



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45888

(13) A

(51) 6 A61M1/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ АНЕМІЇ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

1

2

(21) 2001096217

(22) 10 09 2001

(24) 15 04 2002

(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Гусак Володимир Корнійович, Носенко Володимир Михайлович

(73) Носенко Володимир Михайлович

(57) Спосіб профілактики анемії в гострому періоді опікової хвороби, який відрізняється тим, що еритропоетин альфа вводять на другу добу гострого періоду опікової хвороби внутрішньовенно в одноразовій дозі 30-50 МО на кілограм маси тіла обпеченого

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до анестезіології та інтенсивної терапії, комбустіології та може бути використаний для забезпечення своєчасного постачання киснем тканин організму обпеченого в гострому періоді опікової хвороби.

Відомий спосіб профілактики анемії в гострому періоді опікової хвороби [1 Саидов А.А., Кариєв М.Х., Яругський Е.Е. Современные принципы интенсивной терапии тяжело обожженных - Ташкент. Изд-во мед. лит. им. Абу Али ибн Сина, 1998 - С.62], який полягає у введенні препаратів заліза, аскорбінової кислоти та вітамінів групи В.

Недоліками цього способу є те, що призначення препаратів заліза, аскорбінової кислоти та вітамінів групи В є лише необхідними складовими для створення еритроцитів, тому їх введення недостатньо для запуску еритропоетинзалежної програми синтезу еритроцитів і своєчасного утворення достатньої кількості якісних еритроцитів для забезпечення своєчасного постачання киснем тканин організму обпеченого в гострому періоді опікової хвороби. Крім того, в гострому періоді опікової хвороби під час масивного гемолізу еритроцитів в організмі обпеченого створюється висока концентрація заліза внаслідок руйнування власних еритроцитів. Тому додаткове введення в організм обпеченого заліза непотрібно.

Найбільш близьким за технічною суттєвістю способу, що заявляється, є спосіб профілактики анемії в гострому періоді опікової хвороби [2 Парамонов Б.А., Порембський Я.О., Яблонський В.Г. Ожог. Руководство для врачей - СПб. СпецЛит, 2000 - С.427-428], який полягає в проведенні гемотрансфузійної терапії - переливання донорської еритроцитарної маси.

Недоліками цього способу є те, що внаслідок переливання донорської крові еритропоетинзалежна програма синтезу власних еритроцитів значно

пригнічується внаслідок антигенного впливу чужеродних еритроцитів на власні еритробласти.

Можливо виникнення гемотрансфузійних реакцій та ускладнень. Накопичення у обпечених антилейкоцитарних антитіл може обумовлювати розвиток антилейкоцитарних реакцій. Можливий розвиток алергії, сенсibiлізації організму обпечених до антигенів крові та антигенів основного комплексу гістосумісності, а також перенос з кров'ю різноманітних інфекцій, спадкових хвороб, метастазування злоякісних пухлин. Значне руйнування мембран консервованих еритроцитів та їх ферментів збільшує гемоліз, який часто має місце при опіковому шоку внаслідок токсичного та термічного враження еритроцитів. Депонування донорської крові не забезпечує повноцінного постачання кисню до органів та тканин та потребує багаторазових гемотрансфузій.

В основу винаходу поставлена задача профілактики анемії в гострому періоді, опікової хвороби шляхом введення еритропоетину альфа на другу добу гострого періоду опікової хвороби внутрішньовенно в одноразовій дозі 30-50 МО на кілограм маси тіла обпеченого, що дає можливість більш раннього запуску еритропоетинзалежної системи утворення достатньої кількості якісних власних еритроцитів.

Суть винаходу полягає в тому, що на другу добу від початку опікової хвороби вводять внутрішньовенно еритропоетин альфа в одноразовій дозі 30-50 МО на кілограм маси тіла обпеченого.

Новим у способі, що заявляється є те, що на другу добу гострого періоду опікової хвороби вводять внутрішньовенно еритропоетин альфа в одноразовій дозі 30-50 МО на кілограм маси тіла обпеченого.

Тяжкі опіки призводять до розвитку опікової хвороби, при якій виникають патологічні зміни в усіх

(13) A

(11) 45888

(19) UA

органах та системах організму людини, які можуть призводити до летальних випадків. Гострий період опікової хвороби складається з двох стадій - опікового шоку та опікової токсемії.

Порушення транспорту кисню відіграють значну роль у виникненні тяжкого перебігу опікової хвороби. Транспорт кисню порушується внаслідок гемодинамічних порушень та пошкодження циркулюючого та продукуючого відділів еритроноу з перших часів одержання опікової травми. Безпосередньо термічному пошкодженню піддаються лише клітини циркулюючого відділу еритроноу (еритроцити), на продукуючий відділ впливає стресорний, токсичний та ішемічний компоненти опікової травми. У фазу опікового шоку система еритроноу страждає перш за все внаслідок масивної втрати рідинної частини крові через обпечену поверхню шкіри з розвитком значної гемоконцентрації - кров згущується, рівень гемоглобіну та гематокриту підвищується через порушення мікроциркуляції, через агрегацію, спаджування клітин крові, включаючи еритроцити, які утворюють «монетні стовбчики», через масивний гемолиз еритроцитів внаслідок теплового, токсичного та механічного руйнування еритроцитів під час тяжкого опіку. Таким чином, у фазі опікового шоку опікова анемія маскується значною гемоконцентрацією, і формується на фоні значних порушень мікроциркуляції, гемолізу і не є залізодефіцитною. До всіх цих патологічних змін приєднуються також токсичне пошкодження еритроцитів продуктами обпечих тканин, продуктами екзогенної та ендогенної інтоксикації, що значно підсилюється у фазу опікової токсемії, при якій й розвивається повна клінічна картина опікової анемії - знижується рівень гемоглобіну та гематокриту на фоні поліорганої недостатності.

Система еритроноу, яка відіграє центральну роль в транспорті кисню, включається в компенсаторні процеси з перших хвилин впливу екстремальних факторів. Виявляються два типи адаптивних реакцій еритроноу: модуляційні, які здійснюються без збільшення кількості популяції еритроцитів, та кількісні, що характеризуються збільшенням числа клітин. Вже в першу добу після тяжкої опікової травми розгортається ембріональна (фетальна) програма кровотворення, яку можна розтягати ж один з механізмів термінової адаптації модуляційного типу, що дозволяє у короткий час значно збільшити кисневую ємність крові в умовах різкого підвищення потреби організму у кисні. Збільшення кисневої ємності крові здійснюється протягом декількох часів, тоді як еритропоетичному апарату для цього потребується кілька днів. Підвищення вмісту фетального гемоглобіну відбувається вже через декілька часів після опікової травми, а максимальні значення приходяться на кінець другої доби. У подальшому відмічається значне зниження до 15-ї доби з моменту травми до значень, які трохи більше нормального рівня.

Стандартна еритропоетинзалежна програма синтезу, що лежить в основі довгострокової адаптації еритроноу до екстремального впливу, проявляє себе в більш пізні строки (з кінця другого - початку третього тижня з моменту травми), чим суттєво забезпечує збільшення кисневої ємності крові на протязі декількох тижнів. Тому залишається достатньо

значний часовий інтервал, коли можливості термінової компенсаторної реакції вже вичерпані, а механізми формування довгострокової адаптації ще не повністю реалізовані. Саме це є першим чинником того, що з другої доби від моменту одержання тяжкої опікової травми потрібно починати стимуляцію еритропоетинзалежної системи синтезу еритроцитів шляхом введення екзогенного еритропоетину.

Еритропоетин - це глікопротеїновий гормон, стимулятор еритропоезу в залежності від потреби організму в кисні. Більшу його частину виробляють фібробластні клітини ниркового інтерстицію, та частково - клітини печінки. Занесений током крові в кістковий мозок, він стимулює диференціацію бурст-та колонієутворюючих одиниць в еритробласти, ретикулоцити. В гострому періоді опікової хвороби внаслідок розпаду мікроциркуляції, ішемії та токсичного враження еритропоетинпродукуючих органів - нирок та печінки з'являється недостатність виробки ендогенного еритропоетину. Це другий чинник, внаслідок якого потрібно введення екзогенного еритропоетину з другої доби від одержання тяжкої опікової травми. Внаслідок того, що опікова анемія не є залізодефіцитною, екзогенний еритропоетин вводиться без застосування препаратів заліза. Пошкодження еритропоетинпродукуючих органів, які до одержання опікової травми у більшості випадків мали нормальну функцію, несуть під час гострого періоду опікової хвороби оборотний характер і у подальшому вони почнуть нормально продукувати власний еритропоетин. Тому введення екзогенного еритропоетину проводять в оптимальні дози 30-50 МО /кг маси обпеченого. Найбільш фізіологічним є використання рекомбінантного людського еритропоетину - синтетичної форми природного гормону.

Таким чином, введення екзогенного еритропоетину на другу добу від одержання опікової травми буде мати профілактичний ефект по запобіганню розвитку анемії та забезпеченню оптимальних умов для формування повноцінних механізмів довгострокової адаптації еритроноу до екстремального впливу під час гострого періоду опікової хвороби, відтворення повноцінних еритроцитів, відновлення їх основної функції - транспорту кисню до органів та тканин. Введення екзогенного еритропоетину в дозі 30-50 МО/кг маси обпеченого один раз на добу на другу добу опікового шоку є оптимальним в профілактиці розвитку анемії під час наступної стадії гострого періоду опікової хвороби - стадії опікової токсемії.

Реалізують спосіб наступним чином. Катетеризують центральну вену. Розраховують потрібну дозу рекомбінантного еритропоетину альфа людини - препарату "ЕПРЕКС" фірми Janssen-Cilag (Бельгія) корпорації Johnson & Johnson (USA) з розрахунку 30-50 МО на кілограм маси тіла обпеченого, яку одноразовим шприцом вводять внутрішньовенно обпеченому на другу добу гострого періоду опікової хвороби в катетер центральної вени.

Приклад 1. Хворий С., 24 роки, поступив у відділення інтенсивної терапії у стані вкрай тяжкого опікового шоку, зразу після отримання опіку полум'ям електродуги I-II-III-IV ст. 70% поверхні тіла (40% - глибокого), з явищами згущення крові внаслідок тяжкої опікової травми. Гемоглобін крові -

187 г/л, кількість еритроцитів крові -  $5,6 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 56%. Катетеризована центральна вена. Почата відповідна протишокова терапія. Враховуючи тяжкий опік у хворого передбачувався вкрай тяжкий перебіг опікової хвороби з тяжкою опіковою анемією на наступних стадіях, тому розрахована доза еритропоетину альфа - 50 МО/кг маси обпеченого. Еритропоетин альфа - препарат "Епрекс" введено в розрахованій дозі з метою профілактики опікової анемії на другу добу після отримання опіку, в стадії опікового шоку. Період опікового шоку у обпеченого скінчився на четверту добу після отримання опіку, але в наступні періоди опікової хвороби - стадії опікової токсемії та септикотоксемії у нього не було прикмет опікової анемії. Так, через тиждень після отримання опіку гемоглобін крові у нього був 140 г/л, кількість еритроцитів -  $4,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 32%, ще через 4 доби - гемоглобін крові - 109 г/л, кількість еритроцитів -  $3,27 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 40%, а на третій тиждень після отримання опіку - гемоглобін крові у нього був 106 г/л, кількість еритроцитів -  $3,09 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 32%. Таким чином, застосування Способу, що заявляється, попередило розвиток тяжкої опікової анемії, не дивлячись на важку опікову травму. Переливань донорської крові обпеченому було не треба.

Приклад 2. Хворий Х, 3 роки 4 місяця, поступив у відділення інтенсивної терапії у стані опікового шоку середнього ступеня тяжкості, через 2 години після отримання опіку полум'ям, з наявністю опіків III ст. 20% поверхні тіла, з явищами незначного згущення крові внаслідок одержання опікової травми (гемоглобін крові - 141 г/л, кількість еритроцитів крові -  $4,3 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 43%). Катетеризована центральна вена. Почата відповідна протишокова терапія. У дитини передбачувався тяжкий перебіг опікової хвороби з можливим розвитком тяжкої опікової анемії на наступних стадіях. Розрахована доза еритропоетину альфа - з розрахунку 30 МО на кілограм маси обпеченої дитини. Еритропоетин альфа - препарат "Епрекс" з метою профілактики опікової анемії введений в розрахованій дозі на другу добу після отримання опіку, в стадії опікового шоку. Період опікового шоку у обпеченого скінчився на третю добу після отримання опіку, але в наступні періоди опікової хвороби - опікової токсемії та септикотоксемії у нього не було прикмет тяжкої опікової анемії. Так, через тиждень після отримання опіку гемоглобін крові у нього був 112 г/л, кількість еритроцитів -  $3,45 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 34%, через два тижня після отримання опіку - гемоглобін крові у нього був 115 г/л, кількість еритроцитів -  $3,45 \times 10^{12}$ /л,

гематокрит - 36%. Таким чином, застосування заявляемого способу попередило розвиток опікової анемії, не дивлячись на важку опікову травму у малолітньої дитини. Переливань донорської крові обпеченому не було треба.

Приклад 3. Хворий Г, 24 роки, поступив у відділення інтенсивної терапії у стані тяжкого опікового шоку, через годину після отримання опіку полум'ям I-II-III-IV ст. 40% поверхні тіла (8% - глибокого), опіку дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості, з явищами значного згущення крові внаслідок вкрай тяжкої опікової травми з показниками крові: гемоглобін крові - 203 г/л, кількість еритроцитів крові -  $5,87 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 61%. Катетеризована центральна вена. Почата відповідна протишокова терапія. Враховуючи вкрай тяжкий опік у хворого передбачувався вкрай тяжкий перебіг опікової хвороби з тяжкою опіковою анемією на наступних стадіях, тому розрахована доза еритропоетину альфа - 50 МО/кг маси обпеченого. Еритропоетин альфа - препарат "Епрекс" введено в розрахованій дозі з метою профілактики опікової анемії на другу добу після отримання опіку, в стадії опікового шоку. Період опікового шоку у обпеченого скінчився на четверту добу після отримання опіку, але в наступні періоди опікової токсемії та септикотоксемії у нього не було прикмет тяжкої опікової анемії. Так, через тиждень після отримання опіку гемоглобін крові у нього був 112 г/л, кількість еритроцитів -  $3,5 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 32%, ще через тиждень - гемоглобін крові у нього був 1116 г/л, кількість еритроцитів -  $3,4 \times 10^{12}$ /л, гематокрит - 32%. Таким чином, застосування способу, що заявляється, попередило розвиток тяжкої опікової анемії, не дивлячись на важку опікову травму.

Таким чином, застосування способу, надає можливість запобігти переливанню донорської крові, зменшує кількість випадків розвитку опікової анемії під час гострого періоду опікової хвороби, зменшує кількість випадків тяжкої опікової анемії, скорочує термін лікування опікової хвороби, зменшує витрати на лікування тяжко обпеченого, зменшує ускладнень та розвитку критичних станів при опіковій хворобі, зменшення летальності, спосіб є простим у реалізації.

Інформаційна джерела

1. Саидов А.А., Кариєв М.Х., Яругський Е.Е. Современные принципы интенсивной терапии тяжело обожженных. Изд-во мед. лит. им. Абу Али ибн Сина - Ташкент 1998 - 62с.

2. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги. Руководство для врачей - СПб. СпецЛит, 2000 - С 427 - 428.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71