



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **74932**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 06575**

(22) Дата подання заявки: **30.05.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **12.11.2012**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **12.11.2012, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Риндіна Наталія Геннадіївна (UA),  
Кравчун Павло Григорович (UA),  
Мішина Марина Митрофанівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,  
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

**Свтушенко Тамара Григорівна**

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ЕРИТРОПОЕЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АНЕМІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки активності еритропоезу включає визначення маркерів функціонального стану червоного кісткового мозку. У хворих з поєднаним перебігом хронічної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та анемії активність еритропоезу оцінюють за рівнем в крові розчинного рецептора трансферину (ррТф), який визначають імуноферментним методом. При зменшенні рівня ррТф порівняно з попередніми або контрольними вимірами реєструють зниження активності еритропоезу.

**U**  
**UA 74932**



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, внутрішніх хвороб та нефрології, і може бути використаною для оцінки активності еритропоезу у хворих з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН), що супроводжується хронічною хворобою нирок (ХХН).

До факторів, які суттєво впливають на прогноз і клінічний перебіг ХСН, належать супутні дисфункція нирок і анемія хворих [Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure*.-2010. - № 12. - P. 104-105].

В свою чергу, характер та тяжкість поєданого перебігу цих захворювань залежить багато в чому від адаптаційних можливостей організму хворого.

Відомо, що маркером адаптаційних реакцій організму є активність еритропоезу. Достатня активність еритропоезу вказує на існування адекватних адаптаційних реакцій організму на конкретному етапі. Зниження активності еритропоезу характеризується прогресуванням ступеня тяжкості анемії, зростанням ниркової дисфункції та погіршенням клініки перебігу ХСН.

Еритропоез - один із самих потужних процесів утворення клітин в організмі. У дорослої людини еритропоез протікає у кістковому мозку. Родоначальниками кровотворення є стовбурні клітини, які здатні давати усі ростки клітин крові.

Активність еритропоезу є важливим діагностичним показником багатьох хронічних захворювань, в тому числі при їх поєданому перебігу. Визначення активності еритропоезу у зв'язку з цим набуває важливого прогностичного значення. Активність еритропоезу регулює еритропоетин, який виробляється нирками. Нормальний еритропоез забезпечується базальним виробленням еритропоетину. При анемії вироблення еритропоетину підвищується. Посилена проліферація еритроїдного ростка у відповідь на підвищення концентрації еритропоетину можлива тільки при нормальному стані кісткового мозку і достатньому вмісті заліза в організмі (в клітинах ретикулоендотеліальної системи). Порушення обміну заліза прискорює утворення анемії.

Адекватний рівень еритропоезу неможливий при нестачі або порушенні обміну речовин, які надходять тільки з їжею. Вітамін В12 і фолієва кислота, беручи участь в обміні нуклеотидів, є незамінними факторами для синтезу ДНК і поділу будь-яких клітин. Нестача в організмі цих вітамінів призводить до розвитку анемії.

Індикатором активності еритропоезу може служити фракція незрілих ретикулоцитів (IRF % - Immature Reticulocyte Fraction). Підвищення IRF фіксується при залізодефіцитній анемії до збільшення відносної кількості ретикулоцитів, а отже характеризується великою діагностичною цінністю.

Інгібіторами еритропоезу є деякі середньомолекулярні токсини. Баланс активності цих токсинів і еритропоетину регулює еритропоез. При нирковій недостатності і ряді хронічних захворювань, які супроводжуються підвищенням утворення чи порушенням виведення середньомолекулярних токсинів, пригнічується еритропоез і розвивається анемія.

Причини розвитку анемії на тлі ХСН та ХХН багатогранні. Відомо, що еритропоетин регулює утворення гемоглобіну, ріст концентрації якого (еритропоетину) прискорює синтез глобіну. Комплекс гемоглобіну і гемопексину захоплюється печінкою, гем відщеплюється і використовується для синтезу білірубину та інших жовчних пігментів, або випускається в рециркуляцію в комплексі з трансферином для повторного використання кістковим мозком в процесі еритропоезу. Відома роль ішемічної дисфункції кісткового мозку у хворих на ХСН, у зв'язку з чим визначення маркерів оцінки функціонального стану кісткового мозку у анемічних хворих на тлі різних патологічних станів є важливим діагностичним заходом [Opasich C. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of in patients with chronic heart failure / C Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi // *Eur. Heart J.*-2005. - № 26. - P. 2232-2237].

Даний спосіб оцінки активності еритропоезу у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів оцінки активності еритропоезу шляхом оцінки цієї активності у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі оцінки активності еритропоезу, що включає визначення маркерів функціонального стану кісткового мозку, згідно з корисною моделлю, у хворих з поєднаним перебігом хронічної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та анемії активність еритропоезу оцінюють за рівнем в крові розчинного рецептора трансферину (ррТф), який визначають імуноферментним методом, і при зменшенні рівня ррТф

в порівнянні з попередніми або контрольними вимірами реєструють зниження активності еритропоезу, при цьому низьку активність еритропоезу діагностують при рівні ррТф  $1,265 \pm 0,15$  пкг/мл.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що розчинний рецептор трансферину (ррТф) представляє собою пептид з молекулярною масою 95 кДа, який відчіплюється від рецептора на поверхні клітини та потрапляє у кровообіг. Близько 80 % рецепторів трансферину (рТф) локалізовано на плазматичній мембрані еритропоетичних клітин. Щільність рТф на поверхні клітин-попередників еритроцита підвищується у міру їх розвитку до ретикулоциту. У той же час, на поверхні зрілого еритроцита ці рецептори не виявляються. Показник ррТф відображує оновлення еритроїдних клітин, яке визначається швидкістю проліферації і потребою в залізі. Зміни рівня ррТф у сироватці крові пов'язують із змінами швидкості росту еритроїдної тканини [Skikne B.S. Circulating Transferrin Receptor Assay-Coming of Age / B.S. Skikne // Clinical Chemistry.-1998. - Vol. 44, № 1. - P. 7-9].

Ефективність способу доказана експериментально. У дослідженні брали участь 129 пацієнтів на ХСН, що супроводжувалась ХХН та анемією. Група анемічних хворих на ХСН з ХХН (n=71). Група ХСН та ХХН без анемії (n=58).

Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники еритропоезу, ррТф у хворих на ХСН з анемією за наявності ХХН

Показник, одиниці вимірювання	Група анемічних хворих на ХСН з ХХН (n=71)	Група ХСН та ХХН без анемії (n=58)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$3,34 \pm 0,06^{**}$	$4,61 \pm 0,06$
Гемоглобін, г/л	$88,87 \pm 1,92^{**}$	$135,4 \pm 1,42$
КП, Од	$0,78 \pm 0,005^{**}$	$0,87 \pm 0,003$
ШКФ, (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	$51,82 \pm 2,81^{**}$	$89,7 \pm 3,52$
Розчинний рецептор трансферину, пкг/мл	$1,265 \pm 0,15^{*}$	$2,25 \pm 0,067$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН, \*\* -  $p < 0,01$  при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН.

Для осіб з анемією на тлі ХСН та ХХН визначено вірогідне зменшення концентрації ррТф порівняно з пацієнтами на ХСН та ХХН, що не мали ознак анемії. У хворих основної групи виявлені прямі зв'язки між рівнем ррТф та Hb ( $r=0,34$ ), ШКФ ( $r=0,58$ ). Тобто зростання ниркової дисфункції у хворих з анемією на тлі ХСН та ХХН супроводжується зменшенням концентрації ррТф, що вказує на зниження активності еритропоезу, та формуванням анемії. Тому саме ррТф пропонується використовувати як маркер активності еритропоезу у хворих з анемією на тлі ХСН, яка супроводжується ХХН.

Спосіб виконують наступним чином: Пацієнту імуноферментним методом вимірюють показник ррТф. При зменшенні рівня ррТф в порівнянні з попередніми або контрольними вимірами реєструють зниження активності еритропоезу. Низьку активність еритропоезу діагностують при рівні ррТф  $1,265 \pm 0,15$  пкг/мл.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1.

Хворий А., 64 роки, надійшов до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, стомлюваність, задишку під час підйому сходами на 1-2 поверх. Встановлено, що протягом останніх 10 років відмічав підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст., але регулярно ліки не приймав.

При об'єктивному обстеженні: Хворий достатньої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки блідні, чисті. Над легеньми везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 90 за хвилину. Артеріальний тиск 160/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Набряки верхньої третини гомілок.

Хворому проведено обстеження. В клінічному аналізі крові визначено зниження рівня гемоглобіну до 89 на  $10^{12}/л$ . Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 50 мг/л.

Хворому встановлений діагноз: Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II Б стадії. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3

ступеня, ризик високий. Цукровий діабет II типу. Хронічна хвороба нирок: діабетична нефропатія. Вторинна анемія середньої тяжкості.

Додаткове дослідження: імуноферментним методом в крові визначений рівень ррТф: 1,115 пкг/мл.

5      Приклад 2.

Хвора А., 74 роки, надійшла до кардіологічного відділення зі скаргами на стомлюваність, задишку під час підйому сходами на 2-3 поверх, набряк ніг. Вищевказані скарги з'явилися 4 роки тому, після перенесеного інфаркту міокарда. З анамнезу відомо, що пацієнтка страждає хронічним пієлонефритом. Встановлено, що протягом останніх 20 років відмічає підвищення

10      артеріального тиску до 160/100 мм рт. ст.

При об'єктивному обстеженні: Хвора зниженої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки дещо бліднуваті, чисті. Над легеньми везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 96 за хвилину. Артеріальний тиск 150/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Набряки середньої третини гомілок.

15      В клінічному аналізі крові визначено рівень гемоглобіну 123 на  $10^{12}/л$ . Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 22 мг/л.

Хворій встановлений діагноз: Ішемічна хвороба серця. Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II Б стадії. Гіпертонічна хвороба III стадії, 2 ступеня, ризик дуже високий. Хронічна хвороба нирок III стадії: некалькульозний пієлонефрит, гіпертензивна нефропатія. Вторинна анемія середньої тяжкості.

20      Додаткове дослідження: імуноферментним методом в крові визначений рівень ррТф: 1,220 пкг/мл.

### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Спосіб оцінки активності еритропоезу, що включає визначення маркерів функціонального стану червоного кісткового мозку, який **відрізняється** тим, що у хворих з поєднаним перебігом хронічної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та анемії активність еритропоезу оцінюють за рівнем в крові розчинного рецептора трансферину (ррТф), який визначають

30      імуноферментним методом, і при зменшенні рівня ррТф порівняно з попередніми або контрольними вимірами реєструють зниження активності еритропоезу, при цьому низьку активність еритропоезу діагностують при рівні ррТф  $1,265 \pm 0,15$  пкг/мл.

---

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

---

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

---

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