

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192200** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 35/15* (2015.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.09

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

(96) **2021/EA/0043 (BY) 2021.07.09**

(71) Заявитель:
**ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ "МИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ХИРУРГИИ,
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ГЕМАТОЛОГИИ" (BY)**

(72) Изобретатель:

**Шамрук Владимир Валерьевич,
Коротков Сергей Владимирович,
Сыманович Алла Алесандровна,
Примакова Евгения Алексеевна,
Назарова Екатерина Александровна,
Петровская Екатерина Геннадьевна,
Романова Ирина Александровна,
Дедюля Наталья Ивановна,
Смольникова Виктория
Владимировна, Гриневич Виктория
Юрьевна, Ефимов Денис Юрьевич,
Кривенко Светлана Ивановна,
Щерба Алексей Евгеньевич, Дзядзько
Александр Михайлович, Руммо Олег
Олегович (BY)**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может найти применение при трансплантации донорского органа - печени при развитии у пациента острого почечного повреждения или развитии острой нефротоксичности. Задачей заявляемого изобретения является повышение эффективности (иммуномодулирующий эффект) экстракорпорального фотофереза, улучшение результатов лечения у пациентов после трансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина. Сущность изобретения заключается в следующем: после трансплантации печени пациенту по клиническим показаниям осуществляют иммуносупрессивную терапию введением такролимуса, и если его концентрация в крови не превышает 4 нг/мл, то на 4-е и 8-е сутки после операции внутривенно вводят предварительно обработанную фотосенсибилизатором суспензию лейкоцитов, полученных путем лейкоцитафереза, инкубации длительностью 30 мин и облучения ультрафиолетовым светом диапазона А длиной волны 320-400 нм. После двух введений суспензии дозу такролимуса увеличивают до поддержания в крови пациента концентрации 5-7 нг/мл.

A1

202192200

202192200

A1

Способ лечения пациента при развитии острого почечного повреждения после трансплантации печени

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может найти применение при трансплантации донорского органа – печени при развитии у пациента острого почечного повреждения или развитии острой нефротоксичности.

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени, врожденной атрезией желчных протоков и в ряде случаев с первичным и вторичным опухолевым поражением печени, ранее считавшихся бесперспективными в плане исхода. Сегодня пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет более 80%, а десятилетняя – от 50% до 70%, и в основном обусловлена современной иммуносупрессивной терапией. Но, несмотря на совершенствование схем иммуносупрессии, частота развития острого отторжения трансплантата печени варьирует в пределах 18%-46% в течение первого года после трансплантации печени, и остается ведущей причиной дисфункции трансплантата. Нежелательные явления иммуносупрессивной терапии в отношении нефротоксичности и инфекционных осложнений в ранние сроки после трансплантации печени общеизвестны и являются предметом разнообразных подходов к минимизации вклада стандартных компонентов иммуносупрессии, что соответственно повышает риск развития отторжения и нарушения функции пересаженных органов. Также постоянный прием иммуносупрессивной терапии повышает риск онкогенеза и может приводить к развитию таких осложнений, как гипертония, сахарный диабет.

Альтернативой к решению этой проблемы является формирование иммунологической толерантности, при которой иммунная система избирательно не реагирует на антигены трансплантата при сохранении способности раз-

вития иммунной реакции ко всем остальным чужеродным антигенам. Одним из перспективных методов достижения иммунологической толерантности, и при этом лишённым риска нефротоксичности и септических осложнений, является экстракорпоральный фотоферез.

Экстракорпоральный фотоферез – метод, основанный на облучении ультрафиолетовым светом диапазона А (320-400 нм) лейкоцитов, полученных путем лейкоцитофереза, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), с последующим возвращением пациенту их обратно.

Экстракорпоральный фотоферез хорошо зарекомендовал себя при лечении острой и хронической формы реакции “трансплантат против хозяина”, в профилактике и лечении отторжения трансплантата сердца, и является ценным вариантом для замедления развития облитерирующего бронхиолита у пациентов после аллотрансплантации легких. Следовательно, применение ЭФФ в качестве иммуносупрессивной терапии при трансплантации солидных органов является убедительным предложением. Однако остается много открытых вопросов о самой процедуре проведения фотофереза, ее эффективности и конкретных клинических показаниях.

В настоящее время клинические протоколы применения экстракорпорального фотофереза у пациентов после трансплантации печени находятся в стадии разработки.

Известен способ индукции толерантности к аллоантигенам трансплантированной печени, основанный на выделении, культивировании, с последующим возвращением Т-регуляторных клеток пациенту после трансплантации печени [1].

Недостатком данного способа является дороговизна, трудоемкость, ограничения применения способа у пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии, ограничение применения способа в ранние сроки после трансплантации из-за длительности культивирования.

Наиболее близким к заявляемому по технической сущности и достигаемому результату (прототипом) является способ применения ЭФФ после трансплантации печени у пациентов, которые подвержены риску почечных и неврологических осложнений [2].

Способ заключается в следующем.

Для изучения эффективности ЭФФ было организовано исследование: позволяет ли ЭФФ отсрочить проведение стандартной схемы иммуносупрессии ингибиторами кальциневрина (такролимусом) для уменьшения их побочных эффектов.

В исследование были включены пациенты (группа исследования, n=18) с риском развития после трансплантации печени почечной недостаточности и неврологических осложнений, определяемые как имеющие один или более из факторов риска: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 50 мл / мин перед трансплантацией, рефрактерный асцит, в анамнезе более чем одной госпитализации с энцефалопатией в течение одного года и / или одной госпитализации в течение одного месяца до трансплантации, возраст > 65 лет.

Дизайн исследования ретроспективный, основанный на сравнении пациентов после трансплантации печени (контрольная группа, n=18) с полной дозой иммуносупрессии, отвечающих тем же критериям отбора и оперированных в учреждении до начала настоящего исследования.

Стандартная иммуносупрессия: такролимус вводился на 1-й день после трансплантации в дозе 0,1 мг / кг / сутки в сочетании с антиметаболитами и стероидами.

Протокол иммуносупрессии в исследуемой группе состоял из сеансов ЭФФ (на 2-й и 6-й день после трансплантации печени, а затем один раз в неделю в течение первого месяца, затем раз в неделю или раз в месяц в зависимости от результатов исследования функции печени) в сочетании с антиметаболитами и стероидами. Начало терапии такролимусом - по клиническим показаниям.

В группе исследования ЭФФ прием такролимуса был начат в среднем через 8 дней (4-55) у 17 пациентов, в то время как один пациент в течение 22 месяцев его не принимал. Острое отторжение произошло у 5 (27,7%) пациентов группы исследования по сравнению с 3 (16,7%) пациентами в контрольной группе. Все эпизоды отторжения поддавались медикаментозному лечению. Неврологические и почечные осложнения возникли у 4 (22,2%) пациентов в обеих группах, что привело к госпитальной смертности у 3 пациентов в контрольной группе по сравнению с 1 в группе исследования. Одно-, 6- и 12-месячные показатели выживаемости были 94,4, 88,1 и 88,1% в группе экстракорпорального фотофереза в сравнении с 94,4, 77,7 и 72,2% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Авторы предположили, что применение экстракорпорального фотофереза приводит к снижению смертности, связанной с употреблением такролимуса. В статье не указано время инкубации аферезного продукта с 8-метоксипсораленом, что влияет на кинетику апоптоза лимфоцитов и косвенно на эффективность ЭФФ.

Недостаток известного способа заключается в следующем:

1. Пациенты в исследование включались до операции без учета риска развития возможных осложнений во время трансплантации. И первый сеанс ЭФФ проводился на 2 сутки – очень короткий период наблюдения, сопряжен с наиболее высокими рисками развития хирургических и инфекционных осложнений и дополнительная иммуносупрессия (с изучаемой, неизвестной эффективностью) может усугубить состояние пациента, а наиболее опасный период иммунологических осложнений начинается с 4-5 суток.
2. Выполнение ЭФФ на вторые сутки после трансплантации печени снижает эффективность метода (лейкопения у пациентов, индукция иммуносупрессии, малый период контакта иммунной системы с аллоантигенами).
3. Минимизация дозы такролимуса без противопоказаний повышает риск иммунологических осложнений у пациента.

4. В минимизации иммуносупрессии не учитывается концентрация такролимуса в крови (иммунодепрессанты с узким терапевтическим индексом).

Задачей заявляемого изобретения является повышение эффективности (иммуномодулирующий эффект) экстракорпорального фотофереза, улучшение результатов лечения у пациентов после трансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина.

Поставленная задача достигается за счет того, что осуществляют иммуносупрессивную терапию введением по клиническим показаниям такролимуса, и если его концентрация в крови не превышает 4 нг/мл, то на 4-е и 8-е сутки после операции внутривенно вводят после облучения ультрафиолетовым светом диапазона А с длиной волны 320-400 нм предварительно обработанную фотосенсибилизатором при инкубации длительностью 30 мин суспензию лейкоцитов, полученных путем лейкоцитафереза, и после двух введений суспензии дозу такролимуса увеличивают до поддержания в крови пациента концентрации 5 – 7 нг/мл. Отличия заявляемого способа от прототипа:

1. В исследование по заявляемому способу включались пациенты, которые в связи с развитием острого почечного повреждения или острой нефротоксичности получали редуцированную дозу такролимуса (по клиническим показаниям), и если концентрация такролимуса в крови была менее 4 нг/мл (целевое значение – 5-7 нг/мл), то на 4-ые и 8-ые сутки проводились сеансы ЭФФ (в дополнение к получаемой иммуносупрессивной терапии), с учетом уровня лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. В прототипе первый сеанс ЭФФ проводился на 2 сутки (в первые сутки после трансплантации наиболее высокий риск хирургических и инфекционных осложнений, пациенты ослаблены, индукция иммуносупрессии, у пациентов часто наблюдается лейкопения, лимфопения, малый период контакта иммунной системы с аллоан-

тигенами). В прототипе проводили сеансы ЭФФ с целью замещения иммуносупрессивной терапии и фиксировали осложнения (пациенты подвергались риску).

2. Инкубация аферзного продукта с фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом) составляла 30 минут.
3. Учитывался уровень лейкоцитов и лимфоцитов в периферической венозной крови перед проведением сеанса ЭФФ.
4. Учитывалось соотношение Т и В-лимфоцитов перед проведением сеанса ЭФФ в зависимости от индукции иммуносупрессии симулектом.

Сущность изобретения заключается в следующем:

Показания к применению:

1. Развитие острого почечного повреждения после трансплантации печени, требующее отсроченного назначения такролимуса.
2. Развитие острой нефротоксичности при приёме такролимуса в послеоперационном периоде.

Противопоказания к применению

1. Наличие гиперчувствительности к псоралену.
2. Наличие заболеваний, характеризующихся повышенной чувствительностью к свету.
3. Афакия.
4. Уровень лейкоцитов в общем анализе крови меньше $4 \times 10^9/\text{л}$ на 4 сутки, уровень лимфоцитов в общем анализе крови меньше $1 \times 10^9/\text{л}$ на 4 сутки.
5. Уровень тромбоцитов в общем анализе крови меньше $20 \times 10^9/\text{л}$ на 4 сутки.
6. Отношение В-лимфоцитов к Т-лимфоцитам в иммунограмме на 3 сутки больше 0,35.
7. Тяжёлое состояние пациента, требующее протезирование витальных функций (ИВЛ, вазопрессорная поддержка).

8. Инфекционные осложнения (перитонит, пневмония, цитомегаловирусная инфекция, сепсис).

9. Билиарные осложнения, требующие оперативного лечения.

10. Сосудистые осложнения, требующие оперативного лечения.

11. Тяжелая дисфункция печеночного трансплантата (рост в биохимическом анализе крови уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 и более раз, уровня билирубина – в 3 раза), обусловленная ишемически-реперфузионным повреждением, ранним острым отторжением.

12. Релапаротомия.

Сеанс экстракорпорального фотофереза включает:

1. Процедуру получения аферезного продукта.

2. Процедуру экстракорпорального фотофереза с использованием аппарата MasogenicG2, производства Masopharma S.A. (Франция).

3. Реинфузию пациенту полученной суспензии.

Процедура получения аферезного продукта.

Изоляция мононуклеарных клеток крови производится по вено-венозному шунту 4-х просветного катетера (11 F) в правой или левой внутренней яремной вене пациента на аппарате COBE SPECTRA OPTIA по программе CMNC. В ходе процедуры процессируется 4000-6000 мл крови. Объем лейкоконцетрата составляет 150 мл. По окончании процедуры кровь из контура возвращается полностью. В течение всей процедуры проводится интенсивный кардиореспираторный мониторинг в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Процедура экстрапортального фотофереза.

Пустой контейнер XUV8501Q помещается на весы и обнуляется значение веса. В ламинаре соединяется контейнер, содержащий аферезный продукт, с контейнером XUV8501Q. Под действием силы тяжести аферезный продукт перемещается в контейнер XUV8501Q, с последующим его взвешиванием. К аферезному продукту добавляется раствор натрия хлорида 0,9 %, до дости-

жения конечного объема 300 мл, далее полученная суспензия бережно перемешивается. Производится анализ объемной доли клеток в полученной суспензии. В контейнер, содержащий суспензию клеток, вводится 8-метоксипсорален, в пропорции, как 1 мл к 100 мл клеточной суспензии (до достижения концентрации 200 нг/мл). Полученная суспензия тщательно перемешивается. После удаления воздуха, контейнер размещается в аппарате Masogenic G2. Начинается процедура облучения. При объемной доле клеток менее 2 % программируемая плотность потока энергии облучения должна быть равна 2 Дж/см², а при более 2% - 2,5 Дж/см² (ультрафиолетовый свет диапазона А с длиной волны 320-400 нм). Время облучения – 12 мин. По завершению цикла облучения в ламинаре набирается образец суспензии для проведения бактериологического контроля.

Реинфузия полученной суспензии пациенту

Контейнер XUV8501Q с обработанными клетками подсоединяется к системе для переливания крови через место для подсоединения системы. Магистраль системы для переливания крови подсоединяется к периферическому катетеру, который уже должен быть установлен. Начинается реинфузия полученной суспензии. Инфузия должна длиться около 30 минут. После инфузии пустой контейнер XUV8501Q, соединенный с системой для переливания крови, направляется на бактериологический контроль.

Для оценки эффективности разработанной методики было проведено проспективное интервенционное рандомизированное сравнительное в 2-х группах исследование.

Сеансы ЭФФ были проведены у 17 пациентов в соответствии с разработанным ранее алгоритмом. Группу сравнения составили 17 пациентов после трансплантации печени, у которых возникло острое почечное повреждение.

Характер патологии и клинико-демографические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, характеру патологии и клиническому течению раннего послеоперационного периода.

Все пациенты основной группы в качестве иммуносупрессии получали редуцированную дозу такролимуса (tacrolimus < 4 нг/мл, начало терапии 2-7 сутки), антиметаболиты и стероиды по протоколу. 13 пациентам была проведена индукция иммуносупрессии анти-CD25 моноклональными антителами.

При восстановлении почечной функции доза такролимуса увеличивалась до достижения и поддержания целевой концентрации такролимуса в крови 5-7 нг/мл.

Все пациенты в послеоперационном периоде обследовались в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными МЗ РБ.

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов

Клинико-демографические характеристики пациентов	ЭФФ (n=17)	Группа сравнения (n=17)	P
Возраст	52±10	52±8,8	ns
муж/жен	9/8	10/7	ns
MELD	14±6	17±7	ns
Признаки ОПП, острой нефротоксичности (4 СПО):			
мочевина (ммоль/л)	17,8 (10,7;27,6)	16,2 (11,2;21,2)	ns
креатинин (мкмоль/л)	174 (122;228)	150 (98;201)	ns
СКФ (мл/мин)	25,1 (18,5;35,4)	27 (20,2;36,3)	ns
Иммуносупрессия:			
анти-CD25 (Симулект)	13 (76,5%)	12 (70,6%)	-
Тас, ММФ, ГКС	+	+	-
Этиология цирроза:			
вирусные (HBV, HCV)	4	5	-
аутоиммунные (ПБЦ, ПСХ, АИГ)	4	4	-
NASH	1	1	-

Криптогенный	7	6	-
Альвеококкоз	1	-	-
Дефицит $\alpha 1$ -антитромбина	-	1	-

Сокращения: ОПП – острое почечное повреждение, СПО – сутки после операции, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Так – такролимус, ММФ – микофенолата мофетил, ГКС – глюкокортикостероиды, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, АИГ – аутоиммунный гепатит, NASH – неалкогольный стеатогепатит.

При восстановлении почечной функции доза такролимуса увеличивалась до достижения и поддержания целевой концентрации такролимуса в крови 5-7 нг/мл.

Как показали результаты проведенного исследования, нежелательных явлений экстракорпорального фотофереза не было зафиксировано.

Таблица 2 – Динамика концентрации такролимуса и восстановления почечной дисфункции у пациентов после трансплантации печени

Показатель	ЭФФ (n=17)	Группа сравнения (n=17)	P
Начало приёма такролимуса, СПО (сутки после операции)	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0,2
Концентрация Так _{4 спо} , нг/мл	1,3 (0,8; 2,05)	1,5 (0,75; 2,15)	0,79
Концентрация Так _{8 спо} , нг/мл	2,4 (1; 3,9)	2,6 (1,4; 3,6)	0,8
Концентрация Так _{14 спо} , нг/мл	3,8 (3,2; 4,9)	6,2 (5,3; 9)	0,04
Концентрация Так _{30 спо} , нг/мл	5,3 (3,1; 6,2)	6,1 (4,8; 9,4)	0,07
Уровень креатинина _{8 спо} , мкмоль/л	98 (83; 111)	162 (102; 202)	0,02
Уровень креатинина _{14 спо} , мкмоль/л	99 (89; 102)	152 (91; 179)	0,31
Уровень креатинина _{30 спо} , мкмоль/л	104 (69; 126)	137 (87; 191)	0,16
Уровень СКФ _{8 спо} , мл/мин	41 (34; 73)	34 (28; 48)	0,08
Уровень СКФ _{14 спо} , мл/мин	48 (33; 52)	44 (31; 54)	0,41

В группе ЭФФ на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное более раннее восстановление функции почек на фоне проводимой терапии и статистически достоверной более низкой концентрации такролимуса (таблица 2).

Иммунологическая дисфункция трансплантата развилась у 3 пациентов основной группы и у 3 пациентов группы сравнения, несмотря на более низкую концентрацию такролимуса в основной группе. Степень отторжения была одинаковой в обеих группах (таблица 3).

Таблица 3 – Частота и степень отторжения у пациентов после трансплантации печени в обеих группах

	ЭФФ (n=17)	Группа сравнения (n=17)
Пункционная биопсия трансплантата, 7 СПО	+	+
Острое клеточное отторжение RAI ₇	2 4-7	3 5-7
Острое гуморальное отторжение ИРП	1 1	- 1

Сокращения: RAI – морфологический индекс активности отторжения, ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение

Данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что проводимая терапия с применением ЭФФ позволяет безопасно редуцировать дозировку такролимуса, что благоприятно сказывается на восстановлении почечной функции и объясняет иммуносупрессивный эффект ЭФФ.

Частота инфекционных, геморрагических и билиарных осложнений была сопоставима в группах исследованиях.

Как показали результаты проведенного исследования, проводимая терапия экстракорпоральным фотоферезом с применением редукции дозы такролимуса достоверно способствовала сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре при проведении ЭФФ с 20 суток в основной группе до 14 суток в группе сравнения (Mann-Whitney test, $p=0,04$).

Такие результаты обусловлены более ранним восстановлением почечной функции и более благоприятным течением послеоперационного периода, о чём свидетельствует более прогрессивное снижение цитолитического син-

дрома и гипербилирубинемии, воспалительного синдрома и восстановление функции печени.

Предложенный режим проведения сеансов фотофереза является наиболее оптимальным, поскольку выполняется на 4 и 8 сутки (более длительный период наблюдения за пациентом, позволяет корректировать тактику лечения). Применяется у пациентов, у которых редукция дозы иммуносупрессии проводилась по клиническим показаниям, учитывается концентрация такролимуса в крови. При проведении сеансов ЭФФ учитывалось количество лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, проведение сеансов на 4 и 8 сутки (более длительное время взаимодействия иммунной системы с аллоантигенами), инкубация аферезного продукта с 8-метоксипсароленом - 30 минут, что способствует более эффективной индукции иммунной толерантности.

Изобретение поясняется клиническими примерами.

Пример 1.

Пациентка Ш., 44 года. Цирроз печени вирусной С этиологии. Child B. MELD 15. Внутрипеченочная портальная гипертензия. Асцит. Паренхиматозная желтуха. Варикозное расширение вен пищевода 1-2 ст. Ортопическая трансплантация печени от донора со смертью мозга от 19.10.17 г. У пациентки развилось острое почечное повреждение (уровень мочевины на 3-е сутки после операции составил 17,4 ммоль/л; креатинина 211 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 11 мл/мин), такролимус вводился в редуцированной дозе (концентрация такролимуса на 3 сутки -1,8 нг/мл). На 4-е и 8-е сутки после трансплантации печени проведены сеансы экстракорпорального фотофереза: пациентке внутривенно вводили суспензию лейкоцитов, полученных предварительно путем лейкоцитафереза, после добавления фотосенсибилизатора (8-метоксипсаролен), инкубации длительностью 30 минут и облучения ультрафиолетовым светом диапазона А (320-400 нм). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Почечная функция восстановилась на 11-е сутки после операции (мочевина 6,7 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 47 мл/мин, концентрация такролимуса -3,2 нг/мл). Назначен такролимус в терапевтической концентрации (5-7 нг/мл). Пациентка выписана на 14 сутки после операции в удовлетворительном состоянии с хорошей функцией трансплантата (билирубин - 8,7 мкмоль/л, АСТ - 21 Ед/л, АЛТ - 56 Ед/л) и почечной функцией (мочевина 6,7 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 49 мл/мин), концентрация такролимуса - 5,3 нг/мл.

Пример 2.

Пациентка Ч, 30 лет. Первичный билиарный цирроз печени. Child B. MELD 7. Внутривенная портальная гипертензия. Асцит. Паренхиматозная желтуха. Варикозное расширение вен пищевода 1 ст. Ортопическая трансплантация печени от донора со смертью мозга от 02.04.19 г. У пациентки развилась острая нефротоксичность такролимуса (уровень мочевины на 3 сутки после операции составил 13,9 ммоль/л; креатинина 138 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 22 мл/мин), в связи с чем получала редуцированную дозу такролимуса (концентрация такролимуса на 3 сутки - 1,7 нг/мл). На 4-е и 8-е сутки после трансплантации печени проведены сеансы экстракорпорального фотофереза: пациентке внутривенно вводили суспензию лейкоцитов, полученных предварительно путем лейкоцитафереза, после добавления фотосенсибилизатора (8-метоксипсорален), инкубации длительностью 30 минут и облучения ультрафиолетовым светом диапазона А (320-400 нм). Послеоперационный период протекал без осложнений. На 10 сутки после операции произошло восстановление почечной функции (мочевина 8,2 ммоль/л, креатинин 78,3 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 43 мл/мин, концентрация такролимуса - 3,7 нг/мл). Такролимус вводился в дозе для поддержания концентрации от 5 до 7 нг/мл. Пациентка выписана на 16-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с хорошей функцией трансплантата: билирубин - 1,5 мкмоль/л,

АСТ - 37 Ед/л, АЛТ - 71 Ед/л и почечной функцией(мочевина 4,1 ммоль/л, креатинин 83 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С - 52 мл/мин), концентрация такролимуса - 6,1 нг/мл.

Источники информации:

1. Tang Q, Vincenti F. Transplant trials with Tregs: perils and promises. *J Clin Invest.*(2017) 127:2505–12. doi: 10.1172/JCI90598
2. L. Urbani, A. Mazzoni, P. De Simone, et al. Avoiding Calcineurin Inhibitors in the Early Post-Operative Course in High-Risk Liver Transplant Recipients: The Role of Extracorporeal Photopheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007; 22:187-194.

Формула изобретения

Способ лечения пациента при развитии острого почечного повреждения после трансплантации печени, заключающийся в том, что осуществляют иммуносупрессивную терапию введением по клиническим показаниям такролимуса, и если его концентрация в крови не превышает 4 нг/мл, то на 4-е и 8-е сутки после операции внутривенно вводят после облучения ультрафиолетовым светом диапазона А с длиной волны 320-400 нм предварительно обработанную фотосенсибилизатором при инкубации длительностью 30 мин суспензию лейкоцитов, полученных путем лейкоцитафереза, и после двух введений суспензии дозу такролимуса увеличивают до поддержания в крови пациента концентрации 5 – 7 нг/мл.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202192200

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 35/15 (2015.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 35/15, A61K 31/436, A61P 13/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, USPTO, elibrary.ru, Embase, PubMed, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2 603461 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ШУМАКОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) 2016-11-27 формула	1
A	WO 0202152 A1 (BLUTSPENDEDIENST DT ROTE KREUZ et al.) 2002-01-10 формула	1
A	BY 21981 C1 (УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ "9-Я ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА) 2018-06- 30 формула	1
A	GULBIN T. A. et al. Tacrolimus and acute kidney injury in early postoperative stage after liver transplantation. TRANSPLANTATION, 2019, Vol. 103, Issue 11S, p S41 doi: 10.1097/01.tp.0000611768.10814.4f весь текст	1

последующие документы указаны в продолжении

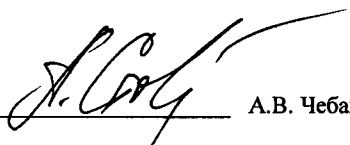
* Особые категории ссылочных документов:

«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
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - 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: **01/02/2022**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан