



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010118021/14, 09.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.10.2007 US 60/978,884
18.07.2008 US 61/081,997
13.08.2008 US 61/088,558

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2011 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 20.08.2013 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2004006319 A1, 08.01.2004. US 2003108587 A1, 12.06.2003. JP 01004629 A, 09.01.1989. US 20070207179 A1, 06.09.2007. US 2007071790 A1, 29.03.2007. RU 2240763 C2, 27.11.2004. RU 2186541 C2, 10.08.2002. WO 2002049535 A2, 27.06.2002. LUDWIG LABLER et al. Wound conditioning by vacuum assisted closure (V.A.C.) in postoperative infections after dorsal shine surgery. Eur. Spine J. 2006 15 (9): 1388-1396.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.05.2010

(86) Заявка РСТ:
US 2008/079364 (09.10.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/049058 (16.04.2009)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2,
стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

АРДЖЕНТА Луис С. (US),
КЭРРОЛЛ Дейвид Л. (US),
ЛИВАЙ Никоул Х. (US),
ЛЮ Цзи (US),
МОРИКУАС Майкл Дж. (US),
ТАТТЕР Стивен (US),
УОГНЕР Уильям Д. (US)

(73) Патентообладатель(и):

УЭЙК ФОРЕСТ ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛС
САЙЕНСИЗ (US)**(54) УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТКАНИ СПИННОГО МОЗГА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и медицинской техники. Вблизи поврежденной ткани спинного мозга размещают пористый материал таким образом, чтобы обеспечить прохождение газа между одной или

несколькими порами пористого материала и поврежденной тканью спинного мозга. Пористый материал уплотняют вблизи поврежденной ткани спинного мозга так, чтобы обеспечить сохранение субатмосферного давления в поврежденной ткани спинного

мозга. Функционально соединяют пористый материал с вакуумной системой. Активируют вакуумную систему и формируют в поврежденной ткани субатмосферное давление. При этом используют устройство, которое содержит пористый материал, встраиваемый в биологические среды, имеющий пористую структуру и позволяющий газам проникать

между одной или несколькими порами этого материала. Для создания субатмосферного давления источник разряжения располагают таким образом, чтобы обеспечить газовое сообщение с пористым материалом. Изобретение расширяет арсенал средств для лечения повреждений ткани спинного мозга. 2 н. и 40 з.п. ф-лы, 10 ил., 3 табл., 3 пр.

RU 2 4 8 9 9 3 3 C 2

RU 2 4 8 9 9 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61F 2/44 (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010118021/14, 09.10.2008**

(24) Effective date for property rights:
09.10.2008

Priority:

(30) Convention priority:
10.10.2007 US 60/978,884
18.07.2008 US 61/081,997
13.08.2008 US 61/088,558

(43) Application published: **20.11.2011 Bull. 32**

(45) Date of publication: **20.08.2013 Bull. 23**

(85) Commencement of national phase: **11.05.2010**

(86) PCT application:
US 2008/079364 (09.10.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/049058 (16.04.2009)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**ARDZhENTA Luis S. (US),
KEhRROLL Dejvid L. (US),
LIVAJ Nikoul Kh. (US),
LJu Tszi (US),
MORIKUAS Majkl Dzh. (US),
TATTER Stiven (US),
UOGNER Uill'jam D. (US)**

(73) Proprietor(s):

**UEhJK FOREST JuNIVERSITI KhELS
SAJENSIZ (US)**

(54) DEVICE AND METHOD OF TREATING SPINAL CORD TISSUE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine and medical equipment. Porous material is placed near injured tissue of spinal cord in such a way, that gas passing between one or some pores of porous material and injured tissue of spinal cord is ensured. Porous material is compacted near injured tissue of spinal cord in such a way as to ensure preservation of subatmospheric pressure in injured tissue of spinal cord. Porous material is functionally connected with vacuum system. Vacuum

system is activated and subatmospheric pressure is formed in injured tissue. For this purpose device containing porous material, which embeds into biological media, has porous structure and makes it possible for gases to penetrate between one or several pores of said material, is applied. To create subatmospheric pressure, source of discharge is placed in such a way as to ensure gas communication with porous material.

EFFECT: invention extends arsenal of means for treating injuries of spinal cord tissue.

10 dwg, 3 tbl, 3 ex

RU 2 489 993 C2

RU 2 489 993 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в общем относится к устройствам и способам лечения поврежденной ткани спинного мозга с помощью использования пониженного давления (субатмосферного), в частности, но не исключительно, к устройствам и способам лечения ткани спинного мозга, перенесшей обратимые или необратимые повреждения.

Уровень техники

Анатомия, физиология, патологические процессы с участием спинного мозга представляют при лечении поврежденной ткани спинного мозга особые сложности. Для выживания и сохранения функционирования тканей спинного мозга крайне важны сохранение как трехмерной структурной анатомии и микроанатомических взаимосвязей нейронов (функция которых зависит от специфичных пространственных взаимоотношений с другими нейронами и другими поддерживающими клетками), так и поддержание кровотока с достаточно высоким содержанием кислорода и однородность основного вещества матрикса, в котором существуют нейроны. Более того, неспособность клеток спинного мозга к регенерации также подчеркивает необходимость максимально сохранять жизнеспособность как можно большего числа нейронов. По указанным причинам лечение и открытых, и закрытых поражений спинного мозга представляет особые трудности.

Среди клинических состояний, которые могут ухудшить выживаемость ткани спинного мозга, центральное место занимают контроль выраженности отека спинного мозга, инфекции, сохранение кровотока. При травме и повреждении спинного мозга в нем развивается выраженный интерстициальный отек.

Поскольку спинной мозг расположен в закрытом пространстве (твердая мозговая оболочка и спинномозговой канал), отек приводит к сдавлению спинного мозга, нарушению кровотока в нем и ухудшению поступления в него питательных веществ, что значительно ухудшает условия физиологического восстановления спинного мозга и нередко само по себе вызывает прогрессирование нарушений и гибель ткани спинного мозга. Существующие в настоящее время методы лечения, направленные на уменьшение отека, включают лекарственную терапию, например, глюкокортикоидами (дексаметазоном, преднизолоном, метилпреднизолоном), диуретиками и обширную хирургическую декомпрессию. Однако недостатками этих методов становятся нестабильность и непрогнозируемость результата, развитие осложнений лекарственной терапии, инфекций, хирургических осложнений.

Потребность в быстродействующей и эффективной терапии также крайне важна вследствие инвалидизирующих последствий и высокого риска быстрого распространения инфекций и отека по спинному мозгу. В настоящее время эффективных методов лечения патологических процессов, поражающих внутриспинальное пространство, паренхиму спинного мозга и окружающие его структуры, немного. Если в других частях тела ткани можно лечить сменными повязками, для спинного мозга, учитывая непрочность его структуры, склонность к инфицированию, риск прогрессирования повреждений, этот метод лечения непригоден. Получены данные, что воспаление и иммунологические реакции на травму и другие виды поражений спинного мозга сопровождаются, по сравнению с первичной травмой или поражением, не меньшими либо даже более выраженными отдаленными осложнениями. Реакция спинного мозга на снижение кровотока вследствие отека приводит к развитию гипоксии и ишемически-реперфузионного

повреждения. Эти повреждения способствуют развитию нейрпатологических осложнений, вносящих значительный вклад в неблагоприятный исход спинальных повреждений.

5 Кроме того, спинному мозгу для сохранения функции и жизнеспособности требуется постоянное поступление оксигенированной крови. После полного прекращения притока крови к спинному мозгу в течение нескольких минут развивается его необратимое повреждение. Однако жизнеспособность спинного мозга и его способность к восстановлению после снижения притока крови могут
10 сохраняться более длительно. Показано, что участки спинного мозга могут находиться в состоянии ишемии и относительной утраты функциональных способностей в течение нескольких дней, и восстанавливаться после этого. Эти данные привели к разработке концепции ишемической зоны, называемой пенумброй ("ишемической полутенью", зоной гало), которая окружает область необратимого
15 повреждения. В ишемической зоне развиваются вторичные поражения: местное выделение эксцитотоксинов из поврежденных нейронов, нарушение местного кровотока, отек.

Поражения сосудов позвоночника могут быть обусловлены следующими
20 причинами: неадекватным притоком крови к клеткам спинного мозга вследствие снижения перфузионного давления, разрыва стенки кровеносного сосуда, приводящего к непосредственному повреждению участка спинного мозга, либо сдавления окружающих тканей; эндогенным поражением кровеносных сосудов спинного мозга, например атеросклерозом, аневризмой, воспалением и т.д.;
25 отложением в кровеносных сосудах спинного мозга тромбов, образовавшихся в других участках организма, например в сердце.

Интраспинальное кровоизлияние обычно вначале выглядит как небольшое объемное образование, под действием артериального давления увеличивающееся и
30 приводящее к смещению и сдавлению прилежащей ткани спинного мозга. Отек в прилежащей к участку кровоизлияния сдавленной ткани может приводить к массивному поражению и ухудшению клинического состояния с поражением более значительной области ткани спинного мозга. Отек в прилежащих отделах спинного мозга может вызывать прогрессирующее ухудшение состояния, обычно выявляемое в
35 течение 12-72 часов. Развитие отека в течение нескольких недель после интраспинального кровоизлияния нередко ухудшает прогноз, особенно у пожилых больных. Ткань, окружающая область кровоизлияния, смещается и сдавливается, но ее поражение не всегда фатальное. При рассасывании кровоизлияния функция ткани
40 спинного мозга может улучшиться, отек прилежащей ткани спадает, и функция пораженной ткани восстанавливается.

Результаты лечения при этом состоянии разочаровывают. Хирургическая декомпрессия спинного мозга в ряде случаев позволяет предотвратить развитие необратимого сдавления. Ряд лекарственных препаратов, например маннитол и
45 другие осмотически действующие препараты, могут уменьшить интраспинальное давление, повышающееся при отеке. Эффективность стероидов в этих случаях неизвестна; недавно предложено применять гипербарическую оксигенацию.

Таким образом, хотя в поврежденной кожной и подкожной тканях применение отрицательного (или субатмосферного) давления обеспечило более высокую частоту
50 заживления, по сравнению с традиционными методами лечения (как показано в патентах US 5645081, 5636643, 7198046, 7216651, а также в опубликованных заявках US 2003/0225347, 2004/0039391, 2004/0122434, содержание которых включено в настоящую

заявку путем ссылки), потребность в устройствах и способах, предназначенных для применения при лечении специализированных тканей спинного мозга, сохраняется.

Раскрытие изобретения

5 Данное изобретение относится к устройствам и способам применения субатмосферного (или отрицательного) давления для лечения повреждений ткани спинного мозга, в частности повреждения ткани спинного мозга, например, заболеваниями, инфекцией, травмой, которые могут привести к развитию отека, сдавления, нарушения кровотока вследствие интерстициального отека. Например, 10 спинной мозг может быть поврежден при тупой травме, приведшей к восполнимому или невосполнимому повреждению.

В одном из аспектов данного изобретения представлен способ лечения повреждений ткани спинного мозга посредством использования субатмосферного 15 давления. Пористый материал размещают в непосредственной близости (проксимальнее) поврежденной ткани спинного мозга, чтобы обеспечить между одним или несколькими отверстиями пористого материала и поврежденной тканью спинного мозга сообщение с возможностью прохождения газа. Пористый материал можно размещать по месту вблизи поврежденной ткани спинного мозга так, чтобы 20 обеспечить сохранение в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферного давления. Пористый материал можно функционально соединить с вакуумной системой (также называемой далее "отсос") для формирования в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферного давления, и активировать эту систему для его формирования. Субатмосферное давление может сохраняться в поврежденной ткани 25 спинного мозга в течение срока, достаточного для снижения выраженности отека спинного мозга. Например, субатмосферное давление может поддерживаться на уровне примерно на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного давления. Способ также может предусматривать размещение над поврежденной тканью спинного мозга покрытия, 30 уплотняемого (герметизируемого) вблизи этой ткани с целью поддерживать в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферное давление. Покрытие может быть представлено в форме адгезивной (самоклеящейся) пленки, которая может быть размещена поверх поврежденной ткани спинного мозга. В таком случае этап герметизации покрытия может включать адгезивную герметизацию и приклеивание 35 адгезивной пленки к ткани, окружающей поврежденную ткань спинного мозга, с образованием между пленкой и этой тканью герметичного соединения.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предлагается устройство для лечения поврежденной ткани спинного мозга. Устройство может 40 содержать пористый материал, встраивающийся в биологические среды, например воздухопроницаемый (с открытыми порами) коллаген, имеющий пористую структуру, обеспечивающую возможность перемещения газов между одной или несколькими порами пористого материала и тканью спинного мозга, лечение которой производится.

45 Свойство пористого материала встраиваться в биологические среды может избавить от необходимости проводить второе вмешательство для удаления пористого материала. (Термин "свойство встраиваться в биологические среды" здесь определен для описания материала, который может находиться в организме пациента 50 неограниченно долго и может подвергаться ремоделированию, рассасыванию, растворению и/или другим видам усвоения или изменения.) Устройство также содержит источник разряжения (отсос) для создания субатмосферного давления, который может быть размещен с обеспечением газового сообщения с пористым

материалом для подвода к ткани спинного мозга субатмосферного давления. Пористый материал может иметь, по меньшей мере на выбранной определенной поверхности, поры, достаточно мелкие для предотвращения прорастания в них ткани. Кроме того, пористый материал может иметь, по меньшей мере на определенной

5 поверхности, поры размером меньше размера фибробластов и клеток спинного мозга, и может иметь поры, расположенные в других, помимо указанной определенной поверхности, участках, размером, превышающим размер фибробластов и клеток

10 спинного мозга. Размер пор пористого материала может быть достаточно крупным, чтобы обеспечить движение через них белков, размером соответствующих молекуле альбумина. Кроме того, пористый материал, встраивающийся в биологические среды, может содержать по меньшей мере одну поверхность, уплотненную (герметизированную) для предотвращения распространения через нее

15 субатмосферного давления. Устройство может также содержать покрытие, приспособленное для закрытия поврежденной ткани спинного мозга для поддержания под покрытием над поврежденной тканью спинного мозга субатмосферного давления.

Таким образом, данное изобретение относится к устройствам и способам минимизации прогрессирования патологических процессов, минимизации нарушения

20 физиологической целостности спинного мозга и минимизации нарушений кровоснабжения и питания спинного мозга. Снижая выраженность отека спинного мозга и интраспинальное давление, можно уменьшить риск образования грыжи спинного мозга и нарушения его функции. Кроме того, данное изобретение обеспечивается ускоренное выведение медиаторов, продуктов разрушения ткани и

25 токсинов, усиливающих воспалительные и нейропатологические процессы в тканях спинного мозга.

Краткое описание чертежей

Ниже изобретение более подробно рассмотрено со ссылкой на прилагаемые

30 фигуры, на которых показано:

на фиг.1 показан схематический вид с поперечным разрезом примера конфигурации предлагаемого в настоящем изобретении устройства, расположенного по месту перед созданием субатмосферного давления;

35 фиг.2 схематически иллюстрирует частичное изображение среза с фиг.1 после создания субатмосферного давления;

фиг.3 схематически иллюстрирует частичное изображение разреза с фиг.1 и 2, на котором показано влияние созданного субатмосферного давления на ткань, окружающую спинной мозг;

40 фиг.4 схематически иллюстрирует частичное изображение разреза второго примера варианта осуществления настоящего изобретения, расположенного по месту, состоящего из жесткого или полужесткого покрытия, расположенного подкожно над спинным мозгом;

45 фиг.5 схематически иллюстрирует частичное изображение разреза третьего примера варианта осуществления настоящего изобретения, расположенного по месту, состоящего из гибкого покрытия, расположенного подкожно над спинным мозгом;

фиг.6 иллюстрирует балл по шкале BBB в зависимости от времени после нанесения контрольным животным излечимой тупой травмы спинного мозга;

50 фиг.7 иллюстрирует балл по шкале BBB в зависимости от времени после нанесения животным излечимой тупой травмы спинного мозга, леченной применением субатмосферного давления;

фиг.8 иллюстрирует изменения области поперечного среза спинного мозга у

контрольных животных после нанесения неизлечимой тупой травмы спинного мозга; фиг.9 иллюстрирует изменения области поперечного среза спинного мозга у животных после нанесения неизлечимой тупой травмы спинного мозга, леченной с применением субатмосферного давления;

5 фиг.10 схематически иллюстрирует пористый материал с многослойной структурой, предназначенный для использования в устройстве для создания субатмосферного давления, предлагаемом в настоящем изобретении.

Осуществление изобретения

10 Рассмотрим фигуры, на которых сходные элементы пронумерованы одинаково на всех иллюстрациях. Данное изобретение относится к устройствам и способам применения субатмосферного (отрицательного) давления для лечения поврежденной ткани спинного мозга, причем "поврежденная" ткань определяется как

15 травмированная, с нарушением функции, либо иным образом деградировавшая, например поврежденная вследствие травмы, заболевания, инфекции, осложнения хирургического вмешательства, другого патологического процесса.

Более точно, устройства и способы, предлагаемые в данном изобретении, могут повлиять на лечение отека паренхимы спинного мозга, вызванного любыми

20 причинами, например, перечисленными выше; лечение поражений в пространстве, окружающем спинной мозг, в том числе субдуральном/эпидуральном пространстве; лечение повышений интраспинального давления по любым причинам, например, по перечисленным выше.

Пример конфигурации устройства 100 для лечения поврежденной ткани спинного

25 мозга субатмосферным давлением в данном изобретении может включать отсос (источник разряжения) 30 для формирования субатмосферного давления через трубку 20, проходящую в пористый материал 10, размещенный вблизи спинного

30 мозга 7 (фиг.1-3). В этой связи, пористый материал 10 может быть структурирован для подачи и распределения субатмосферного давления на спинной мозг 7. Устройство 100 для лечения поврежденной ткани спинного мозга может быть прикреплено к телу

35 пациента путем размещения пористого материала 10 вблизи поврежденной ткани спинного мозга 7, чтобы обеспечить распределение газа между одной или несколькими порами пористого материала 10 и поврежденной областью спинного

40 мозга 7. К пористому материалу 10 может быть подключен дистальный конец 22 трубки 20, и пористый материал 10 может быть герметизирован на месте швами 8 к коже и подкожной ткани 2, чтобы получить в области поврежденной ткани спинного

45 мозга 7 стабильное субатмосферное давление. Проксимальный конец 24 трубки 20 может быть подключен к отсосу 30, чтобы функционально связать пористый

50 материал 10 с отсосом 30 для получения при активации отсоса 30 в поврежденной ткани спинного мозга 7 субатмосферного давления.

Рассматривая фиг.1 более подробно, пример конфигурации устройства 100 для

45 лечения поврежденной ткани спинного мозга субатмосферным давлением, предлагаемого в настоящем изобретении, проиллюстрирован частичным поперечным разрезом окружающих тканей на месте. Проиллюстрированные ткани включают кожу и подкожную ткань 2, мышечную ткань, например трапециевидную мышцу 3 и мышцу, выпрямляющую позвоночник 4, позвонок 5, поперечный отросток позвонка 6,

50 спинной мозг 7. Для обеспечения доступа к спинному мозгу 7 часть позвонка 5, возможно, будет отсутствовать. Например, остистый отросток может отсутствовать вследствие хирургического удаления, патологических процессов, травмы. Пористый материал 10, такой как воздухопроницаемый коллаген, может быть помещен в

подкожном пространстве вблизи спинного мозга 7, чтобы воздействовать субатмосферным давлением с целью, например, уменьшить отек паренхиматозных тканей и улучшить физиологические функции.

5 В дополнение к воздухопроницаемому коллагену, пористый материал 10 может также включать материал из полигликоля и/или полимолочной кислоты, синтетический полимер, гибкую листовую сетку, воздухопроницаемую полимерную пену, пенистый сегмент, пористый лист, пену из поливинилового спирта, материал из полиэтилена и/или полиэстера, эластин, гиалуроновую кислоту, альгинаты, 10 полидиолцитраты, полигидроксibuтират, полигидроксифумарат, политриметиленкарбонат, полиглицеролсебацинат, алифатические/ароматические полиангидриды или другие подходящие материалы, а также комбинации из вышеизложенного, любые из которых могут быть изготовлены, например, методами электропрядения, литья, печати. Такие материалы включают в себя раствор 15 хитозана (1,33 мас./объем.% в 2% уксусной кислоте, общим объемом 20 мл), который может быть залит в соответствующего размера форму. Затем раствор замораживают в течение 2 часов при температуре -70°C, после чего переносят в лиофилизатор и обеспечивают вакуум в течение 24 часов. В материале могут быть сформированы 20 поперечные сшивки путем обработки парами 2,5-5% глутаральдегида в течение 12-24 часов (или под воздействием ультрафиолетового излучения в течение 8 часов), чтобы сформировать литой пористый материал 10.

Кроме того, пористый материал 10 может быть изготовлен путем литья из 25 поликапролактона (PCL). Поликапролактон может быть смешан с хлоридом натрия (1 часть капролактона на 10 частей натрия хлорида), и для растворения компонентов помещен в достаточный объем хлороформа. Например, можно загрузить 8 мл раствора в емкость соответствующего размера и формы, и высушить в течение двенадцати часов. Хлорид натрия может быть затем вымыт водой в течение 24 часов. 30 Кроме того, для получения пористого материала 10 можно использовать электроспряденные материалы. Один из примеров формы и способа получения электроспряденного пористого материала 10 были изготовлены с использованием сочетания коллагена I типа: хондроитин-6-сульфата (CS): 1,8-полиоктандиолцитрата (POC) в соотношении 76%: 4%: 20% по весу. Коллаген/CS/POC растворяли в двух 35 растворителях. CS растворяли в воде, а коллаген и POC растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (ТФЭ). Затем использовали раствор 20% воды/80% ТФЭ (по объему). Для электропрядения раствор, содержащий смесь коллаген: CS: POC, помещали в шприц емкостью 3 мл с установленной иглой 18 калибра (Ga). Для введения раствора в 40 кончик иглы со скоростью 2,0 мл/час был использован шприцевой насос (производства New Era Pump Systems, Wantaugh, Нью-Йорк, США). С помощью источника высокого напряжения (HV Power Supply, Gamma High Voltage Research, Ormond Beach, Флорида, США) создавалось напряжение 10-20 кВ, прикладываемое между иглой (анод) и заземленным коллектором (катод) с расстояния 15-25 см. Затем 45 материал сшивали глутаральдегидом (степень II, 25% раствор) и полимеризовали нагреванием (80°C) в течение 48 часов. Также пористые материалы 10 из коллагена I типа возможно подвергать электропрядению, начиная с начальной концентрации 80 мг/мл коллагена в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFP), а затем использовать те же 50 условия электропрядения, как при сочетании коллаген: CS:POC.

Дополнительным методом создания пористых материалов 10 является использование технологий струйной термопечати. Печати можно подвергать материалы, встраивающиеся в биологические ткани, такие как коллаген эластин,

гиалуроновая кислота, альгинаты, сополимеры полимолочной/полигликолевой кислоты. В качестве примера, коллаген I типа (Elastin Products Co., Owensville, Миссури, США) растворяли в 0,05% уксусной кислоте, затем разводили в воде до 1 мг/мл, что позволяло подвергать его печати, как и альгинат натрия (Dharma Trading Co., San Raphael, Калифорния, США) в концентрации 1 мг/мл в воде. Также возможно подвергать печати смеси коллагена I типа (2,86 мг/мл в 0,05% уксусной кислоты) и полимолочной/полигликолевой кислоты (PURAC America, Blair, Небраска, США) (14,29 мг/мл в тетрагликоле (Sigma Aldrich, St. Louis, Миссури, США)). Необходимое оборудование - принтер производства компании Hewlett Packard 660 с, в том числе шаговые двигатели и каретка для картриджей - может быть установлено на платформе. Затем можно скорректировать высоту платформы с оборудованием для послойной печати.

Пористый материал 10 на его границе со спинным мозгом 7 может содержать поры, достаточно мелкие для предотвращения в нем роста тканей, например с размером пор меньше размера фибробластов и клеток спинного мозга; в противном случае пористый материал 10 может фиксироваться к ткани спинного мозга 7 и вызвать в ней кровотечение или травмирование при удалении пористого материала 10. Кроме того, размер пор на границе пористого материала 10 и спинного мозга 7 может быть достаточно мал, чтобы избежать избыточного роста грануляционной ткани или образования шрамов в ткани спинного мозга 7, которые могут нарушать физиологические функции спинного мозга 7. В то же время размер пор пористого материала 10 может быть достаточно крупным, чтобы обеспечить движение через них белков, размером соответствующих молекуле альбумина, и удаление загрязняющих тканей нежелательных веществ, таких как медиаторы, продукты распада и токсины. Однако внутри пористого материала 10 или в любом другом участке пористого материала 10, который не находится в контакте с тканью спинного мозга 7, размер соответствующих пор может быть больше (например, превышать размер фибробластов и клеток спинного мозга). Например, пористый материал 10 может представлять собой многослойную структуру с неврастающим в ткань слоем 112 с размером пор, достаточно небольшим, чтобы предотвратить врастание в них ткани, в области размещения материала над спинным мозгом, и может иметь дополнительный слой 114, изготовленный из другого материала, имеющего относительно крупные размеры пор, который будет контактировать с не врастающим слоем 112.

С другой стороны, пористый материал 10 может быть однородным по составу и/или морфологии. В участках, отдаленных от границы спинного мозга 7, размер пор материала 10 может быть достаточно крупным, чтобы способствовать формированию грануляционной ткани в других тканях пространства, окружающего спинной мозг 7, например в областях разрыва спинного мозга. Кроме того, пористый материал 10 может иметь конфигурацию, в которой одна или более сторон или поверхности пористого материала 10 герметичны, чтобы предотвратить передачу через них субатмосферного давления, в то же время по меньшей мере одна поверхность обеспечивает возможность передачи субатмосферного давления. Такая конфигурация пористого материала 10 может обеспечить преимущественное воздействие на ткань на одной стороне пористого материала 10, но отсутствие такого воздействия на другой стороне. Например, можно воздействовать на паренхиму спинного мозга 7 с одной, негерметизированной, стороны пористого материала 10.

Пористый материал 10 может включать материал, который после формирования субатмосферного давления должен быть удален, что может потребовать проведения

второй операции. С другой стороны, пористый материал 10 может включать материал, подвергающийся биологическому разложению (рассасыванию) или безвредному разрушению в течение некоторого промежутка времени, что позволяет избежать второй операции, например из коллагена. Кроме того, пористый материал 10 может включать неметаллические материалы, чтобы имелась возможность без удаления пористого материала 10 проводить томографию (МРТ). Пористый материал 10 может также быть достаточно эластичным, чтобы при давлении на спинной мозг 7 не нарушать его функционирования. В тоже время, пористый материал 10 может быть достаточно жестким, чтобы не деформироваться в степени, создающей тягу или искажение формы "нормальной ткани спинного мозга", что может помешать функционированию спинного мозга.

Для передачи субатмосферного давления к пористому материалу 10, чтобы оно могло распространиться в ткани спинного мозга 7, с помощью трубки 20 может быть обеспечен прямой или косвенный контакт газа с пористым материалом 10 в области дистального конца 22 трубки 20. Например, дистальный конец 22 трубки 20 может быть вложен в пористый материал 10 или может быть размещен над пористым материалом 10. Дистальный конец 22 трубки 20 может также иметь одно или несколько отверстий, способствующих передаче субатмосферного давления к пористому материалу 10 и спинному мозгу 7. Трубка 20 может проходить через отверстие в коже и подкожной ткани 2, к которой может быть фиксирована швом 8, чтобы способствовать герметизации трубки 20. Проксимальный конец 24 трубки 20 может быть функционально связан с отсосом 30, таким как вакуумный насос, чтобы обеспечить формирование субатмосферного давления, которое посредством трубки 20 передается до пористого материала 10 и спинного мозга 7.

Отсос 30 может содержать контроллер 32 для регулирования величины субатмосферного давления. Например, отсос 30 может быть настроен для получения субатмосферного давления непрерывно или с перерывами, например, чтобы чередованием включения и выключения обеспечить периодическое формирование субатмосферного давления. Рабочий цикл периодического формирования субатмосферного давления может составлять от 1 до 10 (вкл/выкл) до 10 к 1 (вкл/выкл). Кроме того, периодическое формирование субатмосферного давления может иметь форму периодической или циклической волны, такой как синусоида. После первичного воздействия отсос 30 может работать циклически, чтобы точнее имитировать физиологическое состояние, например, несколько раз в минуту. Субатмосферное давление может формироваться циклически путем включения-выключения по мере необходимости, определяемой на основе мониторинга давления в спинном мозге 7. В целом, отсос 30 может быть настроен для обеспечения величин субатмосферного давления, лежащих между атмосферным давлением и величиной на 75 мм рт.ст. ниже атмосферного давления, чтобы минимизировать риск развития кровоизлияния в спинной мозг 7 или иных вредных воздействий субатмосферного давления на него. Формирование субатмосферного давления может обеспечивать устранение отека спинного мозга 7, таким образом сохраняя неврологические функции для повышения вероятности восстановления ткани и ее выживания в более физиологически сохранном состоянии. Чтобы облегчить поддержание субатмосферного давления на спинной мозг 7, рядом со спинным мозгом 7 могут быть установлены гибкое покрытие/лист 50 или жесткое (или полужесткое) покрытие 40, чтобы в этой области сохранялось субатмосферное давление (фиг.4, 5). В частности, в отношении фиг.4 и 5, над спинным мозгом 7 может быть размещено

5 покрытие 40, 50, посредством которого пористый материал 10 может быть прикреплен к тканям вблизи спинного мозга 7 с образованием герметичной области 48, 58 вокруг спинного мозга 7 и пористого материала 10. Например, покрытие 40, 50 может быть приклеено к позвонку 5, мышечной ткани 4 и/или другим соответствующим тканям с использованием клея 42, такого как фибриновый клей. Клей 42 может состоять из самополимеризующегося клея и/или, что желательнее, может содержать наполнитель, обеспечивающий клею 42 достаточный объем, чтобы обеспечить соответствие формы области, заполненной клеем 42, потенциально 10 неровной поверхности, с которой он контактирует. Клей 42 может быть предоставлен отдельно или в составе покрытия 40, 50, которое в этом случае будет самоклеющимся. Например, покрытие 50 может содержать гибкий самоклеющийся лист, содержащий на одной или нескольких поверхностях соответствующий клей.

15 В отношении гибкого покрытия 50, его внешний край или граница могут быть загнуты под (или в направлении) спинного мозга 7. С другой стороны, гибкое покрытие 50 может быть завернуто от спинного мозга 7 так, чтобы нижняя часть покрытия 50 (обращенная к пористому материалу 10) могла затем контактировать с позвонком 5 и окружающими мышцами и мягкими тканями (фиг.5). Если гибкое 20 покрытие 50 будет завернуто под спинным мозгом 7, к наружной части покрытия 50 между ним и позвонком 5, окружающими мышцами и мягкими тканями может быть нанесен клей 52, чтобы способствовать герметичности соединения в отношении воздуха. Если гибкое покрытие 50 завернуто в направлении от спинного мозга 7, клей для обеспечения такой герметичности соединения можно нанести на нижнюю часть 25 покрытия 50, между ним и позвонком 5, окружающими его мышцами и мягкими тканями.

30 Субатмосферное давление может быть сформировано под покрытием 40, 50 путем обеспечения связи между покрытием 40, 50 и трубкой 20. В частности, покрытие 40 (или гибкое покрытие 50) может иметь отверстие отсоса 43, к которому подведен дистальный конец 22 трубки 20 для обеспечения контакта газа между трубкой 20 и пространством 48 под покрытием 40 выше спинного мозга 7 (фиг.4). С другой стороны, покрытие 50 (или покрытие 40) может содержать сквозное отверстие 52, через которое проходит трубка 20 так, что дистальный конец 22 трубки 20 расположен 35 внутри пространства 58 под покрытием 50 над спинным мозгом 7, и обеспечивает газовое сообщение между ними (фиг.5).

40 Покрытие 40, 50 может дополнительно ограничивать подкожную область вокруг спинного мозга 7, в которой поддерживается субатмосферное давление. То есть, как показано на фиг.4 и 5, покрытие 40, 50 обеспечивает формирование под ней замкнутого пространства/области 48, 58 вокруг спинного мозга 7, что может обеспечить изоляцию тканей, внешних по отношению к покрытию 40, 50, от воздействия субатмосферного давления на спинной мозг 7. Наоборот, как показано на 45 фиг.2 и 3, в отсутствие покрытия, подача субатмосферного давления на пористый материал 10 и спинной мозг 7 может привести к смещению окружающих тканей, таких как мышцы 3, 4, внутрь к трубке 20 и пористому материалу 10 вдоль направления, показанного на фиг.2 стрелками, что приведет к изменению конфигурации тканей, проиллюстрированную на фиг.3. В этом отношении растянутые и/или смещенные 50 ткани, такие как мышцы 3, 4, могут способствовать ограничению области распространения субатмосферного давления до области между мышцами 4 и спинным мозгом 7. Кроме того, покрытие 40, 50 может дополнительно защищать спинной мозг 7 от экзогенного инфицирования и загрязнения, помимо защитного действия, уже

обеспечиваемого пористым материалом 10 и ушитым разрезом кожи 2. Аналогичным образом, покрытие 40, 50 может дополнительно защищать окружающие ткани от распространения инфекции из спинного мозга при таких патологических процессах, как абсцессы спинного мозга, менингит, инфекции ткани спинного мозга.

5 В другом аспекте данного изобретения представлен способ лечения повреждений ткани спинного мозга с помощью субатмосферного давления с использованием, в качестве примера, устройств, показанных на фиг.1-5. В частности, способ может предусматривать размещение пористого материала 10 вблизи поврежденной ткани спинного мозга 7 с обеспечением контакта газа между одной или несколькими порами материала 10 и областью повреждения ткани спинного мозга 7. Пористый материал 10 может быть герметизирован в месте вблизи поврежденной ткани спинного мозга 7, чтобы обеспечить поддержание в поврежденной ткани спинного мозга 7 субатмосферного давления. В этой связи, мышцы 3, 4 и подкожные ткани могут быть сведены без натяжения поверх пористого материала 10, а трубка 20 выведена через кожу 2, и разрез кожи 2 ушит. Затем над областью шва для обеспечения герметичности уплотнения опционально может быть наложена герметичная повязка. Для формирования субатмосферного давления в поврежденной ткани спинного мозга 7 пористый материал 10 может быть функционально связан с отсосом 30, и отсос 30 активирован, чтобы обеспечить формирование в поврежденной ткани спинного мозга 7 субатмосферного давления. Например, субатмосферное давление может поддерживаться на уровне примерно на 25-75 мм рт.ст. ниже атмосферного. Субатмосферное давление может поддерживаться в поврежденной ткани спинного мозга 7 в течение времени, достаточного для уменьшения отека спинного мозга 7 или для купирования утечки спинномозговой жидкости. Кроме того, субатмосферное давление может поддерживаться в поврежденной ткани спинного мозга 7 в течение времени, достаточного для достижения стадии заживления ткани спинного мозга 7 и уменьшения числа бактерий, благодаря чему может быть повышена вероятность эффективного проведения вторичных методов лечения (например, наложения кожного лоскута, пересадки кожи). Этот способ может быть использован в течение не менее чем 4 часов или может применяться в течение многих дней. В конце периода наложения субатмосферного давления шов 8 может быть удален, и разрез кожи 2 открыт повторно. Пористый материал 10 может быть удален, и разрез кожи 2 закрыт повторным ушиванием.

Данный способ также может включать размещение покрытия 40, 50 над областью повреждения спинного мозга 7 и герметизацию покрытия 40, 50 на ткани, расположенной вблизи от поврежденной ткани спинного мозга 7, для поддержания на ней субатмосферного давления. Этап герметизации покрытия 40 50 к ткани вокруг поврежденного спинного мозга 7 может предусматривать его герметичное приклеивание к тканям, окружающим поврежденный спинной мозг 7. Покрытие 50 может содержать гибкий самоклеящийся лист 50, который может быть расположен над поврежденной тканью спинного мозга 7. В таком случае этап герметизации покрытия 50 может предусматривать герметичное приклеивание покрытия в виде гибкого самоклеящегося листа 50 к тканям, окружающим поврежденный спинной мозг 7, с образованием между листом 50 и этими тканями герметичного соединения. Кроме того, этап хирургического подключения отсоса 30 с формированием сообщения газа с пористым материалом 10 может предусматривать подключение отсоса 30 к вакуумному порту 42 покрытия 40.

Примеры

Экспериментальные повреждения позвоночника и использование воздействия субатмосферного давления у крыс

Эксперимент 1

5 Проведена серия экспериментов по определению влияния субатмосферного давления на спинной мозг крыс после его ушибленной травмы. В первый протокол на животных включили крыс линии Sprague Dawley массой 250-300 грамм, разработали и проверили модель ушиба спинного мозга. Процедуру травмирования и оценки процесса восстановления проводили на основании описания травматического ушиба
10 спинного мозга в работе Wrathall (и др.), Spinal Cord Contusion in the Rat: Production of Graded, Reproducible, Injury Groups, Experimental Neurology 88, 1985, сс.108-122. Была разработана хирургическая технология выделения спинного мозга крысы под наркозом и стабильного формирования ушибленной травмы путем сбрасывания цилиндрического груза массой 10 грамм по стеклянной трубке с высоты 5 см.
15 Половина крыс были включены в контрольную группу, не получавшую лечения, в то время как другой половине в области ушиба в течение 4 часов поддерживали субатмосферное давление (на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного). Однако выраженность травмы была недостаточной, чтобы вызвать у контрольных животных существенные
20 повреждение (они быстро восстановились), и, таким образом, возможности сравнить подопытных в контрольных животных не было.

Эксперимент 2

25 Был разработан второй протокол, в котором спинной мозг подвергали более тяжелой травме (груз весом 10 грамм, опускавшийся с большей высоты - 7,5 см). Заранее были закуплены двадцать восемь крупных (300 грамм) крыс линии Sprague Dawley, у которых обеспечили возможность акклиматизироваться к условиям содержания. В день операции животным проводили седацию, спинку выбривали и отмывали для проведения операции. Вдоль позвоночника проводили разрез по
30 средней линии через кожу и подкожные ткани, крупнейшую кожную мышцу и фасцию, обнажая глубокие мышцы спины. Парные мышцы, соединяющиеся по средней линии (трапециевидную и, возможно, широчайшую мышцу спины), разделяли по средней линии и отводили вбок. Также по средней линии были разделены и отведены вбок глубокие "постуральные" мышцы, такие как спинно-трапециевидная и/или крестцово-
35 спинальная мышцы, прикрепляющиеся к костным структурам позвоночника. При этом открывались остистые отростки и, возможно, некоторые из поперечных отростков. На уровне T7-T9 удаляли остистые отростки и малые поперечные спинальные мышцы, которые проходят между двумя соседними позвонка, обнажая
40 поверхность (твердую оболочку) спинного мозга. В области T8 проводили ламинэктомию. Позвоночник стабилизировали на уровне T7 и T9 и с высоты 7,5 см для получения умеренной степени повреждения спинного мозга сбрасывали груз массой 10 грамм (согласно процедуре Wrathall (и др.)). Пять животных погибли в соответствующий день первой операции (три в контрольной и два в
45 экспериментальной группе), на ранних сроках эксперимента одно животное в контрольной группе умерло в течение второго дня эксперимента, в результате чего суммарно в эксперименте участвовали 22 животных. К концу эксперимента в контрольную группу и в экспериментальную группу, в которой применяли
50 субатмосферное давление на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного, случайным образом были распределены по одиннадцать животных.

Лечения контрольных крыс не проводили и область травмы закрывали ушиванием. В экспериментальной группе костный мозг закрывали вакуумной повязкой с

поливиниловым спиртом (Vacuseal Plus, Polymedics, Бельгия), кожу ушивали, выводя через разрез трубку отсоса. Через 1 час выдержки каждому животному в экспериментальной группе в течение 4 часов применяли субатмосферное давление на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного. В конце этого периода животных повторно седировали, повязки с отсосом удаляли и повторно ушивали разрез кожи одонитевым швом.

Участок разреза осматривали ежедневно. У животных оценивали способность к самостоятельному опорожнению мочевого пузыря. Животным, неспособным к его самостоятельному опорожнению, его опорожняли вручную три раза в день с 8-часовым интервалом. У животных ежедневно оценивали признаки ауто-каннибализма, наличия пролежней, а также степень гидратации (проба с кожной складкой). Животных размещали на мягкой подстилке, чтобы свести риск развития пролежней к минимуму. Пищу укладывали на дно клетки, чтобы облегчить им кормление. У животных ежедневно оценивали восстановление двигательной функции задних конечностей с использованием модифицированной балльной системы по Tarlov для каждой из задних конечностей (0 = нет движения, не держит вес; 1 = слабое движение, не держит вес; 2 = частые движения, не держит вес; 3 = держит вес, проходит 1-2 шага; 4 = ходьба с нарушениями; 5 = ходьба без нарушений). У животных ежедневно проводили тест на наклонной плоскости (определяя угол, под которым они не могли удерживаться и соскальзывали), а также силу захвата задних конечностей. Животные были умерщвлены через 14 дней после операции, позвоночник у них извлекали и исследовали гистологически.

Результаты эксперимента представлены в таблицах 1 и 2, днем "0" обозначен день операции. У нескольких животных травма/дефицит были минимальными и, возможно, адекватного травмирования во время сбрасывания груза обеспечено не было. (Контрольные животные 1, 2, 11 и экспериментальные животные 3, 9, 10. См. таблицы 1 и 2.) У двух животных развились тяжелые/тотальные травмы без восстановления. (Контрольное животное 5 и экспериментальное животное 2. См. таблицы 1 и 2.) В итоге в общей сложности осталось семь контрольных и семь экспериментальных животных, у которых было предположительно обеспечено адекватное травмирование, но не тяжелые/тотальные травмы.

Для целей анализа состояние животных считали "восстановлением" по состоянию на день, когда балльная оценка у него достигала по меньшей мере "4/4". Из семи контрольных животных на 8-й день после операции трое не восстановились, по меньшей мере до балла 4/4 (правая задняя лапа/левая задняя лапа-ходьба с нарушениями) (животные 3, 6, 7. Таблица 1). Из оставшихся четырех контрольных животных (животные 4, 8, 9, 10) трое достигла балла 4/4 в дни 4, 6 и 13, и одно достигло балла 4/5 на 7 день. Таким образом, четверо контрольных животных достигли оценки не ниже 4/4 в среднем за $7,5 \pm 3,35$ дня. Из экспериментальных животных, все семь (животные 1, 4, 5, 6, 7, 8, 11) достигли оценки не ниже 4/4 в среднем за $5,14 \pm 1,24$ дня. Таким образом, очевидно, что применение субатмосферного давления на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного в области повреждения позвоночника позволяет увеличить скорость восстановления его функций ($p=0,059$).

Таблица 1										
	Контроль									
	Время после операции (дней)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	13
Животное										

1	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	
2	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	5/4	
3	0/0	0/0	1/1	1/1	2/1	2/1	2/2	3/2	3/2	
4	2/2	2/2	3/3	3/3	4/4	4/4	4/4	5/4	5/4	
5	1/0	1/0	1/0	1/0	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	
6	0/0	0/0	1/0	1/0	1/1	2/1	2/2	3/2	3/2	
7	0/1	0/1	1/1	1/2	½	2/2	2/3	3/3	3/3	
8	0/0	0/0	1/1	1/1	2/2	2/2	3/3	3/3	3/3	4/4
9	0/0	0/0	0/1	0/1	½	2/2	3/4	4/5		
10	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1	4/4	4/4		
11	4/4	4/4	5/4	5/5	5/5					

Воздействие пониженного давления											Таблица 2
	Время после операции (дней)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	13	
Животное											
1	1/1	1/2	1/2	2/2	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4		
2	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	1/0	1/1	1/1	1/1		
3	4/4	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5		
4	0/0	2/0	2/1	3/2	3/3	4/3	4/4	5/4	5/5		
5	2/1	2/1	3/2	3/3	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5		
6	2/3	3/3	3/4	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5		
7	1/0	1/0	1/1	2/3	3/4	4/5	5/5	5/5	5/5		
8	1/0	1/0	2/1	3/2	3/2	3/2	4/3	5/4	5/4	5/4	
9	3/4	5/5	4/4	5/5	5/5						
10	4/4	4/4	4/4	5/5	5/5						
11	0/0	0/0	1/1	2/2	3/3	3/3	4/4	4/4			

Эксперимент 3

30 Был разработан дополнительный протокол с формированием более тяжелой травмы, которая должна была приводить к неустраняемым (постоянным) функциональным нарушениям. Парадигма причинения ушибленной травмы была основана на методах, разработанных в Кооперативном центре по неврологических наук им. W.M. Keck - в Проекте повреждения спинного мозга с использованием системы для формирования ушиба спинного мозга NYU. Эти системы (в настоящее время известные под названием "Mascis") создают по индивидуальному заказу и предлагают в продажу через биологический факультет Университета Rutgers (W.M. Keck Center for Collaborative Neuroscience, Piscataway, Нью-Джерси, США).

40 В предыдущих экспериментах животных подбирали по весу, но в этом эксперименте животных подобрали в зависимости от возраста. Хохолковых (hooded) крыс породы Long Evans оперировали в возрасте 77 дней, чтобы стандартизировать тяжесть травматического повреждения. За 1-6 дней до операции некоторых животных подвергали седации и перевозили в подразделения проведения МРТ мелким животным 45 медицинской школы университета Wake Forest, сканировали у них спинной мозг на уровне T9-T10 на аппарате Bruker BioSpin Horizontal Bore с мощностью 7 Тесла (Ettlingen, Германия). После сканирования животных размещали в отапливаемой клетке и дожидались, пока они восстановятся после анестезии. В день операции 50 животным проводили анестезию, спинку животных выбривали, используя крем для удаления волос. Соблюдая правила асептики, на уровне T9-T10 проводили ламинэктомию. Ушиб спинного мозга формировали с помощью ударной системы NYU, на уровне T9-T10 подвергая спинной мозг удару груза весом 10 грамм,

падавшего с высоты 25 мм. Животным в контрольной группе разрез ушивали, и восстановительный период животные проводили в отапливаемой клетке.

Экспериментальным животным над спинным мозгом накладывали вакуумную повязку с поливиниловым спиртом (VersaFoam, Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, Техас, США), разрез ушивали и на 8 часов применяли субатмосферное давление на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного. После этого подопытных животных вновь анестезировали, разрез вскрывали, вакуумную повязку удаляли, а разрез вновь зашивали. Если животным в послеоперационном периоде проводили МРТ, исследование проводили через 8 часов после травматического повреждения.

Функциональное восстановление оценивали по шкале ВВВ - 22-балльной шкале, разработанной в Кооперативном центре по неврологических наук им. W.M. Keck (Табл. 3). Животных наблюдали в течение 21 дня, затем подвергали эвтаназии путем смертельной воздействия CO₂. Ежедневно проводили опорожнение мочевого пузыря, и у животных наблюдали развитие признаков ауто-каннибализма, пролежней, повреждения кожи и т.д. Животных, у которых развивались признаки ауто-каннибализма, из исследования исключали и подвергали эвтаназии. Пролежни и поражения кожи по мере необходимости лечили, консультируясь с ветеринарами центра ARP. Несмотря на эти мероприятия, в ходе эксперимента некоторые животные погибли, а другие были исключены по другим причинам.

Таблица 3

Балльная шкала ВВВ для оценки передвижений тела

Значение	Состояние
0	Движения задних конечностей (HL) не наблюдаются
1	Слабые движения в одном или двух суставах, как правило, бедренном и/или коленном
2	Значительный объем движений в одном суставе или Значительный объем движений в одном суставе и слабые движения в одном из других суставов
3	Значительный объем движений в двух суставах
4	Слабые движения во всех трех суставах HL
5	Слабые движения в двух суставах и значительный объем движений в третьем
6	Значительный объем движений в двух суставах и слабые движения в третьем
7	Значительный объем движений во всех трех суставах HL
8	Волочение лапы без поддержания веса тела или Подошвенное положение стопы без поддержания веса тела
9	Подошвенное положение лапы с поддержанием веса тела только при стоянии (т.е. с фиксацией) или Случайное, Частое, Стабильное поддержание веса тела при ступании только на тыльную, но не на подошвенную сторону стопы
10	Иногда вес поддерживается на подошвенной стороне стопы; нет координации движений передних конечностей (FL) и HL
11	Часто или постоянно вес поддерживается на подошвенной стороне стопы; нет координации движений FL и HL
12	Часто или постоянно вес поддерживается на подошвенной стороне стопы; иногда выявляют координацию движений FL и HL
13	Часто или постоянно вес поддерживается на подошвенной стороне стопы; часто выявляют координацию движений FL и HL
14	Вес постоянно поддерживается на подошвенной стороне стопы, постоянная координация движений FL и HL и Преимущественное положение лап при движении ротированное (внутри или кнаружи) в начале контакта с поверхностями, а также непосредственно перед подниманием лапы при ходьбе, либо Частые шаги подошвенной стороной стопы; постоянная координация движений FL и HL; иногда выявляют шаги тыльной стороной стопы
15	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координация движений FL и HL; Нет поднимания пальцев лап или только редкое поднимание пальцев лап при движении лапы вперед; Преобладающее положение лапы в начале контакта параллельно телу
16	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координация движений FL и HL при ходьбе; Частое поднимание пальцев лап при движении лапы вперед; Преобладающее положение лапы в начале контакта параллельное, и ротированное при отрыве
17	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координация движений FL и HL при ходьбе; Частое поднимание пальцев лап при движении лапы вперед; Преобладающее положение лапы в начале контакта и при отрыве параллельное
18	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координация движений FL и HL при ходьбе; Постоянное поднимание пальцев лап при движении лапы вперед; Преобладающее положение лапы в начале контакта параллельное, и ротированное при отрыве

19	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координация движений FL и HL при ходьбе; Постоянное поднимание пальцев лап при движении лапы вперед; Преобладающее положение лапы в начале контакта и при отрыве параллельное; хвост опущен часть времени или постоянно
20	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координированная походка; Постоянное поднимание пальцев лап; Преобладающее положение лапы в начале контакта и при отрыве параллельное; Нестабильность положения туловища; Хвост постоянно поднят
21	Постоянные шаги подошвенной стороной стопы и Постоянная координированная походка; постоянное поднимание пальцев лап; преобладающее положение лапы в течение всего периода стояния параллельное; постоянная стабильность положения туловища; хвост постоянно поднят

Для этих исследований постоянной травмы были использованы 36 крыс с интактной твердой мозговой оболочкой, завершивших исследование и включенных в анализ. Исследование начали у одиннадцати (11) животных, у которых применяли субатмосферное давление; одно животное было удалено через пять недель, и одно - на восьмой неделе из-за инфекции мочевых путей и почек. Таким образом, 12 недель исследования завершили 9 подопытных животных, у которых применяли субатмосферное давление. Двадцать семь контрольных животных начали и завершили исследование. У животных, подвергнутых действию субатмосферного давления, функциональное восстановление на 3 неделе после травмы было более выраженным ($p < 0,072$): оценка по шкале BBB=12,818±1,401 (N=11) по сравнению с 11,704±2,391 (N=27) в контроле. У экспериментальных животных на 4 неделе после травмы выявлено значительно большее функциональное восстановление ($p < 0,001$): оценка по шкале BBB=13,625±1,303 (N=11) по сравнению с 11,500±0,707 в контроле (N=27), фиг.6 и 7. Показатель восстановления у экспериментальных животных выходило на плато, а у контрольных животных постепенно приблизилось к уровню, выявленному у экспериментальных животных, фиг.6 и 7. (Обратите внимание, что некоторых животных обследовали в течение трех недель (как правило, в начале исследования), а у некоторых восстановление функций определяли в течение 12 недель.)

В дополнение к оценкам по шкале BBB, у двух животных с интактной твердой мозговой оболочкой было проанализировано изменение площади поперечного сечения (например, в мм²) спинного мозга до и после повреждения по данным МРТ (причем сканирование после повреждения проводили после применения субатмосферного давления у экспериментальных животных), используя перечисленные выше для этого эксперимента процедуры. Из четырех животных, у которых был проведен этот анализ, только у одного животного, которому применяли субатмосферное давление, не имелось каких-либо технических ошибок или ошибок установки, и его данные могли быть использованы. Из контрольных животных у одного выявлена незначительная ошибка высоты сбрасывания груза на спинной мозг, когда систему для повреждения спинного мозга вынимали из корпуса; у всех остальных контрольных животных выявлены значительные ошибки повреждения спинного мозга, исключавшие возможность анализа поперечного сечения спинного мозга. Записанная устройством высота, с которой сбрасывали груз, составила у экспериментальных крыс 24,8 мм, а у контрольных крыс - 25,782 мм.

Обращаясь к фиг.8, у контрольных животных выявлено небольшое увеличение площади поперечного сечения по мере смещения скана вниз (к хвосту) вдоль позвоночника. Это увеличение выявляли как до, так и после повреждения. В участках как выше, так и ниже области повреждения площадь поперечного сечения между исходным исследованием и исследованием после повреждения значимо не различалась. Выше участка повреждения его величина до повреждения составила 5,49±0,2 мм² (N=5) против значения после повреждения, в среднем равного 5,32±0,23 мм² (N=4): $p < 0,211$ (ниже участка повреждения исходное значение составило 6,81±0,25

мм² (N=3), а после - в среднем 6,46±0,78 мм² (N=4); p<0,464. Однако в области повреждения после него площадь поперечного сечения у контрольных животных оказалась значительно выше (p<0,001), по сравнению с исходной: в среднем площадь поперечного сечения до повреждения составляла 5,63±0,24 мм² (N - 5 исследований), а после - 6,43±0,32 мм² (N=4 исследования). Наиболее вероятной причиной этому был отек спинного мозга вследствие его ограничения твердой мозговой оболочкой, поскольку кость, которая могла ограничивать его по диаметру, была удалена.

В отличие от контрольных животных, при лечении животных воздействием пониженного давления увеличения среднего диаметра спинного мозга в месте повреждения после такого воздействия не выявлено, фиг.9. Средняя площадь до повреждения на его уровне составляла 7,28±0,73 мм² (N=4 исследования), по сравнению с площадью после лечения, составившей 7,03±0,99 мм² (N=4 исследования) (p<0,73). Сходство размера спинного мозга в месте повреждения до и после лечения, скорее всего, обусловлено удалением жидкости в пределах твердой мозговой оболочки, что позволило сохранить начальный диаметр спинного мозга.

Результаты исследования до повреждения и после лечения в области выше участка повреждения были одинаковыми (статистически значимо не различаются). До повреждения выше участка повреждения площадь поперечного сечения спинного мозга составляла 7,79±0,64 (N=3 исследования) по сравнению с величиной после повреждения, равной 8,33±1,11 (N=5 исследований) (p<0,48). При исследовании у животных, получивших лечение воздействием пониженного давления, площадь поперечного сечения спинного мозга ниже участка повреждения после лечения была значительно большей, чем до повреждения: до повреждения составила 7,61±0,43 (N=4 исследования), а после повреждения - 10,76±0,35 (N=4 исследования), p<0,001. Возможным объяснением увеличения площади поперечного сечения спинного мозга ниже участка повреждения может быть венозный застой. Кроме того, применение пониженного давления может активно выдавливать спинномозговую жидкость из зоны вокруг спинного мозга, что позволяет его объему увеличиваться для заполнения области позвоночного канала в пределах тел позвонков. Это расширение позволяет минимизировать давление внутри твердой мозговой оболочки и способствовать сохранению жизнеспособности клеток.

Эти и другие преимущества настоящего изобретения будут понятны из вышеизложенного описания для специалистов в данной области.

Соответственно, специалисты в данной области поймут, что в описанные выше варианты осуществления данного изобретения могут быть внесены изменения и модификации, не нарушающие его изобретательской концепции. Поэтому следует понимать, что это изобретение не ограничивается описанными здесь конкретными вариантами, но может включать все изменения и модификации, не противоречащие изложенным в формуле объему и смыслу изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения повреждений ткани спинного мозга с использованием субатмосферного давления, при осуществлении которого:

размещают пористый материал вблизи поврежденной ткани спинного мозга так, чтобы обеспечить прохождение газа между одной или несколькими порами пористого материала и поврежденной тканью спинного мозга;

уплотняют пористый материал по месту вблизи поврежденной ткани спинного мозга так, чтобы обеспечить сохранение субатмосферного давления в поврежденной

ткани спинного мозга;

функционально соединяют пористый материал с вакуумной системой для формирования в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферного давления и активируют вакуумную систему для обеспечения в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферного давления.

2. Способ по п.1, в котором используют пористый материал, имеющий, по меньшей мере, на определенной поверхности поры, достаточно мелкие для предотвращения прорастания в них ткани.

3. Способ по п.1, в котором используют пористый материал, имеющий, по меньшей мере, на определенной поверхности поры, размером превышающие размер фибробластов.

4. Способ по п.2 или 3, в котором упомянутая определенная поверхность расположена вблизи поврежденной ткани спинного мозга.

5. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, размер пор которого достаточно крупный, чтобы способствовать формированию грануляционной ткани в других тканях пространства, окружающего поврежденный спинной мозг.

6. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый коллагеновый материал с открытыми порами.

7. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, встраивающийся в биологические среды.

8. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый электроспряденный материал.

9. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют литой пористый материал.

10. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, полученный с применением технологии печати.

11. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, содержащий полигликоль и/или полимолочную кислоту.

12. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал из полидиолцитрата.

13. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, содержащий полидиолцитрат и коллаген.

14. Способ по любому из пп.1-3, в котором в качестве пористого материала используют по меньшей мере один из материалов, включающих пену, пену из поливинилового спирта, полимерную пену с открытыми порами.

15. Способ по любому из пп.1-3, в котором в качестве пористого материала используют по меньшей мере один из материалов, включающих пористый лист и гибкую листовую сетку.

16. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал из полиэтилена и/или полиэстера.

17. Способ по любому из пп.1-3, в котором используют пористый материал, включающий эластин, гиалуроновую кислоту, альгинаты или их сочетание.

18. Способ по п.1, в котором обеспечивают поддержание субатмосферного давления в поврежденной ткани спинного мозга в течение времени, достаточного для уменьшения отека спинного мозга.

19. Способ по п.1, в котором обеспечивают поддержание субатмосферного давления на уровне примерно на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного.

20. Способ по п.1, в котором обеспечивают поддержание субатмосферного

давления на уровне по меньшей мере примерно на 25 мм рт.ст. ниже атмосферного.

21. Способ по п.1, в котором обеспечивают поддержание в поврежденной ткани спинного мозга субатмосферного давления на уровне примерно от 25 до 75 мм рт.ст. ниже атмосферного.

5 22. Способ по п.1, в котором размещение пористого материала по месту вблизи поврежденной ткани предусматривает размещение над областью повреждения спинного мозга покрытия и уплотнение этого покрытия к ткани, расположенной вблизи поврежденной ткани спинного мозга, для поддержания в ней субатмосферного
10 давления.

23. Способ по п.22, в котором покрытие имеет отверстие отсоса для получения субатмосферного давления из вакуумной системы и на шаге функционального соединения вакуумной системы с пористым материалом подключают вакуумную систему к этому отверстию отсоса.

15 24. Способ по п.22, в котором на шаге уплотнения покрытия к ткани осуществляют его герметичное приклеивание к ткани, окружающей поврежденную ткань спинного мозга.

25. Способ по п.22, в котором на шаге размещения покрытия накладывают на поврежденную ткань спинного мозга самоклеящийся лист, а на шаге уплотнения
20 покрытия герметично приклеивают гибкий самоклеящийся лист к ткани, окружающей поврежденную ткань спинного мозга, с образованием между этим листом и этой тканью герметичного соединения.

26. Устройство для лечения повреждений ткани спинного мозга, содержащее:
25 пористый материал, встраивающийся в биологические среды, имеющий пористую структуру и позволяющий газам проникать между одной или несколькими порами этого материала и подвергаемой лечению тканью спинного мозга, причем указанный пористый материал имеет, по меньшей мере, на определенной поверхности,
30 расположенной вблизи поврежденной ткани спинного мозга, поры, достаточно мелкие для предотвращения прорастания в них ткани, и

источник разрежения для создания субатмосферного давления, который расположен с возможностью обеспечения газового сообщения с пористым
35 материалом для подвода субатмосферного давления к подвергаемой лечению ткани спинного мозга.

27. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает коллаген с открытыми порами.

40 28. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает полидиолцитрат.

29. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает полидиолцитрат и коллаген.

30. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает эластин, гиалуроновую кислоту, альгинаты или их сочетания.

45 31. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает электроспряденный материал.

32. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает литой материал.

50 33. Устройство по п.26, в котором указанный пористый материал включает материал, подвергнутый технологии печати.

34. Устройство по любому из пп.26-33, в котором указанный пористый материал имеет, по меньшей мере на определенной поверхности, расположенной вблизи

поврежденной ткани спинного мозга, поры, размером превышающие размер фибробластов и клеток спинного мозга.

5 35. Устройство по любому из пп.26-33, в котором указанный пористый материал имеет на внутренней стороне поры, размером превышающие размер фибробластов и

клеток спинного мозга.

36. Устройство по любому из пп.26-33, в котором указанный пористый материал имеет на поверхностях, отличающихся от упомянутой определенной поверхности, поры, размером превышающие размер фибробластов и клеток спинного мозга.

10 37. Устройство по любому из пп.26-33, в котором размер пор указанного пористого материала достаточно крупен, чтобы обеспечить движение через них белков, размером соответствующих молекуле альбумина.

38. Устройство по любому из пп.26-33, в котором указанный пористый материал имеет по меньшей мере одну поверхность, уплотненную для предотвращения

15 распространения через нее субатмосферного давления.

39. Устройство по любому из пп.26-33, в котором указанный пористый материал имеет размер пор достаточно крупный, чтобы способствовать формированию грануляционной ткани на других, помимо указанной определенной, поверхностях

20 пористого материала.

40. Устройство по п.26, в котором источник разрежения включает вакуумный насос.

41. Устройство по любому из пп.26-33, в котором имеется покрытие, приспособленное для закрытия поврежденной ткани спинного мозга для поддержания под покрытием над поврежденной тканью спинного мозга субатмосферного давления.

25 42. Устройство по п.41, в котором указанное покрытие представляет собой гибкий самоклеящийся лист.

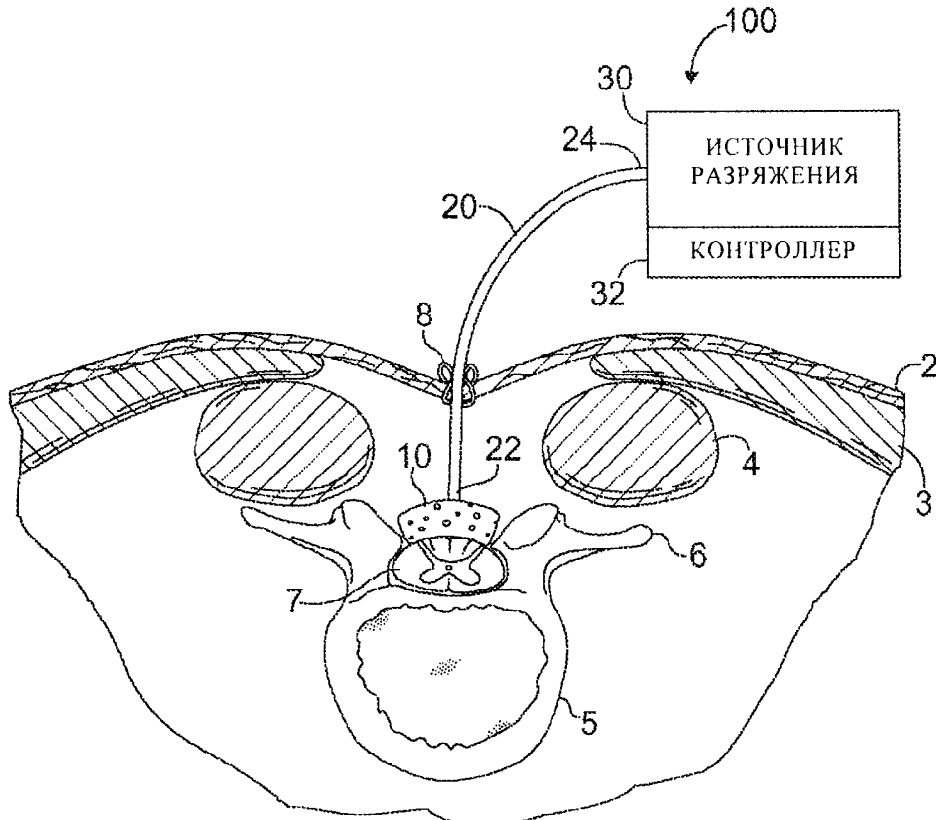
30

35

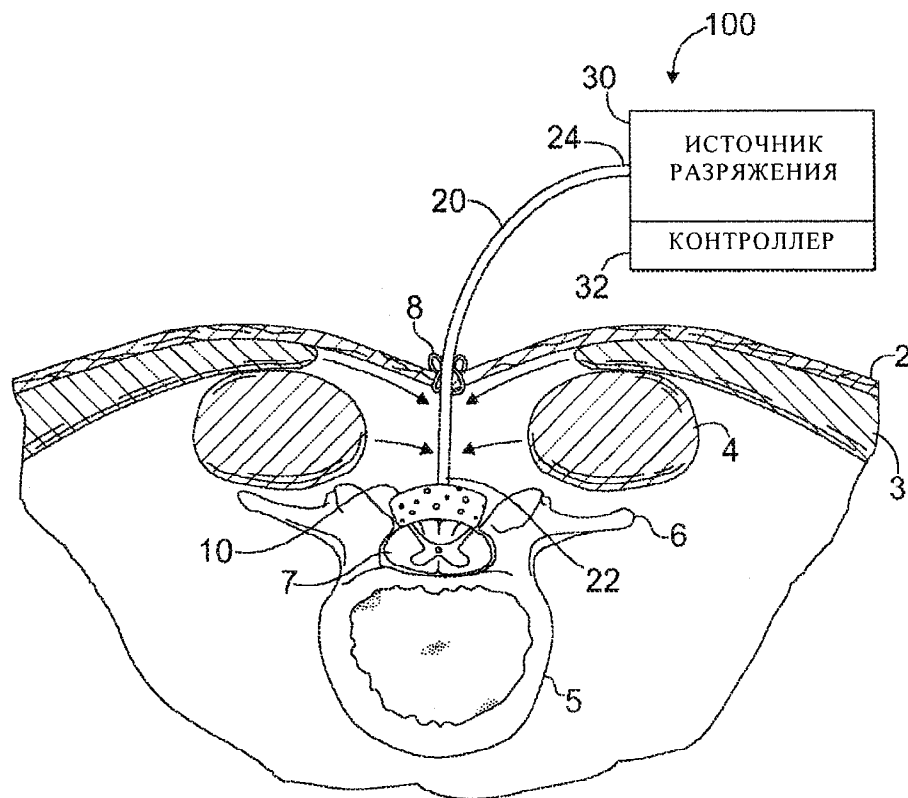
40

45

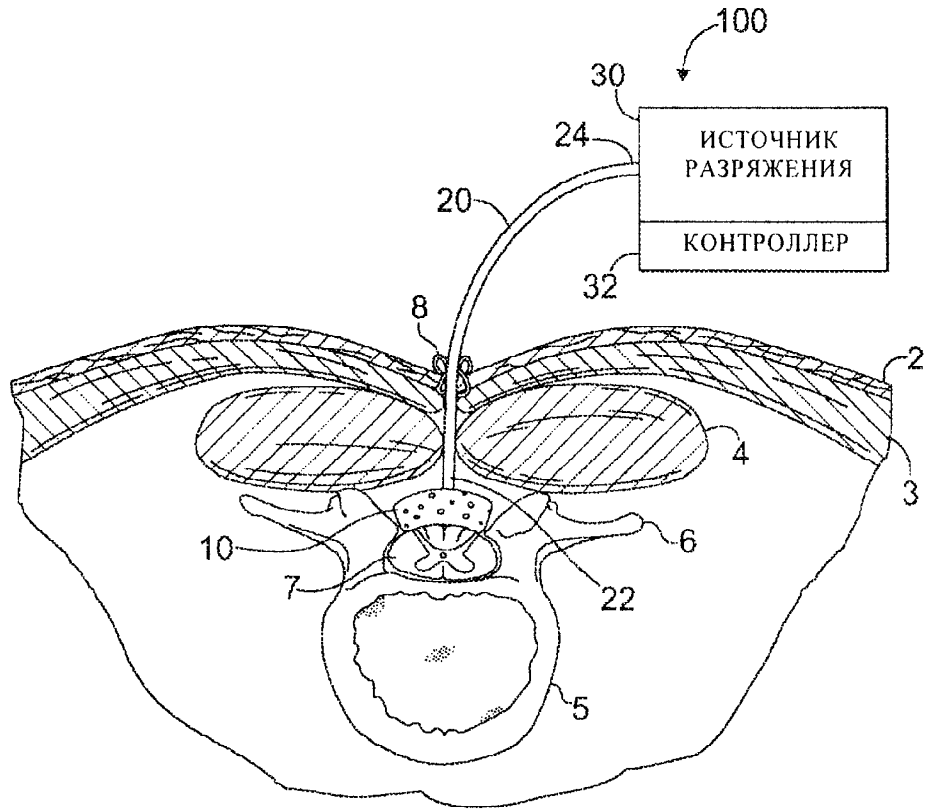
50



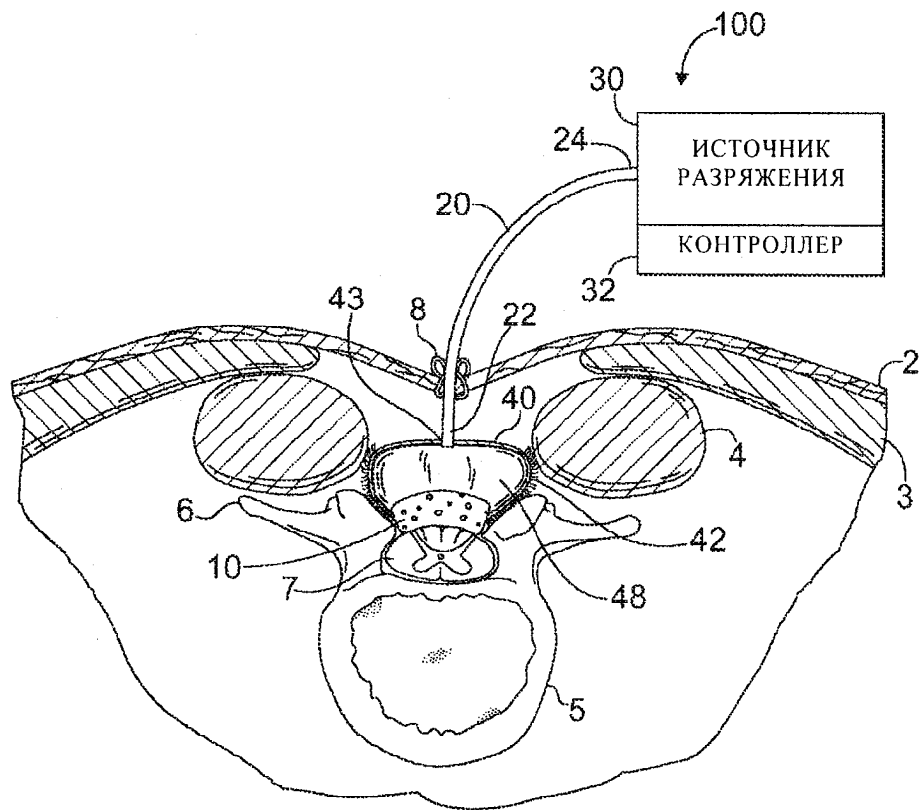
ФИГ. 1



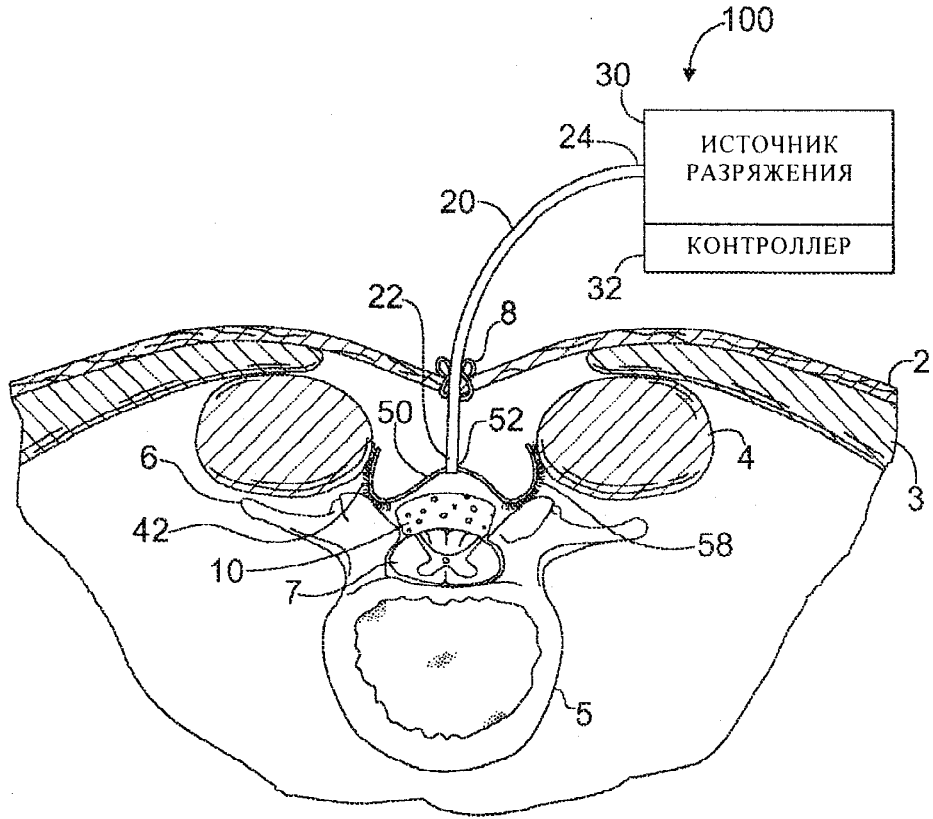
ФИГ. 2



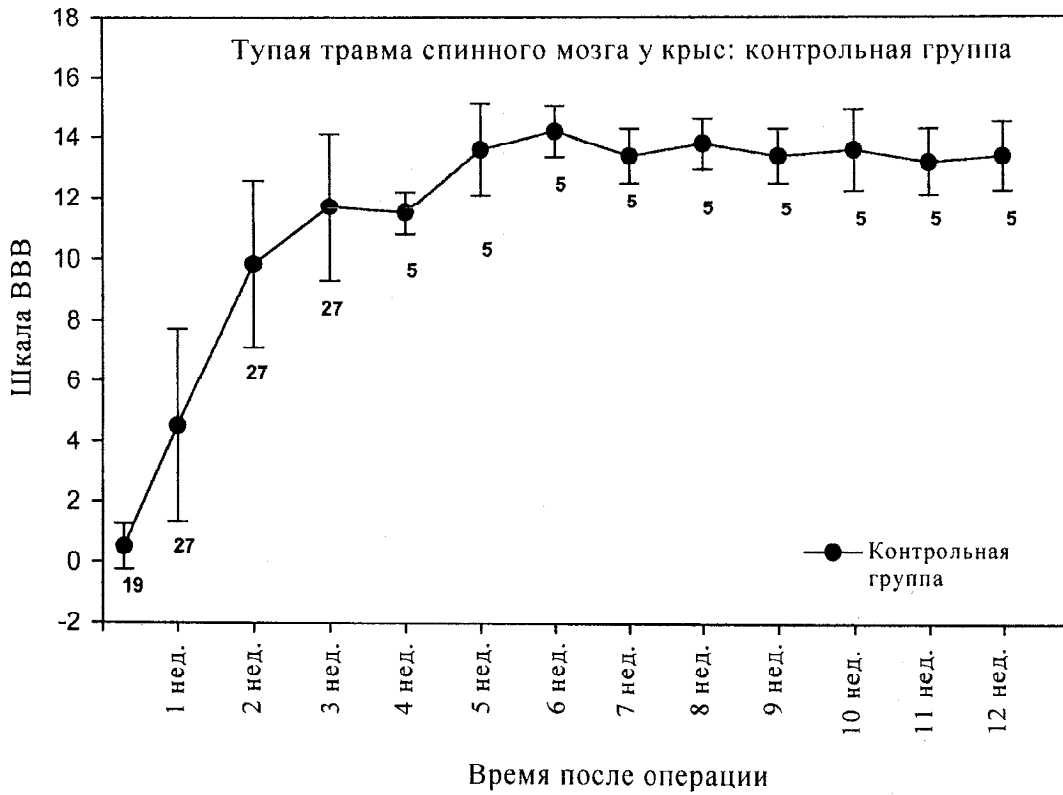
ФИГ. 3



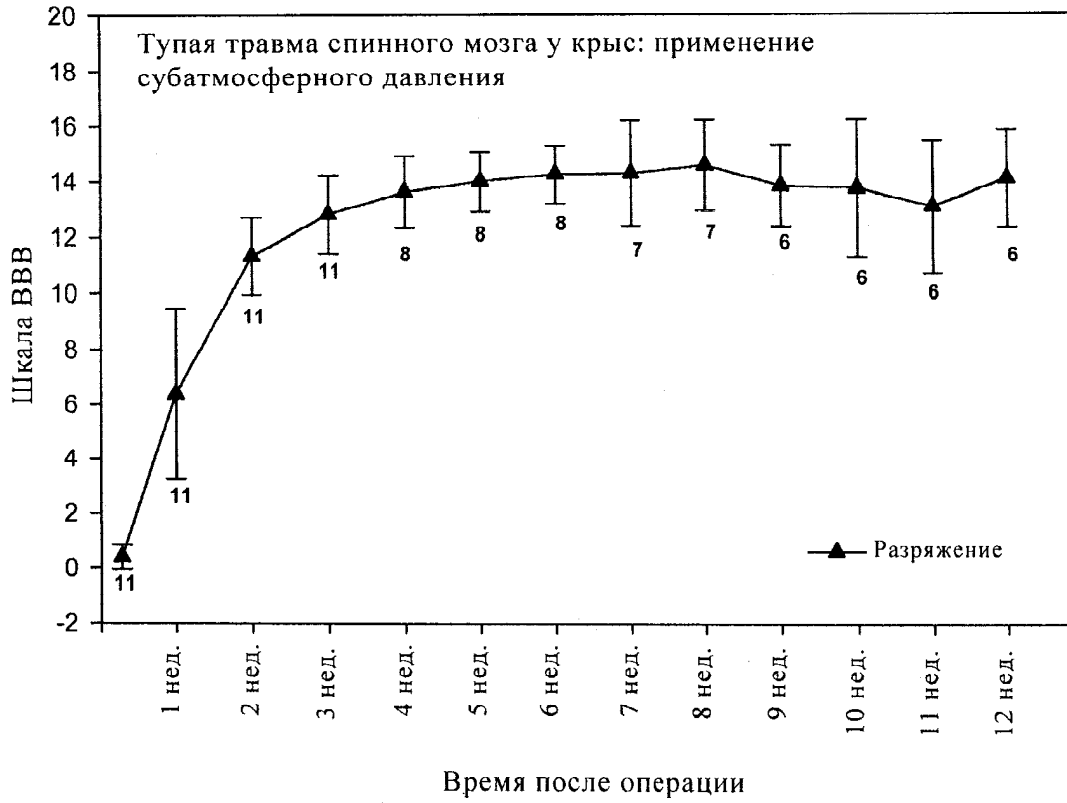
ФИГ. 4



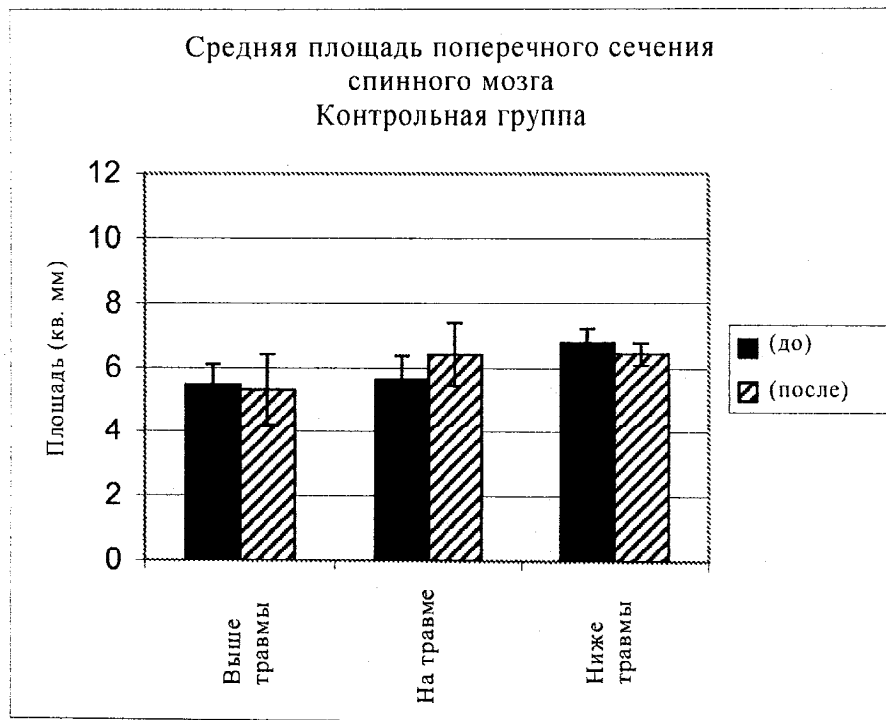
ФИГ. 5



ФИГ. 6



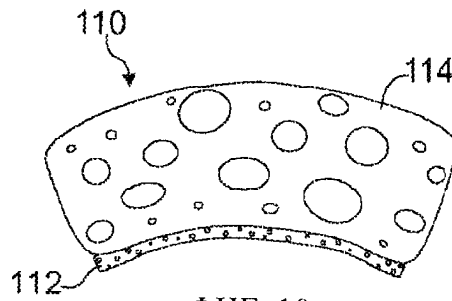
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10