

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **24067**

(13) **С1**

(46) **2023.08.30**

(51) МПК

A 61M 1/34 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19**

(21) Номер заявки: а 20220021

(22) 2022.02.02

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Ракашевич Дмитрий Нико-
лаевич; Якубцевич Руслан Эдвар-
дович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение об-
разования "Гродненский государ-
ственный медицинский университет"
(ВУ)

(56) ЯКУБЦЕВИЧ Р.Э. Блокада цитокино-
вого шторма при тяжелом течении
инфекции, вызванной Sars-CoV-2: ме-
дикаментозная супрессия или экстра-
корпоральная элиминация? Журнал
Гродненского государственного меди-
цинского университета, 2020, т. 18,
№ 5, с. 505-512.

СОКОЛОВ А.А. и др. Методы экстра-
корпоральной гемокоррекции в ком-
плексном лечении новой коронави
новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей.
Вестник анестезиологии и реаниматоло-
гии, 2020, т. 17, № 4, с. 31-40.

Гемосорбент "ОВОСОРБ". Медхим-
пром, 2018. Найдено на
[<https://web.archive.org/web/20180321101735/http://medhimprom.com/node/112>].

ЯРУСТОВСКИЙ М.Б. и др. Возможности
и показания к применению методов
экстракорпоральной гемокоррекции в
комплексном лечении пациентов с но-
вой коронавирусной инфекцией. Ане-
стезиология и реаниматология, 2020,
№ 5, с. 47-55.

RONCO C. et al. Extracorporeal blood pu-
rification and organ support in the critically
ill patient during COVID-19 pandemic:
expert review and recommendation. Blood
Purification, 2021, v. 50, p. 17-27.

(57)

Применение гемосорбента, представляющего собой полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем биоспецифическим лигандом овомукоидом, в качестве средства для снижения гиперкоагуляции при тяжелом течении COVID-19.

ВУ 24067 С1 2023.08.30

Изобретение относится к области медицины, а именно к реаниматологии и интенсивной терапии.

Пациенты с тяжелым течением инфекции COVID-19 относятся к группе риска возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и имеют высокий риск возникновения других тромботических осложнений. Кроме того, установлено, что повышение уровня Д-димера ассоциировано с повышением смертности при COVID-19.

Применение антикоагулянтов показало свою эффективность у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 [1]. Но применение как нефракционированного, так и низкомолекулярных гепаринов несет за собой риск возникновения кровотечений, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также нефропатии, связанной с антикоагулянтной терапией.

Известно применение антифибринолитиков (альтеплаза) при коронавирус-индуцированной коагулопатии, характеризующейся тромботическими проявлениями ДВС [2]. Однако при применении данного препарата следует учитывать значимый риск возникновения кровотечений и риск возникновения реперфузионных аритмий.

Задача изобретения - расширение арсенала средств для снижения гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, не обладающих токсическим действием на организм человека.

Поставленная задача решается путем применения гемосорбента, представляющего собой полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем биоспецифическим лигандом овомукоидом, в качестве средства для снижения гиперкоагуляции при тяжелом течении COVID-19.

Гемосорбент, содержащий полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем биоспецифическим лигандом овомукоидом, может применяться с целью детоксикации организма при сепсисе, общем гнойном перитоните, остром деструктивном панкреатите, обширных гнойно-некротических процессах мягких тканей, гипотонии (при бактериальном шоке), ожоговой болезни, синдроме длительного сдавления, синдроме включения после реплантации крупных сегментов, синдроме отторжения после трансплантации органов и тканей, лучевой болезни, острых отравлениях в стадии эндотоксемии, аллергических реакциях, посттрансфузионных реакциях, ОПН, ХБП, острой печеночной недостаточности, бронхиальной астме, системном васкулите, распространенном псориазе, острых и хронических дерматитах [Инструкция по применению гемосорбента "Гемо-Протеазасорб" от 04.05.2020]. Однако из данной инструкции не следует с очевидностью, что препарат может применяться для снижения выраженности гиперкоагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Приводим доказательства возможности применения указанного средства. Нами пролечены 53 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 с тяжелым течением. Постановка клинического диагноза COVID-19 при поступлении пациента в отделение реанимации основывалась на положительном тесте ПЦР, наличии IgM при проведении ИФА, а также типичной КТ-картины вирус-опосредованного (SaRS-CoV-2) повреждения легких. Высокий риск тромбообразования подтверждали лабораторно по значимому росту уровня фибриногена и Д-димеров. Все пациенты получали традиционное лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям: антибиотикотерапия, гормональная терапия, тромбопрофилактика, инфузионная терапия, парентеральная и иммунокорректирующая терапия, респираторная и инотропная поддержка (при необходимости). В исследуемой группе (n = 53) в комплекс к интенсивной терапии включили гемосорбцию с использованием полиакриламидного гидрогеля, сшитого N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом.

Гемосорбцию проводили через гемосорбент, содержащий полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом, с помощью роликового насоса BP-742 (Fresenius, Германия). Кровь проходила через ко-

лонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 мин.

Концентрацию фибриногена и Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате Architect® c8000 System (USA). Исследуемые параметры изучали в 3 этапа - до гемосорбции, через 3 суток и через 5-7 суток после 1-го сеанса ЭКД.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10.0. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков - с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика изменения показателей гемостазиограммы у пациентов с COVID-19 на фоне проведения гемосорбции через полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом

Показатель	Этапы исследования	Группа (Гемо-Протеазосорб)	
		Me (25 %, 75 %)	p
Фибриноген, г/л	до лечения	10,4 (4,41-19,4)	
	на 3 сутки лечения	6,7 (2,8-14,7)	0,000000003*
	на 5-7 сутки лечения	7,7 (2,3-17,9)	0,00000058*
Д-димеры, мкг/мл	до лечения	1390 (365-6390)	
	на 3 сутки лечения	1030 (301-3247)	0,000068*
	на 5-7 сутки лечения	1167 (341-10000)	0,20868*

Примечания:

1. * - уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона).

2. Me (25 %, 75 %) - медиана и интерквартильные размахи (значения 25-го и 75-го перцентилей)

В результате проведения гемосорбции через полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом, у пациентов снижается уровень Д-димеров и фибриногена.

Таким образом, применение гемоперфузии через полиакриламидный гидрогель, сшитый N, N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом, снижает риск тромбообразования.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность осуществления предлагаемого метода.

Пример 1.

Пациент М, 69 лет, поступил в реанимационное отделение с диагнозом: COVID-19 инфекция. Начато проведение интенсивных терапевтических мероприятий по вышеприведенной схеме, включающих сеансы гемоперфузии через полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом, по вышеприведенной методике. Характер изменений показателей гемостазиограммы в крови пациента М. представлен в табл. 2.

Таблица 2

Динамика изменения показателей гемостазиограммы у пациента с COVID-19 на фоне проведения гемосорбции через полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом

Исследуемый показатель	Этапы исследования	Показатель
Фибриноген г/л	до лечения	6,6
	на 3 сутки лечения	4,7
	на 5-7 сутки лечения	3,85
Д-димеры мкг/мл	до лечения	4830
	на 3 сутки лечения	2362
	на 5-7 сутки лечения	1170

Пример 2.

Пациентка Ш. поступила в реанимационное отделение с диагнозом COVID-19 инфекция. Начато проведение интенсивных терапевтических мероприятий по вышеприведенной схеме, включающих сеансы гемоперфузии через полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом, по вышеприведенной методике.

Характер изменений показателей гемостазиограммы пациентки Ш. представлен в табл. 3.

Таблица 3

Динамика изменения показателей гемостазиограммы у пациента с COVID-19 на фоне проведения гемосорбции через полиакриламидный гидрогель, сшитый N, N¹-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем овомукоидом

Исследуемый показатель	Этапы исследования	Показатель
Фибриноген г/л	до лечения	15,3
	на 3 сутки лечения	11,9
	на 5-7 сутки лечения	9,6
Д-димеры мкг/мл	до лечения	2121
	на 3 сутки лечения	1908
	на 5-7 сутки лечения	878

Таким образом, при использовании предлагаемого средства действительно происходит снижение выраженности гиперкоагуляции ввиду значимого снижения уровней фибриногена и Д-димеров.

Предложенное средство может использоваться для снижения риска возникновения тромботических осложнений, в частности ТЭЛА, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 инфекции, оказывая минимальное отрицательное влияние на организм человека.

Средство не имеет выраженных побочных эффектов и не повышает риск возникновения кровотечений. Параметры воздействия полностью безопасны для медперсонала и пациентов. Средство нетоксично. Экономический эффект при использовании данного средства значительный.

Источники информации:

1. THACHIL J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth. 14810, 2020.

BY 24067 C1 2023.08.30

2. WANG J. et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript, doi: 10.1111/jth. 14828, 2020.

Репозиторий ГРГМУ