

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043648**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.08**

(21) Номер заявки  
**202290383**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.01.21**

(51) Int. Cl. **A61M 1/34 (2006.01)**  
**A61K 35/16 (2015.01)**  
**A61P 15/06 (2006.01)**

---

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ГИПОПРОТЕИНЕМИЕЙ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ**

---

(43) **2023.05.25**

(96) **2022000005 (RU) 2022.01.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ "САНКТ-  
ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ МИНЗДРАВА  
РОССИИ) (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Ветров Владимир Васильевич,  
Иванов Дмитрий Олегович, Резник  
Виталий Анатольевич, Романова  
Лариса Андреевна, Курдынко  
Людмила Витальевна (RU)**

(56) ВЕТРОВ В.В. и др. 10-летний опыт работы кабинета эфферентной терапии в акушерском стационаре. МАТЕРИАЛЫ IV СЪЕЗДА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РОССИИ, Москва, Центр международной торговли, 30 сентября - 2 октября 2008 г., Москва: МЕДИ Экспо, 2008, с. 618 с. 39-40, весь документ

ВЕТРОВ В.В. Эфферентная терапия у беременных и родильниц с гестозом. ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ, 2009, № 4(27), с. 10-13, с. 10, левая колонка, абзац 1-е. 11, правая колонка, абзац 7

ВЕТРОВ В.В. и др. Экстракорпоральная фармакотерапия и аутоплазмодонорство при безаппаратном мембранном плазмаферезе у беременных с хронической плацентарной недостаточностью. ПЕДИАТР, 2017, том 8, № S1, M88 раздел "Материалы и методы"

RU-C2-2448716

MAJIDI, Mohammad Reza Seyyed et al. Plasmapheresis in Acute Fatty Liver of Pregnancy An Effective Treatment. CASE REPORTS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2013, Vol. 2013, Article ID 615975, 5 pages abstract, подразделы "2.2.The Second Case", "2.3. The Third Case", раздел "Discussion" с. 4, правая колонка, раздел "Conclusion" doi: 10.1155/2013/615975

KHAMIS Faryal et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES, 2020 Oct, Vol. 99 p. 214-218, abstract doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.064

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству, перинатологии и трансфузиологии, и может применяться в лечении беременных с печеночной недостаточностью и гипопропротеинемией при постковидном синдроме. В способе лечения беременных с нарушением функции печени и гипопропротеинемией, производят мембранный плазмаферез с плазмосорбцией, при рикошетных реакциях производят гемосорбцию, плазмаферез производят в объеме 15-20% объема циркулирующей плазмы и возвращают в организм весь объем очищенной плазмы, через 2-3 суток процедуры малообъемного мембранного плазмафереза и плазмосорбции повторяют, но с возвратом половины очищенной аутоплазмы в сосудистое русло, с заготовкой другой ее половины на запас. Заявляемый способ лечения беременных с постковидным синдромом при печеночной недостаточности и гипопропротеинемии позволяет пролонгировать беременность до срока доношенной беременности с успешным для матери и плода ее окончанием и с восстановлением функции печени у женщины к 7 суткам после родов. Заявляемый способ является простым, безопасным, доступным каждому родовспомогательному учреждению, выполняется с помощью дешевого отечественного оборудования и расходных материалов.

**B1****043648****043648 B1**

Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству, перинатологии и трансфузиологии, и может применяться в лечении беременных с печеночной недостаточностью и гипопроотеинемией при постковидном синдроме.

Тяжелые формы вирусной инфекции COVID-19 нередко сопровождаются гибелью беременных, родильниц и их потомства от полиорганной недостаточности. На стадии выхода из болезни в системе мать-плацента-плод опасности для матери и плода сохраняются длительно, так как присутствуют проявления тяжелой интоксикации, гиперкоагуляции при стойких нарушениях функции печени [Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока//Акуш. и гинекол. - 2021;2; 48-54].

На фоне недостаточно эффективных медикаментозных средств для купирования печеночной недостаточности у беременных и родильниц при холестатическом гепатозе (внутрипеченочном холестазае) в качестве аналога применяется среднеобъемный плазмаферез (ПА) с эксфузией 20-50% плазмы от объема циркулирующей плазмы - ОЦП) [Жесткова Н.В. Эфферентная терапия холестатического гепатоза беременных: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - СПб., 2007. - 24 с].

Недостатки этого аналога:

1) на курс лечения требуется 4-5 таких процедур ПА, и поэтому основным противопоказанием для их использования является исходная гипопроотеинемия у пациенток с уровнем общего белка крови менее 60 г/л;

2) для профилактики ятрогенных "потерь белка" требуется обязательное введение пациенткам плазмозаменителей в виде 1 дозы донорской свежезамороженной плазмы (СЗП, 250 мл) или 5% раствора альбумина в сочетании с физиологическим раствором натрия хлорида в общей дозе на 20-30% объема превышающем объем плазмоексфузии;

3) в клинике не всегда имеются запасы донорской СЗП и раствора альбумина; при введении донорской СЗП есть опасность инфицирования пациенток, а на введение альбумина возможны реакции в виде повышения температуры тела, боли в поясничной области, тошноты, рвоты, гиперсаливации, артериальной гипотензии, тахикардии, крапивницы и даже анафилактического шока.

Ближайшим к заявляемому является способ плазмосорбции и гемосорбции для лечения беременных и родильниц реанимационного профиля, в том числе для пациенток с тяжелым поздним токсикозом, при сочетании последнего с внутрипеченочным холестазаем [В.В. Ветров. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. - Санкт-Петербург, 2008.-164 с.].

При этом на первом этапе использования способа применяют мембранный среднеобъемный плазмаферез (МПА) (эксфузия и очистка на гемосорбенте 20-50% плазмы от ОЦП), или, в особо тяжелых случаях, - высокообъемный (эксфузия и очистка на гемосорбенте 50-70% плазмы от ОЦП). Количество возвращаемой пациентке в ходе процедуры МПА очищенной аутоплазмы зависит от уровня исходного общего белка крови в плазме крови: при гипопроотеинемии (50-60 г/л) возвращают всю обработанную плазму; при уровне 60 г/л и выше часть аутоплазмы (250 мл) замораживают на запас и используют для возмещения потерь белка при последующих процедурах ПА, гемосорбции (часть белка при этой процедуре "терется" на сорбенте), в родах для возмещения кровопотери.

Недостатком способа, выбранного в качестве прототипа, является то, что большие объемы плазмоексфузий при процедурах плазмосорбции у беременных и родильниц с длительно текущими тяжелыми воспалительными осложнениями при исходной гипопроотеинемии являются опасными. Забор крови, плазмы в экстракорпоральный контур всегда сопровождается компенсаторным перемещением белок-токсин-содержащей жидкости интерстиция (до 90% токсинов в организме находится именно там) в сосудистое русло. При этом у больных возникают условия для опасных "рикошетных реакций" в виде усиления токсемии, защитной воспалительной реакции, снижения коагуляционных свойств крови при нарушениях гемодинамики и напряжении функции органов, отвечающих за детоксикацию организма (легкие, печень, почки, система крови, иммунитета и пр.).

Таким образом, большеобъемность процедур детоксикации является важным недостатком прототипа на высоте COVID-19 и потому у беременных не рекомендуется.

Задачей настоящего изобретения является максимальное пролонгирование беременности у женщин с постковидным синдромом и печеночной недостаточностью при гипопроотеинемии с сохранением жизни и здоровья матери и плода.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе лечения беременных с нарушением функции печени и гипопроотеинемией, производят мембранный плазмаферез с плазмосорбцией, при ricochetных реакциях производят гемосорбцию, плазмаферез производят в объеме 15-20% объема циркулирующей плазмы и возвращают в организм весь объем очищенной плазмы, через 2-3 суток процедуры малообъемного мембранного плазмафереза и плазмосорбции повторяют, но с возвратом половины очищенной аутоплазмы в сосудистое русло, с заготовкой другой ее половины на запас.

Производство плазмафереза в объеме 15-20% ОЦП снижает количество и тяжесть ricochetных реакций и декомпенсацию функции жизненно-важных органов. Это предотвращает необходимость прерывания беременности, заболеваемость, недоношенность, инвалидизацию и смерть плода, а также заболе-

ваемость, инвалидизацию и смерть матери.

Возвращение в кровяной поток всего объема очищенной плазмы позволяет отказаться от применения небезопасных донорской СЗП и альбумина.

Повторение через 2-3 суток процедуры малообъемного мембранного плазмафереза и плазмасорбции с возвратом половины очищенной аутоплазмы в сосудистое русло позволяет дренировать интерстициальное пространство от токсичных метаболитов, благодаря чему достигается максимальная очистка системы мать-плацента-плод от токсичных патогенов.

Т.о. заявляемые приемы позволяют довести беременность у женщин с постковидным синдромом и печеночной недостаточностью при гипопроотеинемии до срока естественного родоразрешения с сохранением жизни и здоровья матери и плода.

Способ осуществляется следующим образом. При наличии у беременной с постковидным синдромом проявлений печеночной недостаточности и гипопроотеинемии рано проводится малообъемный мембранный плазмаферез (МПА; эксфузия 15-20% плазмы от ОЦП - 400-600 мл) с включением в магистраль отвода эксфузированной плазмы гемосорбента ВНИИГУ-1 емкостью 100 мл, со сбором очищенной на сорбенте плазмы в контейнера "Гемакон" и возвратом всей ее в ходе первой процедуры в сосудистое русло пациентки.

Через 2-3 суток процедуры малообъемного МПА и плазмасорбции повторяются, но с возвратом половины очищенной АП в сосудистое русло пациентки, с заморозкой при минус 30° по Цельсию другой ее половины на запас.

На основной курс лечения назначается 4 подобных процедуры малообъемного МПА и плазмасорбции с возвратом очищенной аутоплазмы и созданием ее запаса. После окончания основного курса лечения отмечается хороший клинический эффект с улучшением печеночных анализов, возрастанием уровня общего белка крови до нормальных значений. При необходимости пролонгирования беременности последующие процедуры детоксикации проводятся 1 раз в 7-10-15 дней до срока доношенного плода.

При появлении "рикошетных реакций" в виде ухудшения печеночных анализов и усиления защитного воспалительного ответа организма (механизм их развития описан выше) пациентке вместо МПА и плазмасорбции проводится операция гемосорбции в объеме 0,7-1,0 объема циркулирующей крови (ОЦК) с возрастом 1 дозы (250 мл) запасенной аутоплазмы.

Так как "рикошетная реакция" может возникнуть и в результате родового стресса (кровопотеря в родах - это сеанс "эфферентной терапии"), в этих случаях на 3-4 сутки после родов проводится ГС в объеме 0,7-1,0 ОЦК с возвратом 1 дозы запасенной аутоплазмы.

Пример. Пациентка Е.В., 38 л., поступила в СПбГПМУ 13.11.2021 г. В анамнезе 1 медаборт, самопроизвольный выкидыш, длительно лечилась от бесплодия. Данная беременность наступила спонтанно, но за месяц до ее наступления перенесла COVID-19 средней тяжести. Две недели отмечала температуру тела до 39°, ознобы, выявлено 15% поражения легочной ткани, лечилась месяц по протоколу.

С наступлением беременности постоянно лечилась амбулаторно и в 3 стационарах по поводу раннего токсикоза, угрозы прерывания беременности, внутрипеченочного холестаза, анемии легкой степени, кольпита, истмико-цервикальной недостаточности с наложением кругового шва на шейку матки. С 11 недель отмечалось постоянное повышение в плазме крови уровней печеночных ферментов (АЛТ - до 253 ЕД/л, АСТ до 124 ЕД/л) при постоянно повышенных показателях СОЭ (73-82 мм/час), фибриногена (до 7,5-9 г/л), С-реактивного белка (до 20-40 нг/л).

После наложения кругового шва на шейку матки в 24 недели критически повысились уровни АЛТ (до 540 ЕД/л) и АСТ (до 328 ЕД/л) в плазме крови без "печеночных" жалоб. В 27, 28 и 30 недель беременности получила 3 сеанса среднеобъемного ПА (в другом учреждении) с пламовозмещением раствором натрия хлорида. Предлагалось досрочное прерывание беременности, но пациентка отказывалась, с 33 недель у нее появились тупые периодические боли в правом подреберье, изжога, снижение уровня общего белка крови до 54-56 г/л. Переведена в 35 недель беременности в перинатальный центр для подготовки к родам и родоразрешению. К моменту перевода получила курсами 26 лекарств (клексан, эниксум, хофитол, утрожестан, курантил, гептрал, урсофальк и др.). За беременность похудела на 6 кг.

Проведена терапия заявляемым способом, до родов выполнено 3 малообъемных МПА с плазмасорбцией и 1 гемосорбция в объеме 0,7 ОЦК с возвратом при всех процедурах очищенной на сорбенте плазмы - без осложнений. Состояние пациентки улучшилось, купированы тупые боли в правом подреберье и изжога, увеличился диурез, улучшились анализы крови, общий белок крови возрос до 67 г/л. Беременность пролонгировали на 15 дней, женщина была подготовлена к родам, родоразрешению. Через день после снятия шва с шейки матки спонтанно развилась родовая деятельность, 28 ноября в 37 недель и 1 день родила через естественные пути живого мальчика с массой тела 2900 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

После родов пациентка жалоб не предъявляла, но на 2 сутки в анализах крови было отмечено возрастание АЛТ (320), АСТ (145), СОЭ (84), ЛИИ (1,7). Уровни гемоглобина, амилазы, билирубина крови были в пределах нормы, тромбоциты - 343 тыс., общий белок - 66 г/л. Ухудшение анализов печени и воспалительный ответ организма (показатели СОЭ и ЛИИ) было расценено как защитная реакция в ответ

на возрастание токсемии в результате родового стресса, кровопотери и травмы промежности. Для стабилизации функции печени, купирования воспалительной реакции организма на 3 сутки после родов была выполнена еще одна операция гемосорбции в объеме 0,7 ОЦК с последующим улучшением анализов и выпиской домой на 7 сутки после родов в удовлетворительном состоянии с здоровым ребенком, получающим смешанное вскармливание. В анализе крови матери - АЛТ - 39 Ед/л, АСТ - 28 Ед/л, ЛИИ - 0,7 усл. ед., общий белок крови - 66 г/л, фибриноген - 5,2 г/л. У новорожденного анализы также в норме.

Заявляемый способ лечения беременных с постковидным синдромом при печеночной недостаточности и гипопроотеинемии позволяет купировать клинические проявления нарастающей печеночной недостаточности, предотвратить развитие полиорганных нарушений и досрочное прерывание беременности. Он позволяет пролонгировать беременность до естественного срока родов при успешном для матери и плода ее окончании, сохранением лактации и с восстановлением функции печени у женщины к 7-м суткам после родов.

Заявляемый способ отличают малообъемность процедур детоксикации, использование для возмещения потерь белка только очищенной аутоплазмы. При высокой эффективности имеет место исключение риска развития клиники тяжелых "рикошетных реакций" и полиорганных нарушений, а также осложнений, связанных с применением множества небезопасных лекарств, донорской СЗП и альбумина.

Заявляемый способ является простым, безопасным, доступным каждому родовспомогательному учреждению, выполняется с помощью дешевого отечественного оборудования и расходных материалов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения беременных с печеночной недостаточностью и гипопроотеинемией при постковидном синдроме, заключающийся в том, что производят мембранный плазмаферез в объеме 15-20% объема циркулирующей плазмы с плазмосорбцией, возвращая в сосудистое русло весь объем очищенной плазмы, через 2-3 суток повторяют процедуры мембранного плазмафереза и плазмосорбции, но с возвратом половины очищенной аутоплазмы в сосудистое русло и с заготовкой другой ее половины на запас, а при появлении рикошетных реакций вместо мембранного плазмафереза и плазмосорбции производят гемосорбцию в объеме 0,7-1,0 объема циркулирующей крови.

