

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 13454

(13) С1

(46) 2010.08.30

(51) МПК (2009)

A 61K 35/16

A 61K 35/44

(54)

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

(21) Номер заявки: а 20081388

(22) 2008.11.04

(43) 2010.06.30

(71) Заявители: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Николаев Владимир Иванович; Надыров Эльдар Аркадьевич; Белецкий Александр Валентинович; Чарнаштан Денис Владимирович; Линкевич Евгений Родионович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ 10230 С1, 2008.

БЕЛЕНЬКИЙ А.Г. Фарматека. - 2003. - № 5. - С. 39-43.

МЕНЬШИКОВА И.В. и др. Терапевтический архив. - 2007. - № 5. - С. 31-35.

RU 2136249 С1, 1999.

RU 2197238 С2, 2003.

(57)

Способ лечения остеоартроза, включающий выполнение с недельным интервалом инъекций в суставную полость сыворотки аутокрови, **отличающийся** тем, что предварительно сыворотку смешивают со стекловидным телом в соотношении (1-2) : 1, причем курс лечения включает 5 инъекций объемом по 6-10 мл.

Изобретение относится к медицине, а именно к клинко-экспериментальной ортопедии и травматологии, и может быть использовано в лечении остеоартрозов крупных суставов различной этиологии.

Известен способ лечения начальных стадий деформирующего артроза, согласно которому в перевязочной, в условиях асептики и антисептики, пунктируют пораженный сустав, через иглу вводят кислород, который облучают лазерным лучом при температуре $t = 31 \pm 0,5$ °С, плотности излучения = 120-150 МВт/см², длине волны излучения $\lambda = 0,63$ мкм, избыточном давлении в зоне облучения $P = 0,05-1,0$ АТИ, в объеме $V = 40-60$ см³ кислорода (до 80 см³ в зависимости от объема сустава), экспозиция 7 минут, количество сеансов 4-5 с интервалом в 2 дня, что вызывает активизацию обменных процессов и замедление развития начинающихся деструктивно-дистрофических изменений в тканях сустава [1].

Способ требует длительных сроков реабилитации и слабо снижает внутрисуставные боли при разработке движений сустава, его обезболивающий эффект достигается не сразу, а спустя 4-6 недель после начала введения кислорода.

Известен способ лечения начальных стадий деформирующего артроза, согласно которому через пункционную иглу в область сустава вводят газовую смесь из кислорода и азота объемом 120-180 см³ в зависимости от величины суставной полости. Общее

количество процедур равно 6, а повторение процедур осуществляют через каждые двое суток при требуемом соотношении частей смеси [2].

Недостатком известного способа является малая плотность активных молекул кислорода во вводимой газообразной смеси, что увеличивает сроки проводимого лечения и снижает эффективность проводимого лечения.

Наиболее близким является способ лечения деформирующего остеоартроза, согласно которому выполняют инъекцию в суставную полость лекарственного средства в виде сыворотки крови пациента, при этом с интервалом в 7-10 суток делают три инъекции, и объемом первой составляет 2-6 мл, а объем каждой последующей увеличивают на 2-4 мл [3].

Однако известно, что составляющим компонентом синовиальной жидкости является гиалуроновая кислота, которая отсутствует в сыворотке и не позволяет проявить структурно-модифицирующее действие на хрящевую ткань. Отсутствие гиалуроновой кислоты качественно снижает трибологические характеристики синовиальной жидкости, что затрудняет скольжение в патологически измененном суставе.

Задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, заключается в разработке способа лечения остеоартроза (ОА), позволяющего замедлить дегенеративно-дистрофические процессы в измененном хряще и улучшить трибологические характеристики суставной среды.

Задача решается за счет того, что в способе лечения остеоартроза, включающем выполнение с недельным интервалом инъекций в суставную полость сыворотки аутокрови, предварительно сыворотку смешивают со стекловидным телом в соотношении (1-2):1, причем курс лечения включает 5 инъекций объемом по 6-10 мл.

Изучение локального биологического воздействия смеси стекловидного тела и сыворотки крови крыс проведено на модели ОА, описанной ниже. Все лабораторные животные были разделены на 10 серий, по 6 крыс в каждой. Экспериментально был смоделирован ОА у лабораторных животных (крыс) [4], животным выполнили медиальную артротомию коленного сустава, острием иглы нанесли царапину на всю толщину хряща медиального мыщелка бедренной кости, одновременно пересекли крестовидные и медиальную связки. Операционную рану ушили послойно наглухо. Забой животных проводился на 7, 14, 21 и 30 сутки (по шесть в каждой группе). Были изучены тотальные гистологические препараты и после обзорной микроскопии было выполнено микроморфометрическое исследование, при котором оценивали следующие показатели: размер суставной полости, толщина суставного хряща, слоев компактной и губчатой кости.

Комплексное патоморфологическое исследование экспериментального ОА, результаты статистической обработки полученных данных позволили констатировать три основных этапа развития ОА: неоангиогенез (с 1 по 7 сутки), фибропластические изменения с формированием ложной суставной полости (с 14 по 21 сутки) и деформация сустава с зарращением ложной суставной полости к 30-м суткам эксперимента.

В результате были определены оптимальные сроки локальной терапии экспериментального ОА на 14-21 сутки, т.к. на данном этапе имеются морфологические признаки ОА с наличием суставной щели.

Интраартикулярные инъекции в объеме 0,1 мл начинали с 14 дня после проведения артротомии и моделирования ОА, выполнили 5 инъекций с недельным интервалом, в качестве контроля, инъекции выполняли в интактный коленный сустав смежной задней конечности. Использовали: сыворотку крови крыс и комбинации сыворотка + стекловидное тело, сыворотка + алфлутоп. В двух сериях животные выведены из опыта через 24 дня после артротомии, а в остальных - через 42 дня. Гистологические препараты коленных суставов крыс готовили и исследовали аналогичным образом, как и при моделировании экспериментального ОА.

Оценку смазочной способности исследуемых составов проводили с использованием хорошо зарекомендовавшего себя в экспериментальной работе трибометра маятникового

ВУ 13454 С1 2010.08.30

типа. Пара трения трибометра состояла из опоры, выполненной из сертифицированного для ортопедии сверхвысокомолекулярного полиэтилена, и индентора из стали марки 12Х18Н9. Испытание проводили при массе маятника $m = 2,0$ кг и скорости скольжения $v = 1,0$ м/с. Для моделирования биофизического поля естественного сустава в зоне трения исследуемой пары создавали магнитное поле, генерируемое соленоидом, установленным в опоре маятникового трибометра [5, 6, 7].

В таблице приведены результаты трибологических исследований смазочных составов заменителя синовиальной жидкости, компонентами которого являются сыворотка крови и стекловидное тело.

Результаты трибологических исследований

| Состав смазочной среды, мас. % | | Коэффициент трения, f_0 |
|--------------------------------|-------------------|---------------------------|
| сыворотка крови | стекловидное тело | |
| 100 | - | 0,067 |
| - | 100 | 0,065 |
| 75 | 25 | 0,063 |
| 50 | 50 | 0,054 |
| 25 | 75 | 0,060 |

Примечание. В таблице приведены средние значения коэффициента трения измерений.

Сравнительный анализ данных таблицы показывает, что наименьший коэффициент трения демонстрирует композиция с соотношением структурных составляющих (1-2) : 1.

Более детальная проверка полученных результатов была проведена на паре трения хрящ-хрящ, представляющей собой плечевой сустав поросенка. Трибологические испытания были проведены в среднем через 3 часа после убоя животного при нагрузке 4 кг, что соответствовало одной четверти веса поросенка и может быть сравнимо с физиологическими нагрузками на суставы нижних конечностей у человека.

На фиг. 1 представлена кинетика коэффициента трения, на фиг. 2 изображена зависимость коэффициента трения от концентрации компонентов.

Уменьшение значения коэффициента трения можно объяснить эффектом суммарного воздействия нескольких факторов: присутствием в составе смазочной композиции ауто-сыворотки, которая является источником жидкокристаллических компонентов [8], и достижением оптимальной с позиции трибологии вязкости экспериментального состава [7]. Стекловидное тело выступает в качестве необходимой для повышения вязкости добавки к электролитной основе сыворотки и способствует формированию системы [9], обеспечивающей амортизационный эффект за счет образования пространственной молекулярной структуры комплексов гиалуроновой кислоты и протеинов, образующих трехмерные сетки с консистенцией геля.

Более выраженный структурно-модифицирующий эффект комбинации "сыворотка + стекловидное тело" объясняется наличием в ауто-сыворотке иммуноглобулинов, факторов роста и ряда других биологически активных веществ, их комплексное воздействие на ткани сустава, вероятно, подавляет образование интерлейкина-1, при этом происходит активация синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, а также ингибция апоптоза хондроцитов, и как следствие, активация анаболических процессов в хряще.

В клинических условиях предлагаемый способ лечения ОА был использован у 78 больных-добровольцев с дегенеративно-дистрофическими изменениями коленных суставов 1-5 рентгенологических стадий по А. Larsen. По суммарному индексу Лекена (ИЛ) пациенты были разделены следующим образом:

- 1 группа - слабая тяжесть гонартроза (1-4 балла) - 11 человек;
- 2 группа - средняя (5-7 баллов) - 8 человек;
- 3 группа - выраженная (8-10 баллов) - 13 человек;

ВУ 13454 С1 2010.08.30

4 группа - значительная (11-12 баллов) - 14 человек;

5 группа - резко выраженная (более 12 баллов) - 32 человека.

В результате проведенного лечения в соответствии с предлагаемым способом у девяти пациентов 1 группы ИЛ стал равен 0, а у двух - 1; у пяти пациентов 2 группы ИЛ стал равен 1-2, а у трех - 4. Все больные с выраженной тяжестью гонартроза после проведенного лечения были отнесены к первой группе. Три пациента 4 группы после лечения были отнесены к первой, а 11 - ко второй. Девять пациентов 5 группы после лечения эффекта не отметили, восемнадцать были отнесены к слабой степени тяжести гонартроза, а пять - к средней.

Клинические примеры.

Больной Р-ов, 56 лет, ИЛ = 7; с недельным интервалом больному выполнено 5 инъекций в коленный сустав средства, состоящего из 4 мл аутосыворотки крови и 2 мл стекловидного тела, через месяц после лечения ИЛ = 1, и этот результат был стабилен в течение последующих пяти месяцев.

Больной П-ин, 48 лет, ИЛ = 12; интраартикулярно выполнено 5 инъекций смеси из 5 мл аутосыворотки крови и 5 мл стекловидного тела, через месяц после лечения ИЛ = 5, а через 5 месяцев ИЛ = 7.

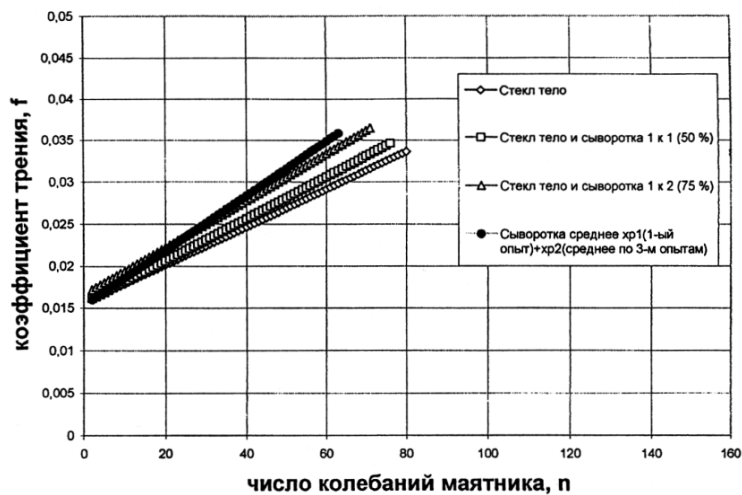
При использовании предложенного способа лечения остеоартроза достигаются стойкий патогенетический эффект и компенсация патологического процесса.

Предлагаемый способ нормализует клеточный метаболизм, тормозит прогрессирование ОА, улучшает качество жизни больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов, не сложен в исполнении, малотравматичен, снижает опасность инфекционных осложнений, имеет важное социальное значение в продлении трудоспособности больных и может быть рекомендован к применению в травматолого-ортопедических клиниках и амбулаторных условиях.

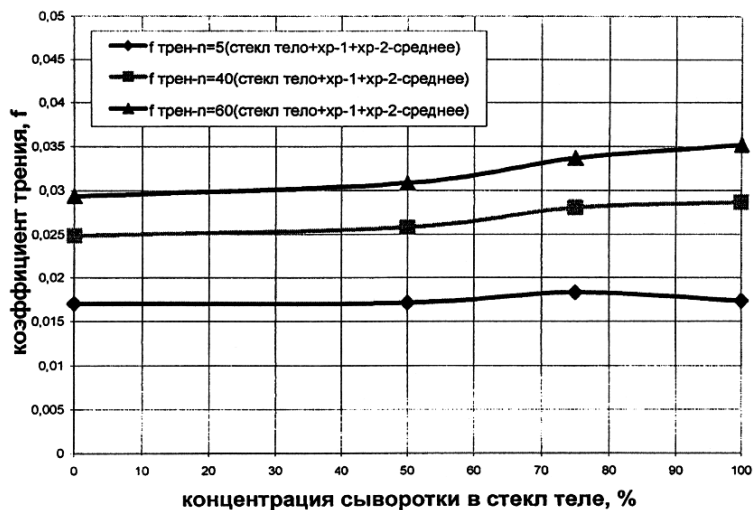
Использование предлагаемого способа позволит решить задачу разработки импортозамещающей медицинской технологии локальной терапии остеоартроза заменителями синовиальной жидкости на основе сыворотки крови и модификаторов структуры хрящевой ткани.

Источники информации:

1. Патент RU 2239468 С2, МПК⁷ А 61N 5/067, А 61В 17/56, 2004.
2. Патент RU 2033762 С2, МПК⁶ А 61В 17/56, 1995.
3. Патент ВУ 10230 С1, МПК А 61К 35/16, 2007.
4. Николаев В.И. Патоморфологическая характеристика экспериментального остеоартроза / Николаев В.И., Голубев О.А. // Проблемы здоровья и экологии. - 2007. - № 2 (12). - С. 110-114.
5. Белоенко Е.Д. Оптимизация ортопедо-хирургического лечения ревматоидного артрита на основе методов биофизического управления антифрикционными свойствами синовиальной среды суставов: автореф.... дис. д-ра мед. наук: 14.00.22 / Белоенко Е.Д.; Киев, науч.-исслед. ин-т тр. и ортоп. - Киев, 1992. - С. 40.
6. Патент РБ 9146, МПК А61К 35/16.
7. Купчинов Б.И., Ермаков С.Ф., Белоенко Е.Д. Биотрибология синовиальных суставов. - Минск: Веды, 1997. - 272.
8. Павлова В.Н. Синовиальная среда сустава. - М.: Медицина, 1980. - 296 с.
9. Chikama, H. The role of the protein and the hyaluronic acid in the synovial fluid joint lubrication / H. Chikama // J. Jpn. Orthop. ASS. - 1985. - Vol. 59. - No 5. - P. 707-715.



Фиг. 1



Фиг. 2