



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115065** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 17/00
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 12151	(72) Винахідник(и): Дружина Олександр Миколайович (UA), Лоскутов Олег Анатолійович (UA), Тодуров Борис Михайлович (UA), Костюкова Марина Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.11.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.03.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.03.2017, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСОРБЦІЇ ПРИ АВ0-НЕСУМІСНІЙ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ ВІД ЖИВОГО РОДИННОГО ДОНОРА

(57) Реферат:

Спосіб застосування імуносорбції при АВ0-несумісній трансплантації органів від живого родинного донора включає видалення з плазми антитіл анти-А або анти-В (ізоаглютинінів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного живого донора. Використовують специфічний афінний сорбент із іммобілізованим глікокон'югатом А для видалення анти-А антитіл (ізоаглютинінів α) та глікокон'югатом В для видалення анти-В антитіл (ізоаглютинінів β), які специфічно сорбуються на поверхні колонки без видалення других компонентів крові.

UA 115065 U

UA 115065 U

Корисна модель належить до медицини, конкретно до трансплантології, і може знайти використання при проведенні операцій трансплантації органів від АВО-несумісного живого родинного донора, під час лікування хворих з термінальною стадією недостатності функції власного органа.

5 За даними Міністерства охорони здоров'я України, 2015 року трансплантації органів потребували майже 5,5 тисяч осіб. Із них приблизно 2 тисячам потрібна була пересадка нирки, 1,5 - печінки, ще 1 тисяча чекала на трансплантацію серця. З огляду на те, що трансплантація органів стала звичною та ефективною практикою лікування в усьому світі, ці показники не видаються загрозливими: у сусідніх Білорусі та Польщі, згідно із цифрами Міжнародного реєстру донорства і трансплантації, 2015 року було зроблено 408 і 1648 операцій (за населення у 9,5 і 38,5 мільйони) відповідно. А в Іспанії, що є світовим лідером за кількістю проведених пересадок органів, пройшло 6284 операції.

10 Кількість пацієнтів, які потребують трансплантації органів, щорічно збільшується. Але в Україні 2014 року було проведено лише 134 трансплантації, у тому числі 16 пересадок нирки (при потребі понад 2500); 17 пересадок печінки (при потребі 1000-1500). Що стосується трансплантацій серця, то їх за останні 20 років в Україні проведено лише 8 (при потребі 1000-1500 на рік).

20 Одною з об'єктивних причин, що не дозволяє збільшити кількість таких операцій, є відсутність у родині пацієнта сумісного за групою крові донора. Така ситуація не є рідкісною й зустрічається у 20-30 % випадків. Виходом з неї міг би стати парний обмін родинними донорами або обмін за принципом доміно, але вони не відповідають чинному в Україні законодавству.

25 Присутність в крові реципієнта ізоаглютинінів (антитіл проти АВО-антигенів) є перешкодою до АВО-несумісної трансплантації органів. Введення в клінічну практику режимів передопераційного кондиціонування реципієнта, основаних на застосуванні сучасних імуносупресивних препаратів перед трансплантацією, запобігає лише їх *de novo* утворенню в посттрансплантаційному періоді. І лише застосування імуносорбції в перед-та постопераційному періоді дозволяє видалити з плазми антитіла анти-А або анти-В та подолати бар'єр групової несумісності.

30 Для видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В (ізоаглютинінів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВО-несумісного донора застосовується цілий ряд методів, що можуть бути поділені за ступенем селективності на такі групи: неселективні - плазмаферез; напівселективні - каскадний плазмаферез, імуноадсорбція з протеїном А та Ig-імуноадсорбція.

Однак жоден з цих методів не отримав визнання в трансплантології. Основним недоліком цих методів є видалення значної кількості білків плазми, що в разі несумісності по групі крові призводить до зменшення ефективності цих методів.

35 Найближчим аналогом є видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В-плазмаферез, який включає розділення крові пацієнта в плазмосепараторі на клітини і плазму, після чого клітини крові повертаються у венозне русло пацієнта, а плазма видаляється і заміщується свіжозамороженою плазмою (СЗП), альбуміном та кристалоїдними розчинами. Основними недоліками цього методу є порівняно мала ефективність відносно елімінації антитіл, а також видалення не тільки анти-А/В антитіл з плазми реципієнта, але і інших білкових молекул. При використанні донорської СЗП можливі алергічні реакції, ризик передачі інфекції, а у випадку помилкового переливання плазми тієї ж групи крові, що і у реципієнта, призводить до значного підвищення рівня антигрупових антитіл. Але відмова від використання СЗП несе в собі ризик кровотеч і тромбозів, так як не відбувається заміщення факторів системи згортання і протизгортання крові.

В основу корисної моделі поставлена задача в запобіганні вищезазначених недоліків.

50 Поставлена задача вирішується тим, що для видалення з плазми антитіл анти-А або анти-В (ізоаглютинінів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВО-несумісного живого донора використовують специфічний афінний сорбент із іммобілізованим глікокон'югатом А для видалення анти-А антитіл (ізоаглютинінів α) та глікокон'югатом В для видалення анти-В антитіл (ізоаглютинінів β), які специфічно сорбуються на поверхні колонки без видалення других компонентів крові.

55 Спосіб здійснюється наступним чином, під час проведення процедури імуносорбції, колонка, яка містить афінний сорбент, включається в екстракорпоральний контур кровотоку, який зв'язаний з венозним руслом пацієнта. Кров пацієнта в плазмосепараторі розділяється на клітини і плазму. Потік плазми направляється в колонку, де відбувається сорбція антитіл. Очищена від анти-А або анти-В антитіл плазма з'єднується з клітинами і повертається пацієнту. Використання колонки можливе лише на фоні антикоагулянтної терапії, для запобігання

тромбоутворенню в імуносорбційній колонці і в екстракорпоральному контурі. Як антикоагулянт використовується розчин гепарину.

Перша процедура імуносорбції має проводитись з додатковою обережністю, для запобігання побічних реакцій (підвищення температури, запаморочення, нудота, головний біль, зниження артеріального тиску) внаслідок первинного контакту плазми крові пацієнта з поверхнею колонки. З цієї метою рекомендовано не повертати пацієнту перші 50 мл плазми після колонки.

Перед кожною процедурою афереза консервуючий буфер витісняється із колонки 3 літрами стерильного фізіологічного розчину зі швидкістю 100-150 мл/хв.

Під час першої процедури швидкість потоку плазми не має перевищувати 15-20 мл/хв. і об'єм обробленої плазми не більше 1000 мл. Під час наступних сеансів імуносорбції перші 15 хв. швидкість струму плазми підтримується на рівні 20 мл/хв., потім поступово швидкість збільшується до 30-50 мл/хв., об'єм обробленої плазми 3000-4000 мл. В кінці сеансу імуносорбції плазма із колонки витісняється фізіологічним розчином зі швидкістю 40 мл/хв. і повертається пацієнту. Після чого колонка промивається стерильними і апірогенними розчинами:

1. Фізіологічний розчин 500 мл зі швидкістю 100-150 мл/хв.;
2. Регенеруючий розчин №1 (гліциновий буфер pH 2,5-2,8) зі швидкістю 100-150 мл/хв.;
3. Регенеруючий розчин №2 (фосфатний буфер PBS pH 7,4) зі швидкістю 100-150 мл/хв.;
4. Фізіологічний розчин 500 мл з швидкістю 100-150 мл/хв.

При цьому адсорбовані антитіла видаляються, а сорбент регенерується. Після чого колонка промивається 1000 мл консервуючого буфера (0,02 % азид натрію) і залишається заповненою цим розчином для зберігання. Колонка призначена для індивідуального багаторазового використання. Зберігається колонка в холодильнику при температурі 4-8 °C.

Приклад. Хворий В.О. 38 років, зріст 180 см, вага 78 кг. Був госпіталізований у 2014 році до Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова НАМІ України відділ трансплантації нирки з термінальною хронічною нирковою недостатністю на ґрунті хронічного гломерулонефриту. Скарги на загальну слабкість, підвищення артеріального тиску до 180/100 мм.рт.ст., анурію. Знаходився на програмному гемодіалізі 6 місяців. Об'єктивно: загальний стан хворого середньої важкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, тургор шкіри знижений, артеріальний тиск 180/90 мм.рт.ст., частота серцевих скорочень 100 уд/хв. Аускультативно тони серця ясні, ритмічні, дихання везикулярне, проводиться однаково з обох сторін.

Титр анти-А/В антитіл визначався за допомогою реакції сольової аглютинації та склав 1:32, результат крос-матча в лімфоцитотоксичному тесті (ЛТТ) був негативним. Початковий рівень В-лімфоцитів (CD20) - 8,3 %. Реципієнт - А(П) резус-позитивний, донор - батько з В(Ш) резус-позитивною групою крові.

Згідно зі Стокгольмським протоколом передтрансплантаційну підготовку розпочали за місяць до запланованої трансплантації із введення ритуксимабу у дозі 375 мг/м². Після цього аналіз крові зафіксував зменшення кількості В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) із 8,9 до 0,2 %. Імуносупресивна терапія була розпочата за два тижні до оперативного втручання і містила в собі: такролімус в стартовій дозі 0,2 мг на кг маси тіла на добу з подальшою її корекцією до отримання цільової концентрації препарату в крові на рівні 15-20 нг/мл, мікофенолат натрію - 720 мг/добу та низькі дози стероїдів (метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу). За тиждень до передбачуваної операції почали проведення сеансів специфічної імуноадсорбції із застосуванням колонок "Адсопак В", всього проведено до операції 6 сеансів імуноадсорбції. Отримано заплановане зниження В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) до 0,1 %, та титру анти-А/В антитіл до рівня 1:4. Інтра- та післяопераційна імуносупресивна терапія проводилась аналогічно АВО-сумісним трансплантаціям: базиліксимаб, такролімус, мікофенолат натрію та метилпреднізолон. Ініціальна функція трансплантованої нирки була задовільною і супроводжувалась достатньо високим діурезом та зниженням рівня креатиніну до 133,6 мкмоль/л до кінця першого післяопераційного тижня. Контроль реакції імунної системи реципієнта здійснювався щотижнево протягом першого післяопераційного місяця, а потім один раз на місяць за рівнем анти-А/В антитіл, кількістю В клітин та показниками ЛТТ (табл. 1)

Таблиця 1

Динаміка реакції імунної системи реципієнта

	CD3-, CD20+, HLA-DR+	Титр анти A/B-антитіл	Результат ЛТТ	Креатинін	Сечовина
Перед АТН	8,9	1:32	негативний	449,3	20,6
Кінець 1-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	133,6	11,9
Кінець 2-го тижня після операції	0,2	1:8	негативний	118,9	11,7
Кінець 3-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	126,3	9,4
Через 6 місяців після операції	0,1	1:4	негативний	115,3	7,4

АТН - алотрансплантація нирки.

ЛТТ - крос-матч в лімфоцитотоксичному тесті.

Враховуючи тенденцію до зростання рівня аглютининів протягом перших двох тижнів після операції було додатково проведено 2 сеанси імуносорбції, таким чином титр анти-В антитіл в цей період часу не перевищував 1:8. На даний час можна констатувати, що операція пройшла успішно: функція трансплантованої нирки задовільна, а підтримуюча імуносупресивна терапія складається з прографу в дозі 12 мг на добу, міфортику в дозі 1080 мг на добу та метилпреднізолону в дозі 4 мг на добу. Із ускладнень у ранньому післятрансплантаційному періоді спостерігали тільки однократний епізод пієлонефриту, який був успішно пролікований курсом антибіотикотерапії.

Таким чином, завдяки запропонованому способу видалення з плазми антитіл анти-А і анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного донора є перспективним напрямком розвитку трансплантології, що відкриває реальний шлях до збільшення пулу живих донорів та яка може певною мірою допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб застосування імуносорбції при АВ0-несумісній трансплантації органів від живого родинного донора, який передбачає видалення з плазми антитіл анти-А або анти-В (ізоаглютининів α і β) перед операцією трансплантації органів від АВ0-несумісного живого донора, який **відрізняється** тим, що використовують специфічний афінний сорбент із іммобілізованим глікокон'югатом А для видалення анти-А антитіл (ізоаглютининів α) та глікокон'югатом В для видалення анти-В антитіл (ізоаглютининів β), які специфічно сорбуються на поверхні колонки без видалення других компонентів крові.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601