



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15121 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

#### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОГО СЕПСИСУ, УСКЛАДНЕНОГО АНЕМІЄЮ

1

2

(21) u200512119

(22) 16.12.2005

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Нестеренко Олексій Миколайович

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ ІМ.М.ГОРЬКОГО

(57) Спосіб лікування тяжкого сепсису, ускладне-  
ного анемією, що включає екстракорпоральну ан-

тибактеріальну терапію, який **відрізняється** тим,  
що вищу разову дозу бактерицидного антибіотика і  
2 мл 1% розчину натрію аденозинтрифосфату  
уводять у донорські розморожені відмиті еритро-  
цити об'ємом 3-6 мл/кг маси тіла, інкубують протя-  
гом 30 хвилин при кімнатній температурі, після  
чого проводять трансфузію отриманої суміші.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до ін-  
тенсивної терапії і може бути використаний для  
лікування тяжкого сепсису, ускладненого анемією.

Відомий спосіб лікування хворих із гнійною хі-  
рургічною патологією, що включає екстракорпора-  
льну антибіотикотерапію, шляхом виконання пла-  
змафереза в сполученні з екстракорпоральною  
інкубацією клітинної маси з антибактеріальними  
препаратами, який узятий нами у якості прототи-  
пу [1].

За даним способом у комплексі лікування хво-  
рих із гнійною хірургічною патологією роблять ек-  
сфузію 400мл крові пацієнта в контейнер типу  
«Гемакон» із цитратним стабілізатором. Контейнер  
центрифугують протягом 10 хвилин при швидкості  
обертання 2000 оборотів у хвилину, відокремлю-  
ють плазму. У контейнер із клітинною масою до-  
дають разову дозу антибіотика в стандартному  
розведенні відповідно до передбачуваної чутливо-  
сті мікробіоти у вогнищі інфекції і 2мл 1% розчину  
АТФ. Далі контейнер інкубують у термостаті при  
температурі 37°C на протязі 45 хвилин. Клітинну  
масу розбавляють ізотонічним розчином і перели-  
вають хворому. Сеанси повторюють через 48 го-  
дин.

До недоліків способу відносяться:

- необхідність виконання ексфузії 400мл крові, що  
обмежує використання прототипу у хворих на тяж-  
кий сепсис із явищами синдрому поліорганних по-  
рушень і септичної (токсичної) анемії з рівнем ге-  
моглобіну <70г/л;
- високий ризик розвитку ускладнень із боку крово-  
обігу під час ексфузії 400мл крові - зриву гемоди-  
намичної компенсації в умовах кризи мікроцирку-

ляції при септичній дистрибутивній гіповолемії, при  
септичному шоку в пацієнтів, яким проводиться  
гемодинамічна підтримка – інфузійна терапія, ва-  
зопресорна й інотропна терапія;

- необхідність у спеціальному устаткуванні -  
центрифузі для виконання дискретного плазмафе-  
реза або у наявності апаратури і плазмодіалізаторів  
для виконання мембранного плазмафереза; у на-  
явності термостата, що забезпечує інкубацію клі-  
тинної маси при температурі 37°C на протязі 45  
хвилин.

Усе це унеможлиблює використання даного  
способу в медицині критичних станів при лікуванні  
хворих на тяжкий сепсис, який ускладнено синд-  
ромом поліорганних порушень, септичною дистри-  
бутивною гіповолемією, септичним шоком, септич-  
ною анемією (при рівні гемоглобіну <70г/л).

В основу корисної моделі покладена задача  
створення способу лікування тяжкого сепсису,  
ускладненого анемією, у якому забезпечується  
підвищення його безпеки, ефективності, приступ-  
ності, простоти й прискорення часу його виконання  
за рахунок використання у якості клітин-  
контейнерів для спрямованого транспорту антибі-  
отика у вогнище запалення донорських розморо-  
жених відмитих еритроцитів.

Поставлена задача вирішується за рахунок то-  
го, що в способі лікування тяжкого сепсису, ускла-  
дненого анемією, який включає екстракорпоральну  
антибактеріальну терапію, відповідно до корисної  
моделі, вищу разову дозу бактерицидного антибіо-  
тика і 2мл 1% розчину АТФ уводять у донорські  
розморожені відмиті еритроцити об'ємом 3-6мл/кг  
маси тіла, інкубують на протязі 30 хвилин при кім-

(13) U  
(11) 15121  
(19) UA

натній температурі, після чого проводять трансфузію отриманої суміші.

Спосіб здійснюють наступним чином: у хворих на тяжкий сепсис, який ускладнено анемією (рівень гемоглобіну <70г/л), виконують екстракорпоральну антибактеріальну терапію. При цьому вищу разову дозу бактерицидного антибіотика і 2мл 1% розчину АТФ уводять у донорські розморожені відмиті еритроцити, об'ємом 3-6мл/кг маси тіла, інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, після чого проводять трансфузію отриманої суміші. Процедуру повторюють до трьох разів з інтервалом у 48 годин.

Пропонований у спосіб, який заявляється, лікувальний прийом розроблено емпірично на підставі клініко-лабораторного і клініко-морфологічного аналізу динаміки перебігу тяжкого сепсису, ускладненого синдромом поліорганних порушень - септичного дистрибутивної гіповолемією, септичним шоком, ендогенною інтоксикацією, септичною анемією в 15 хворих сепсисом, що знаходилися в критичному стані. У них же його й клінічно апробовано [2].

Відповідно до ключових рекомендацій з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку, які розроблені експертами міжнародного руху за виживання при сепсисі [Surviving Sepsis Campaign] наріжний камінь лікування тяжкого сепсису - внутрішньовенна антибактеріальна терапія, а наявність септичної анемії з рівнем гемоглобіну <70г/л вимагає призначення еритроцитарної маси до досягнення рівня гемоглобіну 70-90г/л [3, 4, 5]. У спосіб, що заявляється, враховані ці обидва моменти.

Підвищення ефективності антибактеріальної терапії досягається цілеспрямованим транспортом антибіотика до вогнища інфекції в еритроцитарних контейнерах. При цьому в залежності від способу готування еритроцитарних носіїв нагромадження антибіотиків у печінці збільшується до трьох разів, у селезінці (найважливішому органі імунної системи - до 19-27 разів, у нирках - до 1,5 раза. Крім того, збільшується період напіввиведення і середній час утримання препарату в організмі [6].

Традиційне дістання еритроцитарної клітинної маси шляхом плазмафереза в умовах анемії і нестабільного кровообігу у хворих на тяжкий сепсис і септичний шок небезпечно збільшенням кризи макро- і мікроциркуляції, порушенням доставки кисню тканинам. З цього клінічного протиріччя і виникла ідея корисної моделі, що заявляється.

До використання донорських відмитих розморожених еритроцитів як клітин-контейнерів - переносників антибактеріальних препаратів прийшли емпірично на підставі лікування за способом, що заявляється, 15 пацієнтів тяжким сепсисом, ускладненим анемією [2].

Відмиті розморожені еритроцити - це еритроцитарна маса, яка багаторазово (3-5 разів) відмита стерильним фізіологічним розчином. Це клітини, мембрани яких максимально очищені (звільнені), у тому числі і від імуноагресивних елементів плазми, клітинних елементів крові [7].

На відміну від нативних відмитих еритроцитів відмиті після розморожування еритроцити не міс-

ять імунокомпетентних клітин крові й антитіл до них [7].

Така обробка еритроцитарної маси дозволяє не тільки уникнути сенсibilізації хворого, зменшити ризик зараження інфекціями, що передаються через кров (гепатити, ВІЛ, герпетична, цитомегаловірусна інфекція, пріоновий губчатий енцефаліт та ін.), звести до мінімуму ризик посттрансфузійних ускладнень, але й збільшити здатність еритроцитів (кліток-контейнерів) до сорбції антибіотика [7].

Емпірично позитивний клінічний ефект корисної моделі, що заявляється, досягався при дотриманні параметрів, що заявляються, -інкубації з бактерицидним антибіотиком при кімнатній температурі протягом 30 хвилин не менш трьох мільярдів клітин-контейнерів - донорських розморожених відмитих еритроцитів, що відповідає об'ємові 3-6мл/кг маси тіла. Додавання до клітинної маси 2мл 1% розчину АТФ оптимізувало зв'язування еритроцитами антибіотика за рахунок зміни мікров'язкості мембран клітин [2, 6, 8].

Наводимо конкретні приклади виконання способу.

Приклад 1. Хвора В., 18 років (Історія хвороби №19994), госпіталізована до проктологічного відділення з діагнозом: Мегадоліхоколон, синдром Пайра, декомпенсована кишкова непрохідність. У зв'язку з наростанням синдрому ендогенної інтоксикації, значною аліментарною гіпотрофією (маса тіла близько 30кг, зріст - 162см) на тлі хронічного гіповолемічного шоку в плановому порядку виконана колектомія, ілеоректоанастомоз. Через 11 діб у зв'язку з розвитком паралітичної кишкової непрохідності, двостороннього гідротораксу, асцити, гіпертермії, виконана термінова релапаротомія, накладення двоствольної ілеостоми.

Перебіг післяопераційного періоду ускладнився розвитком тяжкого хірургічного сепсису з явищами поліорганних порушень - токсичної нефрогепатопатії, дисметаболічної міокардіопатії на тлі хронічного гіповолемічного шоку, кахексії, гіпертермічного синдрому до 38°C, імунного дистресу в стадії імунодефекту, важкої септичної токсичної анемії (Еритроцити 1,4Т/л, гемоглобін 40г/л, кольоровий показник 0,9; помірні анізоцитоз і пойкилоцитоз), тромбоцитопенії - 147Г/л при концентрації паличкоядерних нейтрофілів 20%; стійкої бактеріурії, циліндрурії. АТ 70/50мм рт.ст., ЧСС 78 у хв. Гіперфібриногенемія - 15г/л, гіпохолестерінемія - 2,5ммоль/л.

При мікробіологічному дослідженні асцитичного вмісту черевної порожнини висіяні *E.Coli* 10<sup>5</sup> і *Enterobacter aerogenes* 10<sup>5</sup> із збереженою чутливістю до антибіотиків фторхинолонового ряду.

Вирішено виконати лікування за способом, що заявляється.

Тричі з інтервалом у 48 годин виконані трансфузії розморожених відмитих еритроцитів з введенням у клітинну масу абактала (400мг пефлосацина на сеанс).

В результаті проведеного лікування відзначена нормалізація температури тіла, відновлення апетиту, нормалізація формули білої крові - зменшення концентрації паличкоядерних нейтрофілів до 9%; нормалізація концентрації тромбоцитів -

247Г/л; корекція анемії - еритроцити 3,8Т/л, гемоглобін 12 г/л. АТ стабілізувалося на рівні 90/60мм рт.ст.

Хвора почала ходити. Через 12 діб після закінчення лікування згідно способу, що заявляється, була виписана з відділення для амбулаторного лікування у хірурга за місцем проживання.

Приклад 2. Хворий Д., 53 роки (Історія хвороби №9319) знаходився на лікуванні у відділенні проктології з діагнозом: гострий гнильний пельвіоректальний парапроктит, гнильна флегмона правого й лівого заочеревинного простору, перитоніт, тяжкий хірургічний сепсис, синдром поліорганичних порушень: гостра дихальна недостатність (синдром гострого ушкодження легень, правобічна нижньодольова госпітальна пневмонія, бронхообтураційний синдром); токсична, дисметаболічна міокардіопатія; синдром ендогенної інтоксикації тяжкого ступеня (гіперкатаболічний синдром, токсична нефро-гепатопатія); імунний дистрес; токсико-гіпоксична, дисциркуляторна енцефалопатія, септична токсична анемія.

Тричі, з інтервалом у 48 годин проведене лікування за способом, що заявляється, з метою оптимізації антибактеріальної терапії, у зв'язку зі стійким гіпертермічним синдромом (температура тіла 38°C), наявністю септичної дистрибутивної гіповолемії (АТ 90/60мм рт.ст., ЧСС 92 у хв.), тяжкої септичної токсичної анемії (еритроцити 1,7Т/л, гемоглобін 53г/л, кольоровий показник 0,85; помірні анізоцитоз і пойкилоцитоз; анізохромія еритроцитів з елементами патологічної регенерації - тельцями Жоллі), тенденції до тромбоцитопенії - 186,9М/л, тяжкого ендотоксикозу (концентрація паличкоядерних нейтрофілів 17%, токсична зернистість нейтрофілів ++; один нормоцит на 100 лейкоцитів), стійкої бактеріурії, кандидурії, гіперкатаболічного синдрому (стійка гіперазотемія - сечовина крові 20ммоль/л, креатинин 0,18ммоль/л при діурезі більш 1500мл на добу, тенденція до гіперглікемії - 7,5ммоль/л), при збільшенні в крові концентрації білків гострої фази (фібриноген - 6,7М/л, серомукоїд - 9,5г/л).

У зв'язку з тим, що з раневого виділення пацієнта висіяно полірезистентний штам *Pseudomonas aeruginosa* 10<sup>6</sup>, чутливий лише до цефтазидиму, у ході лікування за способом, що заявляється, використовували введення в донорські розморожені відмиті еритроцити 1000мг цефтазидима.

Після лікування за способом, що заявляється, відзначена виражена позитивна динаміка. АТ 110/70мм.рт.ст., ЧСС 84 у хв., температура тіла

37,2°C. З'явилася активна грануляція ран. У клінічному аналізі крові: невеликі анізоцитоз і пойкилоцитоз, еритроцити 2,08Т/л, гемоглобін 67г/л, кольоровий показник 0,96; тромбоцити 209Г/л, паличкоядерні нейтрофіли 7%. Нормалізація азотемії (сечовина 6ммоль/л, креатинин 0,084ммоль/л), глікемії - 5,2ммоль/л.

Через 29 діб після лікування за способом, що заявляється, пацієнт був виписаний з поліпшенням для амбулаторного лікування в хірурга за місцем проживання.

Переваги даного способу складаються в підвищенні його безпеки й ефективності в 3,3 раза, доступності, розширенні в 2,5 раза терапевтичних можливостей інтенсивного лікування хворих на тяжкий сепсис, ускладнений анемією і септичним шоком, що призводить до скорочення періоду критичного стану на 35%, термінів лікування на 15%, до зниження летальності на 20%.

Джерела інформації, прийняті до уваги:

1. Бельских А.Н., Потапчук В.Б., Лукин В.В. и др. Применение экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии у больных с хирургической инфекцией // Эфферентная терапия, 2003. - Т.9. - №1. - С.55-56.
2. Нестеренко А.Н. Оптимизация тактики диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2004. - №2(д). - С.70-72.
3. Dellinger R.Rh., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock// Crit. Care Med. - 2004 - Vol.32, N 3. - P.858-873.
4. Vincent J-L., Abraham E., Annane D. et al. Reducing mortality in sepsis: new directions// 2002 - Vol.6 - Suppl.3. - P.108-121.
5. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., др. Практическое руководство по лечению тяжелого сепсиса и септического шока// Укр. журнал екстремальн. медицини ім. Г.О. Можасва. - 2005. - №1. - т.6. - С.5-18.
6. Горбачев В.И., Зарубин М.В. Экстракорпоральная фармакотерапия // Эфферентная терапия, 2002. - Т.8. - №2. - С.12-19.
7. Козинец Г.И., Бирюкова Л.С., Горбунова Н.А., др. Практическая трансфузиология. - Москва: Триада-Х, 1977. - С.56-63.
8. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. - СПб: Фолиант, 2000. - 448с.