



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13942 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48  
G01N 33/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯГЕМОРАГІЧНОЇ АНЕМІЇ

1

(21) u200510971

(22) 21.11.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Васильченко Владислав Васильович, Мунтян Сергій Олексійович

(73) Васильченко Владислав Васильович, Мунтян Сергій Олексійович

(57) Спосіб лікування післягеморагічної анемії, що включає стимуляцію еритропоезу рекомбінантним еритропоетином людини, який **відрізняється** тим, що додатково встановлюють загальний обсяг крововтрати та досліджують вміст ендogenous еритропоетину у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на 3-5 добу післягеморагічного періоду та визначають тип реакції еритропоезу на

2

крововтрату, при цьому встановлюють ареактивний тип, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці дорівнює 30 мОд /мл й менше, чи гіпо-реактивний, якщо концентрація ендogenous еритропоетину у сироватці відповідає 30,01-50,00 мОд/мл, або реактивний, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці становить 50,01-100,00 мОд/мл, або гіперреактивний, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці складає 100,01 мОд/мл й більше, дослідження вмісту ендogenous еритропоетину у сироватці здійснюють, якщо загальний обсяг крововтрати становить понад 20 % від обсягу циркулюючої крові, а рекомбінантним еритропоетином людини впливають за наявності ареактивного чи гіпо-реактивного типів реакції еритропоезу.

Корисна модель відноситься до медицини, переважно до досліджень чи аналізу матеріалів особливими способами, переважно біологічних, наприклад крові, до засобів хімічного аналізу крові та може бути використаною, як засіб гемостимулюючої терапії у післягеморагічному періоді у невідкладній хірургії при компенсації крововтрати.

Останнім часом відношення до алогенних гемотрансфузій компонентами донорської крові змінилося, внаслідок можливості зараження як гемотрансмісивними інфекціями: гепатитом, сифілісом, СНІДом, цитомегаловірусом, Т-клітинною лімфотропною лейкемією, малярією [1-5]. Важливе значення для клініцистів мають постгемотрансфузійні реакції та ускладнення. Водночас, велика потреба лікувальних установ у компонентах і препаратах крові поєднується з їх зростаючою собівартістю, до того ж додаткові труднощі створює скорочення донорського контингенту [6], що зумовлює необхідність застосування альтернативних і більш безпечних засобів лікування післягеморагічної анемії.

У лікуванні анемії різного генезу встановлено застосування рекомбінантного людського еритропоетину (рЕПО), як стимулятора еритропоетичної функції [7]. Вплив рЕПО зумовлює регуляцію та

стимуляцію еритроїдного диференціювання на останніх стадіях перетворення стовбурових клітин у зрілі еритроцити, а транскрипція гена ендogenous еритропоетину (ЕПО) у ниркових перитубулярних ендотеліальних клітинах і гепатоцитах регулюється киснечутливими факторами, що посилюють експресію гена у разі скорочування доставки кисню [3, 8-11]. Але з відомих джерел не виявлено аргументованих показань, щодо використання рЕПО при лікуванні післягеморагічної анемії.

Відомий спосіб лікування післягеморагічної анемії, що включає стимуляцію еритропоетичної функції організму рекомбінантним еритропоетином людини [12]. Проте використання рЕПО у післягеморагічному періоді без визначення груп хворих з пригніченням еритропоезу призводить до зайвих витрат препарату.

До основи корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб лікування післягеморагічної анемії, який шляхом диференціювання реакцій еритропоетичної функції, покращує ефективність та економічність при використанні.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при здійсненні у відомому способі лікування післягеморагічної анемії, що включає

(13) U  
13942  
(11)  
UA  
(19)

симуляцію еритропоезу рекомбінантним еритропоетином людини, відповідно до корисної моделі, додатково встановлюють загальний обсяг крововтрати, досліджують вміст ендogenous еритропоетину у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на 3-5 добу післягеморагічного періоду та визначають тип реакції еритропоезу на крововтрату, при цьому встановлюють ареаактивний тип, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці дорівнює 30 мОд/мл й менше, чи гіпореаактивний, якщо концентрація ендogenous еритропоетину у сироватці відповідає 30,01-50,00мОд/мл, або реактивний, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці становить 50,01-100,00мОд/мл, або гіперреактивний, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці складає 100,01мОд/мл й більше, дослідження вмісту ендogenous еритропоетину у сироватці здійснюють, якщо загальний обсяг крововтрати становить понад 20% від обсягу циркулюючої крові, а рекомбінантним еритропоетином людини впливають за наявності ареаактивного чи гіпореаактивного типів реакції еритропоезу.

Новим у порівнянні з прототипом є використання умовної шкали можливих реакцій еритропоезу на крововтрату, що сприяє не лише їх типуванню по концентрації ЕПО, але й визначенню оптимального показання до застосування рЕПО під час лікування. По зумовленому обсягу крововтрати, а саме понад 20% від ОЦК, спосіб регламентує доцільність дослідження ЕПО, стимуляцію еритроїдного диференціювання за допомогою рЕПО, що виключає зайвий обсяг лабораторних робіт та зайву витрату препарату, обмежує кількість та обсяг гемотрансфузій. При виявленні ареаактивного типу реакції реагування еритропоезу на крововтрату (вміст ЕПО до 30мОд/мл - у межах показників здорової людини та нижче), або гіпореаактивного (вміст ЕПО 30,01-50,00мОд/мл) використання рЕПО під час гемостимулюючої терапії найбільш доцільне. За цих умов проведення післягеморагічного періоду спостерігають швидке відновлення показників червоної крові за рахунок адекватної стимуляції еритропоезу, що обмежує кількість та обсяг гемотрансфузій, знижує ймовірність виникнення післягемотрансфузійних реакцій, ускладнень та зараження гемотрансмисивними інфекціями.

У випадках, коли за результатами досліджень вмісту ЕПО у сироватці крові встановлюють реактивний тип (вміст ЕПО у межах 50,01-100,00мОд/мл) чи гіперреактивний (вміст ЕПО понад 100,01мОд/мл) введення рЕПО у післягеморагічному періоді відмінюють, чим виключають витрату препарату та проведення чисельних параметрів способу, що відбивають концентрацію ЕПО у сироватці досліджуваної крові та пропонувані для типування реакцій реагування еритропоезу на крововтрату, межі їх диференціювання у заданій послідовності значень отримані й доведені ( $p < 0,05$ ) з урахуванням обстеження на рівень еритропоетину на 3-5 добу післягеморагічного періоду 72 хворих на виразковій гастродуоденальній кровотечі (таблиця). Граничні значення проміжків типування реакцій є оптимальними, оскільки вміст ен-

дogenous еритропоетину у сироватці крові здорової людини складає 10-30мОд/мл [7], при обстеженні вищезазначеного контингенту пацієнтів коливається у межах - від 3,64 до 260,73мОд/мл, а розширення чи звуження проміжків типування реакцій зв'язується з викривленням показань до використання рЕПО під час лікування, може призвести до зайвих витрат препарату, до збільшення обсягів гемотрансфузій та зараження крові гемотрансмисивними інфекціями. Крововтрата в ОЦК, при значенні, що дорівнює саме  $> 20\%$  та зумовлює доцільність дослідження вмісту ендogenous еритропоетину у сироватці крові, ґрунтується на тому, що рекомбінантний еритропоетин є альтернативою гемотрансфузії, показання для переливання крові є дійсними при крововтраті  $> 20\%$  ОЦК [13], а від того сприяє рішення поставленої задачі.

При експериментальній перевірці властивостей заявленого технічного рішення, була підтверджена корисність дії шкали можливих реакцій еритропоезу на крововтрату при виникненні пригнічення функції еритропоезу у хворих з рецидивом виразкової гастродуоденальної кровотечі.

Таким чином, кожна з відмітних ознак об'єкта є істотною, бо сприяє перетворенню технічного результату, а вилучення будь якої з них із запропонованої сукупності стримує можливість реалізації викладених властивостей. Втім, сукупність заявлених ознак корисної моделі є суттєвою, бо має логічний зв'язок з отриманням технічного результату, що заявляється, та відповідає критерію «новизна», оскільки явним чином не випливає з рівня техніки, що був досліджений заявником.

Сутність способу лікування післягеморагічної анемії полягає в наступному.

При госпіталізації хворих з фактами зупинення звичайної кровотечі або виразкової гастродуоденальної, що зупинялась у стаціонарі (консервативним або оперативним шляхом) спочатку досліджують обсяг крововтрати (V), значення якого обчислюють за формулою Мура [13].

$$V = Pq (Ht1 - Ht2) : Ht1$$

де P - вага хворого (кг), q - емпіричне значення, що відображає кількість крові у кілограмі ваги (70 мл для чоловіків і 65 мл для жінок), Ht1 - рівень гематокриту у нормі (45 - для чоловіків, 42 - для жінок), Ht2 - гематокрит хворого через 12-24 годин від початку кровотечі.

На 3-5 добу післягеморагічного періоду, після визначення середньоважкого (20-30 % ОЦК) чи важкого ( $> 30\%$ ) ступеня крововтрати проводять дослідження вмісту ендogenous еритропоетину у сироватці крові методом імуноферментного аналізу, з метою типування типу реакції еритропоезу на крововтрату. Якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці дорівнює 30 мОд/мл й менше, визначають ареаактивний тип реакції, якщо - 30,01-50,00мОд/мл -гіпореаактивний тип реакції, якщо - 50,01-100,00мОд/мл - реактивний, або, гіперреактивний, якщо кількість ендogenous еритропоетину у сироватці складає 100,01мОд /мл й більше. При виявленні ареаактивного чи гіпореаактивного типів реакції еритропоезу на крововтрату доводять можливість підшкірного введення рЕПО згідно інструкції до використання препарату, а при реактивно-

му чи гіперреактивному типам - запобігають його використанню.

Приклад 1. Хворий В. (медична карта №3436), 44 років, був госпіталізований 02.04.04 з приводу виразкової гастродуоденальної кровотечі. Ознаки кровотечі з'явилися за 2 доби. АТ=100/60мм; Нг, Рс=100уд/хв. Показники червоної крові: Ер - 2,8Т/л, Нб - 87г/л, Нт - 29%. Вага хворого 70кг. При екстреній ФЕГДС спостерігали виразку Ø 0,8см, з тромбованою судиною на дні, на нижній стінці цибулини 12-палої кишки.

Обсяг крововтрати за формулою Мура [13] складав 35% від ОЦК:

$$V = 70 \cdot 70 (45-29) : 45 = 1742\text{мл}$$

На 3 добу післягеморагічного періоду провели обстеження на вміст ЕПО у сироватці крові та встановили ареактивний тип реагування еритропоезу на крововтрату (ЕПО = 27,95мОд/мл). Для лікування післягеморагічної анемії пропонували використання рЕПО згідно інструкції до його використання препарату.

Приклад 2. Хворий Л. (медична карта №8124), 40 років, був госпіталізований 15.08.04 з приводу виразкової гастродуоденальної кровотечі. Ознаки кровотечі з'явилися за добу. АТ 100/70мм; Нг, Рс = 88уд/хв. Показники червоної крові: Ер - 2,8Т/л, Нб - 79г/л, Нт - 28%. Вага хворого 73 кг. При екстреній ФЕГДС виявили виразку Ø 1,0 см, яка прикрита згортком крові, на задній стінці цибулини 12-палої кишки.

Обсяг крововтрати за формулою Мура [13] складав 35% від ОЦК:

$$V = 73 \cdot 70 (45-28) : 45 = 1930\text{мл}$$

На 5 добу післягеморагічного періоду у сироватці крові досліджували вміст ЕПО у сироватці крові та встановили гіперреактивний тип реагування еритропоезу на крововтрату (ЕПО=105,46мОд/мл). Використання рЕПО було протипоказане.

Приклад 3. Хворий К. (медична карта №12514), 25 років, був госпіталізований 19.12.04 з приводу виразкової гастродуоденальної кровотечі. Ознаки кровотечі з'явилися за добу. АТ=120/70мм; Нг, Рс=90уд/хв. Показники червоної крові: Ер - 3,9Т/л, Нб - 119г/л, Нт - 39%. Вага хворого 72кг. При екстреній ФЕГДС - на передній стінці цибулини 12-палої кишки виразка Ø 0,8см, яка прикрита згортком крові.

Обсяг крововтрати за формулою Мура [13] склав 13% від ОЦК:

$$V = 72 \cdot 70 (45-39) : 45 = 1371\text{мл}$$

Обстеження на вміст НПО у сироватці крові не проводили, оскільки загальний обсяг крововтрати становив менше 20% від обсягу циркулюючої крові. Показання до включення у гемостимулюючу терапію рЕПО були відсутні.

Отже, приклад конкретного використання моделі лікування післягеморагічної анемії доводить можливість її реалізації в клінічних умовах відділень невідкладної хірургії, з перевершенням технічного результату. Властивості об'єкта сприяють виявленню хворих з пригніченням еритропоетичної функції, показань для впливу рЕПО з подальшою стимуляцією ЕПО при ареактивній чи гіпореактивній реакції на крововтрату і може бути корисним для хворих на виразкові гастродуоденальні кровотечі за допомогою звичайних засобів. Пропоновані заходи дозволяють шляхом диференціювання реакцій еритропоетичної функції, покращити ефективність та економічність, що втілені в обмеження обсягів і кількості гемотрансфузій, істотно зниження ризику виникнення післягемотрансфузійних реакцій та ускладнень, зараження гемотрансмісивними інфекціями і за сукупністю умов витримати відповідність критерію «промислова придатність».

Таблиця

Рівень еритропоєтину у сироватці крові хворих на виразкові гастродуоденальні кровотечі в залежності від обсягу крововтрати

Ступень крововтрати	Вміст еритропоєтину (мОд/мл)				Усього
	До 30 мОд/мл (18,03±7,39) N=27	30,01-50 мОд/мл (37,02±5,01) N=17	50,01-100 мОд/мл (71,56±13,68) N=18	Більше 100 мОд/мл (105,46±46,66) N=10	
Легкий (до 20 % ОЦК)	7	5	1	-	13
Середньоважкий (20-30 % ОЦК)	5	2	7	2	16
Важкий (більше 30 % ОЦК)	15	10	10	8	43

Джерела інформації:

1. Голосова Т.В., Никитин И.К. Гемотрансмиссивные инфекции М.: МИА. -2003.-192 с.

2. Суханов Ю.С., Федоров НА., Курдюмов В.Е. ПЦР-генотестирование крови и ее компонентов на ВИЧ, ЦМВ и вирусы гепатита В, С и G. // Вестник службы крови России. -1998. -№ 1. -С. 31-33.

3. Павлов А. Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гемат. и транс-фузиол. -1997. -Т.42. -№ 1. -С. 25-29.

4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей. -СПб: «Питер», 2000. -320 с.

5. Murthy K.K., Henrard D.R., Eichberg J.W. et al. Redefining the HIV-infectious window period in the chimpanzee model: evidence to suggest that viral

nucleic acid testing can prevent blood-borne transmission // *Transfusion*. -1999. -Vol. 39. -P. 688-693.

6. Хватов В.Б. Клинические и лабораторные аспекты профилактики гемотрансмиссивных инфекций // *Новое в трансфузиологии*. -2003. -Вып.34. -С. 30-38.

7. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б. Эритропоэтин в клинической медицине // *Terra Medica*. -1997. -№3. -С.9-13.

8. Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения // *Гематол. и трансфузиол.* -2000. -Т.45. -№ 6. - С. 4-8.

9. Зак К.П., Бутенко А.К., Анучин А.Н. Биологические и лечебные свойства эритропоэтина // *Лікарська справа*. -2002.-№ 8. -С. 113-120.

10. Фишер Дж. Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // *Гематология* -1997. -Т. 42, № 1. -С. 19-22.

11. Шиффман Ф.Дж. Патифизиология крови. Пер. с англ. -СПб.: «Невский Диалект», 2000. -448 с.

12. Atabek U., Alvarez R., Pello M.J. et al. Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in postsurgical patients // *Am.J.Surg.*-1994.- Vol.61.- P.74-77.

13. Клигуненко Е.Н., Кравец О.В. Интенсивная терапия кровопотери: Учебно-методическое пособие. - Днепропетровск: Пороги, 2004.- 145С.