm. 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 rotații/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 3000 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. Remediu este inofensiv, lipsit de toxicitate, nu provoacă alergizarea și infectarea organismului și nu are contraindicații pentru aplicare.

Înainte de aplicare remediul se ține la temperatura camerei timp de 2...3 ore. Remediu biostimulator se utilizează intraos, 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 a ramplasa partea osoasă deteriorată în zona afectată.

Au fost folosite celulele mezenchimale împreună cu interleukine 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 interleukine la tratamentul gonartrozelor se efectuează în modul următor.

Pentru a restabili structura osoasă și cartilajul afectat ale componentelor articulației genunchiului în zona metafizară a osului tibial și a osului femural (care se afectează mai puțin decât cel tibial), se punctează cu un ac de 0,7...0,8 mm, la care se adoptă seringă cu preparatul celulelor mezenchimale în doză de 3000000 de celule la 1 ml de conservant nutritiv cu interleukine în doză sumară de 80000 UI/ml. Intervenția se repetă la fiecare 3...4 săptămâni. Toate manipulațiile se efectuează în condiții sterile de ambulatoriu.

Tratamentul propus a fost efectuat la 48 de pacienți în vârstă de la 42 până la 88 de ani. Dintre ei femei - 35, bărbați - 13. Din numărul total de pacienți cu gonartroză de

gradul I-II au fost 27 de pacienți, cu afectări de gradul III-IV - 21 de pacienți. Durata tratamentului a fost de la 6 luni până la 1 an și jumătate.

5 Rezultatul studiilor a arătat că la afectări de gradul I-II structura oaselor componente ale articulației genunchiului se restabilește complet la o durată de timp de tratament până la 6 luni. În acest timp dispar durerile în zona articulației, dispar inflamațiile, se restabilește complet amplitudinea mișcărilor în articulație și pacientul își reia activitatea. Observațiile la distanță în timp au fost până la 3 ani. Recidive ale patologiei depistate în această durată de timp nu s-a constatat. Pacienții s-au prezentat în această durată de timp numai pentru control profilactic. Sunt considerați însănătoșiți.

10 La afectări de gradul III-IV, la necesitate au fost repetate seriile de tratament. În acest timp s-a stabilit că structura zonelor osoase și a cartilajului în elementele componente ale articulației genunchiului se restabilește, dar rămân consecințe în urma deformațiilor în varus sau valgus, efectul acestor consecințe depinde de gradul deformațiilor. Trei din 21 de pacienți cu afectări de gradul III-IV au recurs la protezarea articulației genunchiului.

15 Restul pacienților, la care ameliorările au fost considerabile (s-au micșorat brusc durerile, a dispărut complet acumularea lichidului sinovial, s-a restabilit în mare măsură amplitudinea mișcărilor în articulații și și-au reluat activitatea), au renunțat la intervenții chirurgicale și își continuă activitatea. Durata de observație în timp este de la 2 la 8 ani.

Exemplul 1

20 Pacienta M., 52 de ani, se consideră bolnavă de 3 ani, când au apărut dureri în articulația genunchiului pe dreapta, cu hiperemie și edem în zona articulației. Radiologia a confirmat gonartroză idiopatică de gr. II. S-a tratat cu preparate antibiotice, antiinflamatoare, desensibilizante, fizioterapie. Ameliorările au fost temporare. La fiecare 2...3 luni durerile se acutizau și repeta tratamentul.

25 Peste trei ani de tratament tradițional pacienta a fost supusă tratamentului cu celule mezenchimale. La începutul tratamentului radiologic s-a constatat gonartroză de gr. II-III a articulației genunchiului pe dreapta. Tratamentul a durat 6 luni. În această perioadă pacienta nu a avut acutizări. Durerile au dispărut definitiv, fără oarecare manifestări clinice ale patologiei articulației genunchiului afectat.

30 Radiologic structura oaselor componente ale articulației genunchiului afectat au revenit la normă. S-a restabilit complet amplitudinea mișcărilor și pacienta și-a reluat activitatea obișnuită.

Exemplul 2

35 Pacientul S., 62 de ani. Din anamneză bolnav de 6 ani, când prima dată au apărut dureri, inflamație și hemartroză după un accident rutier în articulația genunchiului pe stanga. A fost spitalizat, i s-a făcut puncția articulației și aspirația lichidului sinovial hemoragic, imobilizat în atelă ghipsată pe 3 săptămâni și tratament conservator cu preparate antiinflamatoare, desensibilizante, analgezice, fizioterapie și gimnastică curativă. După tratament funcția în articulație s-a ameliorat, dar dureri persistau periodic.

40 În această durată de timp a fost spitalizat periodic. În dinamică, procesul patologic continua să se agraveze și pacientul s-a ales cu gonartroză de gr. IV în această articulație a genunchiului. I s-a propus protezarea articulației genunchiului, însă a refuzat. A fost supus tratamentului cu celule mezenchimale.

45 Tratamentul a durat 1 an și jumătate, deoarece s-au repetat 3 serii de tratament. În dinamica tratamentului s-au micșorat considerabil durerile în articulație, a dispărut edemul, s-a mărit amplitudinea mișcărilor în articulație de la 70° până la 105°.

Radiologic s-au constatat ameliorări considerabile în structura oaselor și a cartilajului în elementele componente ale articulației genunchiului afectat.

50 Tratamentul gonartrozelor cu celule mezenchimale este o metodă de mare succes în cazul afectărilor de gr. I-II, se restabilește complet funcția articulației, este stopat procesul patologic devenind posibilă însănătoșirea definitivă a pacientului.

55 Tratamentul gonartrozelor de gr. III-IV efectuat după metoda propusă aduce ameliorări considerabile în structura oaselor și cartilajului - elementele componente ale articulației genunchiului, dar tratamentul este îndelungat. Pacienții după tratament pot să-și reia activitatea, fără intervenții chirurgicale de protezare sau de corecție a axei piciorului. Ei, de asemenea, sunt protejați de riscul operațiilor nereușite sau alte complicații postoperatorii.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2158555 C2 2000.11.10
2. RU 2024245 C1 1994.12.15
3. RU 2161478 C1 2001.01.10
4. RU 2199301 C2 2003.02.27
5. MD 1585 F1 2001.01.31

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al gonartrozei, care constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular 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 3000000 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 0040

(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 gonartrozei**

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**, *gonartroz**

EA, CIS (Eapatis): *A61K**, *A61P**, *гонартроз**

SU (nonpublic): *A61K**, *A61P**, *гонартроз**

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

www.google.md
www.nigma.ru

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 2158555 C2 2000.11.10	1
A,D	RU 2024245 C1 1994.12.15	1
A,D	RU 2161478 C1 2001.01.10	1
A,D	RU 2199301 C2 2003.02.27	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	
2017.06.13	
Examinator GROSU Viorel	