

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391224** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.05

(51) Int. Cl. *A61M 1/38* (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.05.10

(54) **СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО**

(96) **2023000080 (RU) 2023.05.10**

(71) Заявитель:
**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)**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству, перинатологии, трансфузиологии, и может применяться в лечении беременных с резус-сенсibilизацией с целью профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН). В способе профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного женщине проводят курс среднеобъемного мембранного плазмафереза и фотомодификацию крови ультрафиолетовыми лучами, а облученную аутоплазму возвращают в кровоток. Заявляемый способ лечения беременных с резус-сенсibilизацией позволяет пролонгировать беременность до естественного срока родов при уменьшении потребности в переливаниях донорской крови внутриутробному плоду и новорожденному ребенку и при отсутствии перинатальных потерь детей. Заявляемый способ является простым, безопасным, доступным каждому родовспомогательному учреждению, выполняется с помощью дешевого отечественного оборудования и расходных материалов, не требует небезопасных плазмозаменителей.

**202391224
A1**

202391224

A1

Способ профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного

МПК А61М1/02

Изобретение относится к медицине, в частности, к акушерству, перинатологии, трансфузиологии и может применяться в лечении беременных с резус-сенсibilизацией с целью профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБН).

Известен способ лечения резус-сенсibilизации у беременных с использованием лечебного плазмафереза (ПА) и иммуноглобулинотерапии [Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И. и др. Лечение резус-сенсibilизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). – М., 2012. – 25 с.]. На этапах прегравидарной подготовки и при раннем сроке беременности при титре резус-антител выше 1:32 (подклассы IgG1 и IgG3). применяется плазмаферез (ПА) из 3-5 процедур с эксфузией за сеанс 10-30% плазмы от объема циркулирующей плазмы с плазмозамещением гидроксипропилированным крахмалом в соотношении 1,2-1,5:1. После курса ПА женщине вводится человеческий иммуноглобулин (ИГ) «Интрагект» в дозе 50 мг внутривенно через день два раза. Данный курс при прогрессировании беременности может повторяться в случае нарастания титра резус-антител (выше 1:32; подклассы IgG1 и IgG3).

Недостатками этого способа являются:

1/ Применение больших доз гидроксипропилированного крахмала небезопасно, так как, согласно инструкции, беременность является «противопоказанием для применения препарата, и его введение возможно лишь по жизненным показаниям, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода». Имеются многие противопоказания (артериальная гипертензия, хронические болезни сердца, почек, печени, легких, системы свертывания крови) и побочные эффекты (снижение гематокрита, дилуционная гипопропротеинемия, анафилактикоидные реакции и пр.).

2/ Использование человеческого ИГ рекомендуется при инфекциях и иммунодефицитных состояниях, а при резус-сенсibilизации у беременных система иммунитета активирована и организм перегружен иммуноглобулинами подкласса IgG. В аннотациях к препарату рекомендуется применение его в период гестации «с осторожностью». К тому же после введения препарата возможны такие побочные эффекты, как озноб, головная боль и др.

3/ В целом этот способ не гарантирует предотвращения невынашивания беременности и потерь плодов от тяжелой ГБН.

Ближайшим к заявляемому является способ использования у беременных с резус-иммунизацией ПА с одновременной фотомодификацией крови (ФК) ультрафиолетовыми

лучами [Ветров В.В., Иванов Д.О., Воинов В.А., Линде В.А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного при резус-конфликте..-СПб., 2017.-240 с.].

По 4 процедуры проводят на прегравидарном этапе и в начале беременности при титрах 1:32 (подклассы IgG1 и IgG3) и выше. Далее выполняют поддерживающие сеансы ПА и ФК 1 раз в две недели до срока родов, а при повышении титров резус-антител назначают повторный курс из 4 процедур. Плазмозамещение при ПА осуществляется изотоническим раствором натрия хлорида, раствором глюкозы 10% 200 мл в общем объеме на 20% больше, чем объем плазмозамещения. При тяжелых осложнениях беременности (преэклампсия, холестатический гепатоз) в сочетании с резус-сенситизацией и при гипопротеемии (общий белок крови 55-60 г/л) для плазмозамещения применяется и аутоплазма, очищенная с помощью гемосорбентов (операция плазмосорбции).

Недостатки способа, выбранного в качестве прототипа, следующие:

1. Постоянное и длительное использование плазмозамещений при резус сенситизации может сопровождаться развитием у беременных гипопротеемии с необходимостью применения не безопасных донорской свежемороженой плазмы или раствора альбумина.
2. Аутоплазма применяется лишь при тяжелых осложнениях беременности (преэклампсия, гепатоз), но ее получение, замораживание и хранение трудоемки, требуют дорогостоящего оборудования (гемосорбенты, замораживатель и размораживатель плазмы, холодильная камера для хранения).
3. Способ не гарантирует от наступления преждевременных родов и потерь детей из-з тяжелой ГБН.

Задачей настоящего изобретения является максимальное пролонгирование беременности у женщин с резус-сенситизацией до срочных родов при исключении потерь плодов от тяжелой ГБН.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного, женщине проводят курс среднеобъемного мембранного плазмафереза и фотомодификацию крови ультрафиолетовыми лучами, а облученную аутоплазму возвращают в кровотоки.

В предлагаемом способе роль антирезусного ИГ играет частично возвращаемая при каждом МПА облученная аутоплазма с антителами, предотвращающая: а/ усиление активности системы иммунитета и сенситизации организма из-за нейтрализации резус-положительных эритроцитов плода в кровотоке материи; б/ развитие гипопротеемии в результате повторных плазмозамещений при МПА.

Профилактика этих осложнений способствуют максимальному пролонгированию беременности до срочных родов при исключении потерь плодов от тяжелой ГБН.

Способ осуществляют следующим образом. Беременной женщине с резус-сенсibilизацией после 1 скриннинга и подтверждения резус-положительной принадлежности крови у плода проводят МПА и ФК на отечественном оборудовании. Планируемый объем выделяемой плазмы составляет 1% от МТ (при 70 кг – 700 мл, при 100 кг – 1000 мл).

При МПА используется одна кубитальная вена, процедура идет в несколько этапов - забор крови, фильтрация плазмы в плазмофилт্রে и отвод ее в отдельную емкость, возврат форменных элементов крови с плазмозаменителем в сосудистую систему.

Первая порция фотомодифицированной аутоплазмы пациентки в объеме 0,2% от МТ (при 70 кг – 140 мл при 100 кг – 200 мл) собирается в стерильный контейнер «Гемакон», размещенный на электронных весах. Далее процедура МПА продолжается, полученная эксфузированная плазма (0,8% от МТ) утилизируется.

Для плазмозамещения пациентке вводится изотонический раствор натрия хлорида, а в конце процедуры - и аутоплазма, собранная в начале МПА и ФК.

Таким образом, за 1 сеанс удаляется плазма в объеме 0,8% от МТ, а плазмозамещение проводится изотоническим раствором натрия хлорида в объеме 0,8% от МТ и фотомодифицированной аутоплазмой в объеме 0,2% от МТ.

После основного курса далее проводятся отдельные сеансы МПА и ФК с частичным возвратом аутоплазмы 1 раз в две недели до срока родов. Всего за беременность женщина, в зависимости от срока начала лечения, получает 10-12 сеансов МПА с ФК и частичным возвратом аутоплазмы.

Пример. Пациентка А., 38 л. Поступила в перинатальный центр Санкт-Петербургского педиатрического государственного медицинского университета 17 ноября 2022 г. Родов 2, нормальные, дети живы (у 2-го ребенка была ГБН). Далее были потери трех беременностей на ранних сроках, начиная с 3-й беременности находили антитела к резус-фактору 1:128 – 1:512. Настоящая беременность 6-я, рост 165 см, МТ 68 кг. Анализ крови - группа крови В(111) резус-отрицательная, Нб 121 г/л, лейкоцитов 13,7 тыс., СОЭ 19 мм/час, общий белок крови 68 г/л, фибриноген 3,9 г/л. В 18 недель получила курс МПА и ФК из 4 процедур заявляемым способом. Осложнений не было. Затем подобные сеансы получала амбулаторно 1 раз в две недели, всего было проведено 12 процедур (последняя в 37 недель), без осложнений. Титр резус-антител в начале беременности был 1:64, перед лечением - 1:128, перед родами 1:32. Беременность протекала без осложнений. В анализе крови перед родами - общий белок 62 г/л, лейкоцитов - 12,6 тыс., Нб 118 г/л, СОЭ 42 мм/час. Роды самопроизвольные 11.04.23г. в 39 недель. Родилась девочка с О(1) резус-положительной кровью (как у отца), с МТ 3400 гр, ростом 52 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Билирубин общий у плода по 1-6 сутки 40 - 122 - 375 -302 - 192 - 246 ммоль/л соответственно, гемоглобин крови у плода на 1-3-5 сутки - 208 - 202 - 186 г/л соответственно. Получала наружную фототерапию. Кормление – питательная смесь.

Заявляемый способ лечения беременных с резус-сенсibilизацией позволяет пролонгировать беременность до естественного срока родов при уменьшении потребности в переливаниях донорской крови внутриутробному плоду и новорожденному ребенку и при отсутствии перинатальных потерь детей.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ профилактики тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного, заключающийся в том, что женщине проводят курс среднеобъемного мембранного плазмафереза и фотомодификацию крови ультрафиолетовыми лучами, отличающийся тем, что облученную аутоплазму возвращают в кровоток.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391224**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***A61M 1/38 (2006.01)**A61M 1/34 (2006.01)**A61M 1/36 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61M 1/34, 1/36, 1/38, A61B 10/00, A61K 35/14, 35/18, 39/00, 39/395, A61P 7/06

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, EPOQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2770654 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ФГБОУ ВО СПБГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)) 20.04.2022, формула, пример N1	1
Y	ВЕТРОВ В.В. и др. Влияние малообъемного плазмафереза в сочетании с УФО крови у беременных на воспалительные процессы в последе. Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя», Москва, 2010, 403, страница 58	1
A	UA 50071 A (ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ) 15.10.2002, формула	1
A	LAKHWANI S. et al. Kell hemolytic disease of the fetus. Combination treatment with plasmapheresis and intrauterine blood transfusion. Transfusion and Apheresis Science, 2011, 45(1), pp. 9-11	1

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

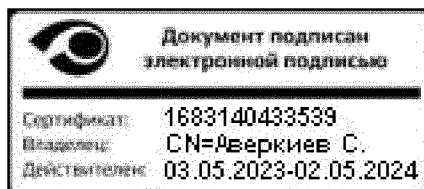
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 14 сентября 2023 (14.09.2023)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев