

# ОБОСНОВАНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОНОРСКИХ ОТМЫТЫХ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ

*Нестеренко А. Н., Черный В. И., Гюльмамедов Ф. И.*

*Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького*

Для обоснования технологии экстракорпоральной антибиотикотерапии (ЭКАБТ) с использованием донорских отмытых эритроцитов (ДОЭ) у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе (ХС) и септическом шоке как альтернативы традиционной ЭКАБТ проведено наблюдательное нерандомизированное когортное клиническое исследование 241 больного ХС. У 75 (31,12%) из 241 пациента, включенных в исследование, выявлена анемия с уровнем гемоглобина <70 г/л. Выполнено сравнение двух групп пациентов. В основной группе (38 пациентов) одно из введений антибиотика (АБ) осуществляли с использованием отмытых размороженных эритроцитов в качестве клеток-носителей АБ. Контроль – 37 пациентов, сопоставимых по патологии, тяжести состояния, полу, возрасту, но получавших внутривенно аналогичные АБ в аналогичных дозах. Патогенетически обоснованная технология ЭКАБТ с использованием ДОЭ позволила статистически значимо снизить в основной группе в сравнении с контролем шансы и риски летального исхода – отношение шансов (odds ratio, OR)=0,29 [95% ДИ 0,11–0,79],  $p=0,025$ ; отношение рисков (risk ratio, RR)=2,17 [95% ДИ 1,13–4,16],  $p=0,026$ .

**Ключевые слова:** тяжелый хирургический сепсис, микроциркуляторно-митохондриальный дистресс, анемия, экстракорпоральная антибиотикотерапия с донорскими отмытыми эритроцитами.

Сепсис остается глобальной проблемой человечества чрезвычайной важности, входя в десятку ведущих причин смерти в цивилизованном мире [15]. К сожалению, до настоящего времени в Украине отсутствует междисциплинарный общенациональный Консенсус по сепсису, нет национального Реестра пациентов, перенесших сепсис («patients who survive their episode of sepsis») и поэтому статистических данных по уровню заболеваемости и летальности при сепсисе в Украине нет [1, 6]. В структуре всех разновидностей сепсиса доминирует хирургический сепсис (ХС) [5]. Результаты лечения больных ХС остаются неудовлетворительными и требуют оптимизации принципов его диагностики, интенсивной терапии на основании уточнения механизмов патогенеза, тапатогенеза, формирования органных дисфункций в условиях клинического патоморфоза сепсиса, продолжающегося роста резистентности патогенов к антибиотикам (АБ) [3, 7, 8, 12].

Множество повреждающих факторов микробной агрессии в цепи патогенетических событий при сепсисе воздействуют на клеточные компоненты микроциркуляции – эндотелий, форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), вызывая микроциркуляторную дисфункцию. В развитии клинических проявлений тяжелого сепсиса, по мнению S. Trzeciak и E. P. Rivers [25],

ведущая роль принадлежит именно микроциркуляторной дисфункции. По данным S. Ince (2005) местный тканевой дистресс, вызванный микроциркуляторной дисфункцией и митохондриальной депрессией лежит в основе патогенеза сепсиса и септического шока. S. Ince квалифицировал это состояние как микроциркуляторный и митохондриальный дистресс синдром (ММДС). Некорригуемый ММДС приводит к развитию полиорганных нарушений (ПОН) при ХС [14].

Актуальной проблемой у септических пациентов остается анемия вследствие токсического угнетения эритропоэза, увеличения деструкции эритроцитов, их адгезии к стенкам сосудов и поглощения макрофагами [17–21]. И анемия, и изменения в эритроцитах – нарушение липидов их клеточных мембран с обнажением слоя фосфатидилсерина (признак суицидальной смерти эритроцитов – эритроптоза) [23] способствуют нарушениям в звене гемомикроциркуляции, приводят к клеточной дизоксии, усугубляют ММДС при сепсисе [20, 26].

Учитывая рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines по обязательной коррекции анемии [17, 24, 26] до достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л путем трансфузии донорских эритроцитов, весьма заманчивым следует считать клиническую разработку метода повы-

шения эффективности АБ терапии (АБТ) путем использования донорских отмытых эритроцитов в качестве фармакоцитов – клеток-носителей для направленного транспорта АБ в инфекционный очаг как альтернативы традиционной экстракорпоральной АБТ (ЭКАБТ) в условиях ММДС и анемии при ХС [2, 4, 11, 13].

### Цель исследования

Обоснование технологии экстракорпоральной АБТ с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом ХС и септическом шоке как альтернативы традиционной ЭКАБТ.

### Материал и методы

Обсервационное нерандомизированное когортное клиническое исследование 241 пациента с ХС проведено в Донецком областном клиническом территориальном медицинском объединении (ДОКТМО) в период с 1.01.1995 по 30.04.2010 гг. Клиническая диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока проводилась согласно определениям и рекомендациям 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATC/ SIS International Sepsis Definitions Conference [16]. Для стратификации пациентов по степени тяжести состояния в течение 24 часов после поступления оценивали шансы и риски летального исхода по шкале APACHE-II; динамику состояния пациентов с тяжелым ХС, осложненным СПОН на этапах лечения оценивали по шкале SOFA; наличие и тяжесть септического шока оценивали по шкале Spronk P. E. с соавт. (2004) [12].

Причинами развития хирургического сепсиса были: перитонит у 130; флегмоны мягких тканей забрюшинного пространства, спины, ягодиц, промежности, конечностей у 42; абсцессы брюшной полости у 41; острый гнилостный парапроктит у 15; паранефрит, пионефроз у 13 больных. Эти процессы осложнили течение периоперационного периода в процессе хирургического лечения таких нозологий как опухоли толстой и прямой кишки у 51; болезнь Крона у 24; сахарный диабет с ангиопатией нижних конечностей у 24; неспецифический язвенный колит у 19; острая кишечная непроходимость у 18; хронический колостаз у 25; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 17; калькулезный пиелонефрит у 13; острый панкреатит, панкреонекроз у 6; калькулезный холецистит, холангит у 7; острый аппендицит у 9, а также бытовые, криминальные, производственные и ятрогенные травмы кишечника у 28 пациентов.

На этапах исследования унифицированными методами определяли: уровень гемоглобина, концентрацию эритроцитов, лейкоцитарную формулу крови с вычислением интегральных гематологических индексов; газы крови и кислотно-основное

состояние (с вычислением residual anions). Определяли суррогатные маркеры микроциркуляторно-митохондриального дистресса – уровень суммы конечных продуктов метаболизма оксида азота – NO (mNO) нитритов/ нитратов в сыворотке крови (L. C. Green et al.); содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови; уровень антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы с вычислением степени дисбаланса процессов ПОЛ и антиокислительной системы (АОС); активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрацию в венозной крови молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) с вычислением их соотношения (МК/ПВК) и «избытка лактата» (XL). О степени нарушений энергетического обмена с развитием гипозергоза судили по концентрации АТФ в эритроцитах. О выраженности системной воспалительной реакции судили по уровню в крови белков острой фазы воспаления – серомукоида и фибриногена [12].

Идентификацию и определение чувствительности к антибиотикам клинически значимых бактерий и дрожжевых грибов производили с использованием высоко автоматизированной системы VITEK® 2 compact (bioMérieux Inc, USA) со встроенной экспертной программой с элементами интеллекта Advanced Expert System (AES™) и пластиковых карт: VITEK® 2 ID – для идентификации и VITEK® 2 AST – для выяснения чувствительности флоры методом разведения с определением минимальной ингибирующей концентрации антибиотика. До внедрения автоматизированной системы использовали дискониффузионный метод [12].

Статистическая обработка результатов исследований выполнена в лицензионных пакетах: MedStat v. 4. MS 000070–06.07.2009 (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2009) и Microsoft Office (X15–74884) for Windows® 7 Home Basic OA CIS & GE (BA 68–05421 A 00346–0EM–8992752–50013). Характер распределения цифровых данных (по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и теста Шапиро-Уилка. Поскольку распределение большинства оцениваемых количественных клинико-лабораторных показателей происходило по закону, который отличался от нормального, для описания этих показателей были использованные оценки: объема выборок, медианы выборок, ошибки медианы, I и III квартилей [ $Me \pm m (Q_I - Q_{III})$ ]; левых и правых границ 95% доверительного интервала оценки медианы, минимального и максимального значений по выборкам [9].

Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций неза-

висимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона, а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона. Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна. Для оценки тесноты корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции [9].

Для оценки влияния определенных факторов (характера лечения, изменений клинико-лабораторных параметров) на развитие клинических событий – смерти, ПОН, дыхательной недостаточности, требовавшей протезирования функции дыхания, были использованы расчеты отношения рисков и шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95% доверительного интервала (ДИ); для оценки эффективности лечения были использовали расчеты снижения абсолютного и относительного рисков развития события, а также вычисления количества больных, которых нужно лечить [9, 22]. Во всех случаях статистически зна-

чимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ( $p < 0,05$ ). Группа здоровых – доноры-добровольцы.

### Результаты и их обсуждение

У 75(31,12%) из 241 пациента, включенных в исследование выявлена анемия с уровнем гемоглобина менее 70 г/л (табл. 1, 2), что по SSC Guidelines [24] подлежало коррекции трансфузиями эритроцитарной массы до достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л. У всех (75) указанных пациентов был тяжелый ХС, а у 24(32%) из них течение сепсиса осложнилось развитием рефрактерного септического шока, синдромом полиорганного нарушения (СПОН) (табл. 1).

Первичный источник сепсиса у 53 человек (70,67%) локализовался в брюшной полости, у 17(22,67%) – в мягких тканях, у 5(6,67%) – в мочевом тракте (табл. 1, 4). Помимо анемии степень тяжести состояния была обусловлена нарушениями температурного гомеостаза – гипотермией (< 36°C) или гипертермическим (>38°C) синдромом, инфекционно-воспалительным эндотоксикозом (табл. 1, 2, 3), требовавшим экстренной мощной этиотропной и патогенетически ориентированной органопротективной интенсивной терапии.

Таблица 1

Некоторые демографические и клинические [Me±m (QI–QIII)] характеристики 75 пациентов анемией при тяжелом хирургическом сепсисе, распределенных на группы/когорты в зависимости от особенностей выполнения противомикробной химиотерапии

Демографические/ клинические характеристики в когортах	Группы сравнения пациентов	
	Контрольная (без ЭКАБТ†)	Основная (с ЭКАБТ†)
Число пациентов в группах/ когортах	37	38
В т.ч. септический шок (у человек)	12	12
Возраст, лет	56±3,41(39–66)#	51,5±3,02(36–58)#
Мужчин/женщин,%	20/17(54,1/45,9%)	22/16(57,9/ 42,1%)
APACHE II*, баллы	20±0,31(19–21)#	20±0,33(19–21)#
Прогноз летальности по APACHE II*	до 30%	до 30%
SOFA $\diamond$ , баллы	7±0,36(6–9)#	7±0,26(6–8)#
Прогноз летальности по SOFA $\diamond$	до 38%	до 38%
P.Spronk-Scale $\diamond$ , баллы	5±0,31(5–6)#	5± 0,21(4–6)#
Умерло $\diamond\diamond$ , человек (% в группе)	19(51,4%)	9 (23,7%)
Выжило $\diamond\diamond$ , человек	18	29
Источник сепсиса, у количества человек, (% в группе)		
Брюшная полость – 53 из 75 (70,7%)	25 из 37(67,6%)	28 из 38(73,7%)
Мягкие ткани – 17 из 75 (22,7%)	9 из 37(24,3%)	8 из 38(21,1%)
Мочевой тракт 5 из 75 (6,6%)	3 из 37(8,1%)	2 из 38(5,2%)
Всего в параллельном исследовании 75 человек: выживших – 47, умерших – 28.		

Примечание. \* – В первые сутки после установления диагноза сепсис/тяжелый сепсис.

$\diamond$  – Максимальный балл за 28-дневный период наблюдения.  $\diamond\diamond$  – В течение 28 дней наблюдения. # – Различия между группами сравнения статистически не значимы. † – Экстракорпоральная антибиотикотерапия (ЭКАБТ) на отмытых эритроцитах

По видовому составу лидером по доле положительных микробных культур у исследуемых пациентов с первичным очагом в брюшной полости было Гр(-) семейство Enterobacteriaceae. На втором месте – Гр(+) род Enterococcus, на третьем – P. aeruginosa и другие неферментирующие Гр(-) бактерии, на четвертом – Гр(+) род Staphylococcus (табл. 4).

У исследуемых пациентов с первичным очагом в мягких тканях по видовому составу лидером по доле положительных микробных культур был Гр(+) род Staphylococcus. Второе-третье

места делили Гр(+) род Enterococcus и Гр(-) семейство Enterobacteriaceae, на четвертое-пятое места делили – Гр(+) род Streptococcus и Гр(-) P. aeruginosa (табл. 4).

У исследуемых пациентов с первичным очагом в мочевом тракте по видовому составу лидером по доле положительных микробных культур было Гр(-) семейство Enterobacteriaceae. На втором месте – Гр(-) P. aeruginosa (табл. 4). Гемокультуры были положительны лишь у 3-х пациентов с высевом Гр(+) патогенов S. aureus и E. faecium.

Таблица 2

**Значения показателей гемоглобина, гематокрита и лейкоцитарного индекса интоксикации периферической крови [Me±m (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)] у пациентов с анемией вследствие тяжелого ХС на этапах лечения в зависимости от особенностей антибактериальной терапии (АБТ)**

Показатели, значения у здоровых, единицы измерения	АБТ	Исходные показатели	Через 48 часов от начала лечения	Через 96 часов от начала лечения
Гемоглобин. Референсная норма: 110-160 Г/л.	Т	66,5±1,01 (60-73) #×	83±0,96 (80-87,5)←-1;#×	108±2,3 (105-111)Ñ1;←-1;#×
	Э	67±1,57 (60-72) #×	85±0,92 (82-90)#×;←-1;	112±2,3 (102,5-119,5)Ñ1;#×;←-5
Гематокрит. Референсная норма: 37-50%	Т	20,7±0,6 (19-23,5)#×	24,8±0,31 (3,8-25,6)#×;←-5	31±0,3 (30-31,4)#×;Ñ1;←-1
	Э	20,6±0,55 (18,2-23)#×	25,6±0,2 (25,3-26,3)←-1;#×	32,2±0,28 (30,7-33,2)Ñ1;←-1;#×
ЛИИ Я.Я. Кальф-Калифа: 0,71±0,08 (0,57-1,09)	Т	12,3±2,1 (7,8-20,5)N1; #×	7,84±1,7 (5,8-12)←-×;#5	4,7±1,2 (3,1-5,7)Ñ1;←-5;#1
	Э	12,3±1,2 (10,3-17,4)N1; #×	4,7±0,3 (3,5-6,1)←-1;#5	1,3±0,1 (1,1-1,8)←-1;#1;Ñ1

**Примечание.** Сравнения с здоровыми маркированы как N; с исходными значениями – Ñ; с предыдущим этапом – ←; с аналогичным этапом в сравниваемых группах – #. Статистически значимые отличия для p<0,01 маркированы как 1; для p<0,05 – как 5; недостоверность различий как ×. Т – традиционная АБТ, Э – экстракорпоральная АБТ на отмытых эритроцитах

Таблица 3

**Значения некоторых интегральных гематологических индексов периферической крови, отражающих степень инфекционно-воспалительной реакции [Me ± m (Q<sub>I</sub> - Q<sub>III</sub>)] у пациентов с анемией вследствие тяжелого ХС, на этапах лечения в зависимости от особенностей АБТ**

Показатели, значения у здоровых, единицы измерения	АБТ	Исходные показатели	Через 48 часов от начала лечения	Через 96 часов от начала лечения
Ядерный индекс сдвига Нф А. А. Даштаянца: 0,085±0,01 (0,06-0,1)	Т	0,73±0,2 (0,5-1)N1; #×	0,52±0,1 (0,44-0,6) ←-×;#5	0,3±0,07 (0,2-0,4) ←-1;#1;
	Э	0,78±0,2 (0,6-1,1)N1; #×	0,33±0,02 (0,3-0,4) #5;←-1	0,16±0,01 (0,1-0,21) ←-1;#1;Ñ1
Нейтрофилы/лимфоциты: 2,31±0,1 (2,1-2,6)	Т	11,2±0,4 (9,6-13)N1; #×	7±0,19 (5,9-7,5)←-1;Ñ1;#×	4,21±0,11 (3,9-4,7)←-1;Ñ1;#×
	Э	11,0±1,9 (8,5-17,4)N1;#×	5,5±0,18 (5-6,3)←-1;#×	3±0,1 (2,5-3,9)Ñ1;←-1;#×
Нейтрофилы/моноциты: 10,59±0,95 (8,0-11,3)	Т	45,5±3,8 (42-76)N1; #×	25,5±0,92 (21,9-30) #×;←-1	14,6±0,36 (12,5-16,6)#×;Ñ1;←-1
	Э	45±4,9 (42-88)N1; #×	22±0,69 (19,5-27,3) ←-1;#×	12±0,39 (10-13,8)Ñ1;←-1;#×

**Примечание.** Сравнения с здоровыми маркированы как N; с исходными значениями – Ñ; с предыдущим этапом – ←; с аналогичным этапом в сравниваемых группах – #. Статистически значимые отличия для p<0,01 маркированы как 1; для p<0,05 – как 5; недостоверность различий как ×. Т – традиционная АБТ, Э – экстракорпоральная АБТ на отмытых эритроцитах

За время пребывания в стационаре семь видов микроорганизмов были высеяны у одного пациента, шесть – также у одного пациента, по 4 – у двоих, по 3 – у четверых, по 2 – у 16 и по одному – у остальных пациентов. 17% высеянных госпитальных штаммов патогенов демонстрировали поли- и панрезистентность к противомикробным химиопрепаратам.

Проявления ММДС, метаболического дистресса у пациентов с анемией вследствие тяжелого ХС – выраженные нарушения микроциркуляторного и энергетического гомеостаза в условиях снижения сатурации кислородом венозной крови (табл. 5, 6), высокого уровня белков острой фазы как маркеров системной воспалительной реакции, в условиях повышения содержания mNO при дисбалансе процессов ПОЛ/АОС – маркеров эритроцитопатии при сепсисе (табл. 7) – требовали заместительного лечения анемии с целью коррекции тканевой дизоксии.

С учетом поли- и панрезистентности высеваемых госпитальных патогенов – этиологически значимых для данного контингента пациентов

(табл. 4) требовалась оптимизация противомикробной химиотерапии путем использования нестандартной технологии экстракорпоральной фармакотерапии.

В условиях эволюционно закономерного и биологически целесообразного процесса роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также в силу немедицинских и медицинских воздействий на патогенные и условно патогенные микроорганизмы отмечается неуправляемый и прогрессирующий глобальный процесс превращения АБ-резистентности от поли- к панрезистентности. Таким образом, особо остро встал вопрос поиска путей оптимизации АБТ угрожающих жизни инфекций и сепсиса.

В связи с указанным нами разработана [10] и апробирована новая методика ЭКАБТ с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом ХС.

Использование довольно распространенной в странах постсоветского пространства и доказанной многими исследователями высокоэф-

Таблица 4

Рейтинг высеваемости патогенов\* (в % от общего числа высевок патогенов в группах I–II–III) в зависимости от локализация первичного источника инфекции у 75 пациентов с анемией вследствие тяжелого ХС\*\*

Брюшная полость (I)		Мягкие ткани (II)		Мочевой тракт (III)	
Патогены	%*	Патогены	%*	Патогены	%*
<i>Enterobacteriaceae:</i>	46	<i>Staphylococcus:</i>	56,5	<i>Enterobacteriaceae</i>	60
E.coli	23,8	S.aureus***	43,5	E.coli	40
P.mirabilis	11,1	S.epidermalis	13	Provid. rettgeri	20
P.vulgaris	4,8	<i>Enterococcus:</i>	13	<i>Pseudomonas:</i>	40
E.aerogenes	3,2	E.cecorum	13	Ps.aeruginosae	40
E.cloacae	3,2	<i>Enterobacteriaceae</i>	13		
<i>Enterococcus:</i>	28,6	P.vulgaris	13		
E.faecalis	9,5	<i>Pseudomonas:</i>	8,7		
E.faecium**	4,8	Ps.aeruginosae	8,7		
E.cecorum	4,8	<i>Streptococcus:</i>	8,7		
E.durans	3,2	Str.pyogenes	8,7		
E.gallinarum	3,2				
E.hirae	3,2				
<i>Pseudomonas+НГОВ</i>	22,2				
Ps.aeruginosae	15,9				
A.baumannii	3,2				
Morg. morganii	1,6				
Citrobact.freundii	1,6				
<i>Staphylococcus:</i>	3,2				
S.aureus	3,2				
*от 63 патогено-высевок		*от 23 патогено-высевок		*от 5 патогено-высевок	

Примечание. \*От общего числа высеянных патогенов по каждому из представленных первичных очагов инфекции. \*\*Гемокультура положительна у 1 из 53 пациентов подгруппы I. \*\*\*Гемокультуры положительны у 2-х из 17 пациентов подгруппы II. #В клинически значимых концентрациях  $\geq 10^6$  КОЕ.

##Микробиологические исследования гемокультур, отделяемого дренажей, ран; мочи

фективной методики ЭКАБТ с использованием в качестве контейнеров-носителей для антибиотика клеточной массы крови, получаемой путем плазмафереза, при тяжелой анемии вследствие сепсиса с уровнем гемоглобина менее 70 г/л, при тяжелом ХС и рефрактерном септическом шоке обуславливают высокий риск развития осложнений со стороны кровообращения.

Во время эксфузии от 400 мл крови при дискретном плазмаферезе существует угроза срыва гемодинамической компенсации в условиях кризиса микроциркуляции при септической дистрибутивной гиповолемии, но особенно при септическом шоке у пациентов, которым проводится гемодинамическая поддержка инфузионная терапия, вазопрессорная и инотропная терапия. Поэтому у рассматриваемого контингента технология, связанная с эксфузией крови, была неприемлема. Это клиническое противоречие и побудило нас к поиску выхода из сложившейся ситуации.

В основу разработки нового технического решения нами поставлена задача создания способа лечения тяжелого сепсиса, осложненного анемией, в котором обеспечивается повышение его безопасности, эффективности, доступности, воспроизводимости, простоты и ускорения вре-

мени его выполнения за счет использования донорских размороженных отмытых эритроцитов в качествах клеток-контейнеров для направленного транспорта антибиотика в очаг воспаления.

Поставленная задача нами решена за счет выполнения ЭКАБТ путем введения высшей разовой дозы бактерицидного антибиотика и 2 мл 1% раствора натрия аденозинтрифосфата в контейнер, содержащий донорские размороженные отмытые эритроциты объемом 3–6 мл/кг массы тела. Далее, полученную клеточную массу инкубировали с антибиотиком в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего проводили трансфузию полученной смеси. Процедуру повторяли до трех раз с интервалом в 24 часа.

Описанный метод лечения соответствует ключевым рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, которые разработаны экспертами Surviving Sepsis Campaign. Краеугольный камень лечения тяжелого сепсиса – внутривенная АБТ, а наличие анемии при ХС с уровнем гемоглобина ~ 70 г/л требует согласно рекомендациям SSC [24] назначение эритроцитарной массы до достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л. Таким образом, разработанный нами способ учитывает эти оба момента.

Таблица 5

Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей [Me ± m (Q<sub>I</sub> - Q<sub>III</sub>)], характеризующих микроциркуляторно-митохондриальный дистресс и состояние энергетического обмена у пациентов с анемией вследствие тяжелого ХС на этапах лечения в сравнении со здоровыми в зависимости от особенностей АБТ

Показатели, значения у здоровых, единицы измерения	АБТ	Исходные показатели	Через 48 часов от начала лечения	Через 96 часов от начала лечения
МК: 1,28±0,05 (1,13-1,32), ммоль/л	Т	3,4±0,3 (2,1-4,8)N1;#×	2±0,1 (1,8- 2,6)←5;#×	1,7±0,1 (1,3- 1,7)←1;#×
	Э	3,5±0,5 (2,2-4,6)N1;#×	1,96±0,08 (1,8-2,2)←5;#×	1,41±0,1 (1,3- 1,7)←1;#×
ПВК: 0,11±0,003 (0,09-0,12), ммоль/л	Т	0,34±0,02 (0,27-0,37)N1;#×	0,22±0,01 (0,2- 0,3)←5;#×	0,13±0,01 (0,1- 0,28)←1;#×;Ñ1
	Э	0,33±0,03 (0,26-0,36)N1;#×	0,2±0,01 (0,18- 0,24)Ñ1;#×	0,12±0,01 (0,11- 0,15)←1;#×;Ñ1
ЛДГ: 6,99±0,4 (4,72-8,48), мкат/л	Т	13,6±0,64#×	10,1±0,28 (9,8- 11,2)Ñ1;#×	8,52±0,29 (7,2- 9)←1;Ñ1;#×
	Э	13,7±1,08 (11,6-16,6)N1;#×	9,96±0,19 (9-10,2)Ñ1;#×	7,28±0,09 (7,1- 7,34)Ñ1;←1;#×
ХЛ: -0,03±0,04 (-0,09-0,09), ммоль/л	Т	1±0,15 (0,54 -1,4)N1;#×	0,42±0,01 (0,37- 0,49)Ñ1;#×	0,18±0,02Ñ1;#×
	Э	1,02±0,11 (0,8- 1,2)N1;#×	0,39±0,01 (0,37- 0,46)Ñ1;#×	0,09±0,02 (0,06- 0,2)←1;#×
МК/ПВК 11,39±0,32 (10,83-12,55)	Т	23,96±0,96 (22,7-25,3)N1;#×	18,50±0,26 (17,5- 19,1)Ñ1;#×	14,9±0,37 (13,8- 16,8)←1;Ñ1;#×
	Э	24,37±0,98 (21,5-27,8)N1;#×	17,41±0,21 (16,8-18,4)Ñ1;#×	13,11±0,29 (12,6-14,9)←1;Ñ1;#×

**Примечание.** Сравнения с здоровыми маркированы как N; с исходными значениями – Ñ; с предыдущим этапом – ←; с аналогичным этапом в сравниваемых группах – #. Статистически значимые отличия для p<0,01 маркированы как 1; для p<0,05 – как 5; недостоверность различий как ×. Т – традиционная АБТ, Э – экстракорпоральная АБТ на отмытых эритроцитах

Повышение эффективности АБТ достигается целенаправленным транспортом антибиотика к очагу инфекции в эритроцитарных контейнерах. При этом в зависимости от способа приготовления эритроцитарных носителей накопление антибиотиков в печени увеличивается до трех раз, в селезенке – важнейшем органе иммунной системы ~ до 19–27 раз, в почках – до 1,5 раз. Кроме того, увеличивается период полувыведения и среднее время содержания препарата в организме [2, 4, 11, 13].

Отмытые размороженные эритроциты ~ это эритроцитарная масса, которая многократно (3–5 раз) отмыта стерильным физиологическим раствором. Это клетки, мембраны которых максимально очищены (освобождены), в том числе и от иммуноагрессивных элементов плазмы, клеточных элементов крови. В отличие от нативных отмытых эритроцитов отмытые после размораживания эритроциты не содержат иммунокомпетентных клеток крови и антител к ним.

Такая обработка эритроцитарной массы позволяет не только избежать сенсбилизаций больного, уменьшить риск заражения инфекциями, которые передаются через кровь (гепатиты, ВИЧ, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, прионовый губчатый энцефалит и др.), свести к минимуму риск посттрансфузионных осложнений, но и увеличить способность эритроцитов (контейнеров клеток) к сорбции антибиотика.

Оценка эффективности разработанного нами

способа лечения тяжелого сепсиса, осложненного анемией, проведена в ходе обсервационного проспективного когортного контролируемого клинического исследования 75 пациентов с анемией при тяжелом ХС и септическом шоке. Выполнено сравнение двух групп пациентов. Основную группу составляли 38 пациентов, лечение которых проводили по описанному способу, при котором одно из введений АБ осуществляли с использованием отмытых размороженных эритроцитов в качестве клеток-контейнеров (клеток-носителей) антибиотиков. Группу контроля (табл. 1) составили сопоставимые по типу патологии, степени тяжести, полу и возрасту 37 пациентов, получавших аналогичные АБ-препараты в аналогичных дозах путем внутривенного введения. Коррекция анемии в группе контроля осуществлялась посредством трансфузий эритроцитарной массы в объемах, аналогичных таковым в основной группе.

В качестве стартовых противомикробных химиопрепаратов предпочтение отдавали карбапенемам (Меронему®), защищенным аминопенициллинам, защищенным цефалоспорином, полимиксину, тейкопланину.

Исследования проводили в три этапа: 1) стартово, до трансфузии эритроцитов; 2) спустя 48 часов; 3) спустя 96 часов от начала лечения.

При исходно статистически незначимых отличиях показателей, характеризующих степень инфекционно-воспалительного эндотоксикоза –

Таблица 6

**Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей [Me±m (Q<sub>1</sub>-Q<sub>III</sub>)], характеризующих состояние энергетического обмена и микроциркуляторно-митохондриальный дистресс у пациентов с анемией при тяжелом ХС на этапах лечения в сравнении со здоровыми в зависимости от особенностей АБТ**

Показатели, значения у здоровых, единицы измерения	АБТ	Исходные показатели	Через 48 часов от начала лечения	Через 96 часов от начала лечения
SvO <sub>2</sub> : 66,15±1,69 (60,6-70,2), %	Т	47,9±1,06 (44,4-51,5)N5;#×	58±1,7 (51,5- 58,2)Ñ1;#×	64,4±0,9 (62,3-66,2)Ñ1;←-×;#×
	Э	47,4±1,04 (41,1-50)N5;#×	59,9±1,3 (53,9-60,8)←-1;#×	65,8±0,4 (63,4-66)←-1;Ñ1;#×
АТФэр: 0,79±0,05 (0,64-0,81), мкмоль/мл эр.	Т	0,54±0,02 (0,48- 0,6)N5;#×	0,63±0,02 (0,63-0,64)Ñ×;#×	0,76±0,01 (0,74- 0,8)←-1;Ñ1;#×
	Э	0,54±0,02 (0,48-0,56)N5;#×	0,64±0,01 (0,63-0,65)Ñ×;#×	0,81±0,01 (0,75- 0,82)←-1;Ñ×;#×
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : 24,65±0,35 (23,8-26,5), ммоль/л	Т	18,3±0,77 (16,4-22,4)#×	19,15±0,79 (16,1- 22,1)Ñ×;#×	24,2±0,56 (23,3-26,2)←-1;Ñ×;#×
	Э	18,65±0,74 (15,3-22,02)N5;#×	22,1±0,32 (20,4- 23,3)Ñ5;#×	25,2±0,17 (24,6- 25,6)←-1;Ñ1;#×
Residual anions: 12,45±0,48 (11,75-14,1), ммоль/л	Т	25,5±0,96 (22,2-26,2)N1;#×	18,66±0,8 (17,1- 21,8)Ñ5;#×	15,16±0,67 (13,9- 17,4)←-×;Ñ1;#×
	Э	25,08±0,72 (22,4-25,9)N1;#×	17,81±0,64 (15,7-19,6)Ñ1;#×	13,94±0,29 (13,6-14,3)←-1;Ñ1;#×

**Примечание.** Сравнения с здоровыми маркированы как N; с исходными значениями – Ñ; с предыдущим этапом – ←; с аналогичным этапом в сравниваемых группах – #. Статистически значимые отличия для p<0,01 маркированы как 1; для p<0,05 – как 5; недостоверность различий как ×. Т – традиционная АБТ, Э – экстракорпоральная АБТ на отмытых эритроцитах

ЛИИ, ЯИ, соотношений Нейтрофилы/лимфоциты и Нейтрофилы/моноциты, уже на втором и далее, на третьем этапе эти показатели статистически значимо отличались в пользу основной группы.

За счет повышения эффективности противомикробной химиотерапии путем введения препаратов-антибиотиков с использованием в качестве клеток-носителей донорских отмытых

размороженных эритроцитов, нами отмечено более выраженное снижение проявлений системной воспалительной реакции в основной группе.

Так, статистически значимая и достоверно более эффективная коррекция нарушений микроциркуляторного и энергетического гомеостаза, повышение сатурации кислородом венозной крови, снижение уровня белков острой фазы как

Таблица 7

**Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей [Me ± m (Q<sub>I</sub> - Q<sub>III</sub>)], характеризующих выраженность системной воспалительной реакции, эндотелиальную дисфункцию – микроциркуляторно-митохондриальный дистресс и состояние баланса ПОЛ/АОС у пациентов с анемией при тяжелом ХС на этапах лечения в сравнении со здоровыми в зависимости от особенностей АБТ**

Показатели, значения у здоровых, единицы измерения	АБТ	Исходные показатели	Через 48 часов от начала лечения	Через 96 часов от начала лечения
Фибриноген: 3,1 ± 0,14 (2,42-3,5), г/л	Т	8,1±0,52 (7,1-10,88)N5;#×	7,5±0,77 (6,8- 10,5)Ñ×;#1	5,3±0,46 (3,9- 6,6)←-1;#×
	Э	8,3±0,56 (7,5- 9,9)N5;#×	5,54±0,13 (5,14- 5,94)Ñ1;#1	4,13±0,26 (2,74-4,6)←-1;#×;Ñ1;
Серомукоид: 2,45±0,21 (1,8-3,3), г/л	Т	19,3±1,3 (16,3-22,5)N1;#×	15,7±1,9 (14,7- 28)Ñ×;#1	9±0,4 (8,2- 10,1)←-1;Ñ1;#×
	Э	18,9±0,9 (16-24)N1;#×	12±0,5 (10,4- 13,1)Ñ1;#1	8,1±0,5 (7,3- 9,4)Ñ1;#×;←×
mNO: 4,62±0,04 (4,54-4,71), мкмоль/л	Т	5,1±0,12 (5,08-5,2)N5;#×	4,96±0,07 (4,9-5,04)Ñ1;#×	4,9±0,06 (4,7-4,97)Ñ1;←×;#×
	Э	5,09±0,03 (5,1-5,2)N5;#×	4,94±0,02 (4,9-4,99)Ñ1;#×	4,74±0,04 (4,7- 4,8)Ñ1;#×;←×
ПОЛ/ АОС: 1,04±0,05 (0,91-1,09)	Т	7,8±0,43 (7,3-10,1)N5;#×	4,08±0,21 (3,7- 4,2)Ñ1;#×	2,71±0,19 (2,1- 3,2)Ñ1;←-5;#×
	Э	7,79±0,74 (6,7-9,9)N5;#×	3,67±0,2 (3,2- 4,2)Ñ1;#×	2,4±0,12 (1,7-2,7)Ñ1;#×;←-1

**Примечание.** Сравнения с здоровыми маркированы как N; с исходными значениями – Ñ; с предыдущим этапом – ←; с аналогичным этапом в сравниваемых группах – #. Статистически значимые отличия для p<0,01 маркированы как 1; для p<0,05 – как 5; недостоверность различий как ×. Т – традиционная АБТ, Э – экстракорпоральная АБТ на отмытых эритроцитах

Таблица 8

**Доказательные критерии эффективности внедрения патогенетически обоснованного нового метода ЭКАБТ с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом ХС**

Группы сравнения пациентов	
Контрольная группа – традиционная АБТ, без ЭКАБТ (n=37)	Основная группа – одна из доз АБ путем ЭКАБТ (n=38)
Из 37 пациентов в группе выжило 18, умерло 19. Летальность 51,4% [95% ДИ: 0,349–0,676]	Из 38 пациентов в группе выжило 29, умерло 9. Летальность 23,7% [95% ДИ: 0,114–0,388]
Критерии оценки эффекта ЭКАБТ в сравнении с группой контроля:	
<b>Отношение рисков, risk ratio, RR*=2,17[95% ДИ: 1,13–4,16 ]</b> – риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, p=0,026.	
<b>Отношение шансов, odds ratio, OR=0,29[95% ДИ: 0,11 – 0,79]</b> – шансы летального исхода в группах статистически значимо различаются, p = 0,025; $\chi^2 = 5,01 >$ критического ( $\chi^2_{крит.} = 3,84$ ).	
<b>Снижение абсолютного риска, absolute risk reduction, ARR* = 27,7% [95% ДИ: 5,8–46,3% ]</b> – риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, p=0,026.	
<b>Число больных, которых необходимо лечить, number needed to treat, NNT*=3,6 [95% ДИ: 2,2–17,4 ]</b> – риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, p=0,026.	

**Примечание.** \*Двусторонняя критическая область

маркеров системной воспалительной реакции, снижение содержания метаболитов оксида азота и дисбаланса процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы отмечены нами в основной группе (табл. 5, 6, 7).

Таким образом, проведение в комплексе интенсивной терапии пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе и септическом шоке разработанной нами методики экстракорпоральной противомикробной химиотерапии, при которой одно из введений высшей разовой дозы антибактериального препарата осуществляли экстракорпорально с использованием донорских отмытых размороженных эритроцитов, заказываемых с целью коррекции анемии в качестве фармакоцитов – клеток-носителей-контейнеров для противомикробных препаратов,

позволило нам в сравнении с контрольной группой статистически значимо снизить в основной группе шансы [ $p=0,025$ ;  $\chi^2=5,01 >$  критического ( $\chi^2_{\text{крит.}}=3,84$ )] и риски [ $p=0,026$ ] наступления летального исхода (табл. 8).

## Выводы

Технологию экстракорпоральной антибиотикотерапии с использованием донорских отмытых размороженных эритроцитов в качестве фармакоцитов – клеток-носителей-контейнеров для противомикробных препаратов следует считать патогенетически обоснованной альтернативой традиционной экстракорпоральной антибиотикотерапии у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе и септическом шоке.

## Литература

1. Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення механізмів резистентності їх збудників до антимікробних препаратів: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю.– К., 2010.– 112 с.
2. Генинг Т. П. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения / Т. П. Генинг, И. И. Колкер, Ж. Ш. Жумадилов // Антибиотики и химиотерапия. – 1988.– Т. XXXIII, № 11.– С. 867–871.
3. Гюльмамедов Ф. И. Оптимизация антибактериальной терапии хирургического сепсиса в условиях роста антибиотикорезистентности госпитальных штаммов его возбудителей/ Ф. И. Гюльмамедов, А. Н. Нестеренко, П. Ф. Гюльмамедов, др. // Вісник Вінницького нац. мед. університету.– 2010.– № 14 (1).– С. 34–38.
4. Карпушина И. А. Применение методики направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике (обзор литературы)/ И. А. Карпушина, Т. Ф. Стеблева, Е. Ю. Бонитенко // Биомедицинский журнал Medline.ru, 2004.– Т. 5.– ст. 120.– С. 404–408.
5. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов.– Киев: «АННА-Т».– 2007.– 296 с.
6. Мальцева Л. О. Оптимізація стратегій інтенсивної терапії хворих на сепсис на основі клініко-статистичної моделі PIRO/ Л. О. Мальцева, О. О. Волков, В. Г. Черненко // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва.– 2008.– Т. 9, № 1.– С. 59–64.
7. Нестеренко А. Н. Особенности диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса с учетом его клинического патоморфоза /А. Н. Нестеренко, Б. Б. Брук, Ю. К.Гульков // Материалы науч.-практ. конф. «Органопротективные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии». – Бердянск; Запорожье, 2006. – С. 13–14.
8. Нестеренко А. Н. Выбор антибактериальной терапии хирургического сепсиса с учетом региональных особенностей роста резистентности его основных возбудителей /А. Н. Нестеренко// Медицина неотл. состояний.– 2010.– № 5(30).– С.83–89.
9. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко] – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
10. Пат. UA 15121 Україна, МПК6 А 61 К 31/00. Спосіб лікування тяжкого сепсису, ускладненого анемією / О. М. Нестеренко; заявник і патентовласник Донецький держ. мед. університет ім. М. Горького.– № у 2005 12119; заявл. 16.12.2005; опубл. 15.06.2006. Бюл. № 6.
11. Применение экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии у больных с хирургической инфекцией / А. Н. Бельских, В. Б. Потапчук, В. В. Лукин [и др.] // Эфферентная терапия.– 2003.– Т. 9, № 11.– С. 55–56.
12. Принципы диагностики и интенсивной терапии полиорганных нарушений при тяжелом хирургическом сепсисе : метод. рекомендации / [В. И. Черный, А. Н. Нестеренко, Б. Б.Брук, др.].– К.: МЗ Украины, Укрмедпатентинформ, 2010.– 95 с.
13. Эритроцит как потенциальный контейнер для направленного транспорта лекарств к поврежденным участкам сосудистого русла / Г. П. Самохин, М. Д. Смирнов, В. Р. Музыкантов, С. П. Домогатский // Бюлл. Всесоюз. кардиол. научн. центра АМН СССР.– 1986.– Т. IX, № 1.– С. 84–89.
14. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis /C.Ince // Critical Care.– 2005.– 9 (suppl. 4).– S13–S19.
15. Lever A. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis / A. Lever, I. Mackenzie // BMJ.– 2007.– Vol. 335.– P. 879–883.
16. Levy M. M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall // Critical Care Medicine.– 2003.–Vol. 31, № 3.– P. 1250–1256.
17. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis / Y. Sakr, M. Chierogo, M. Piagnerelli [et al.] // Crit Care Med.– 2007.– Vol. 35, № 7.– P. 1639–1644.
18. PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death / P. A. Lang, D. S. Kempe, S. Myssina [et al.] // Cell Death Differ.– 2005.– Vol. 12.– P. 415–28.
19. Piagnerelli M. Red blood cell desialylation in critically ill patients: an underestimated cause of anemia / M. Piagnerelli, K. Zouaoui Boudjeltia, M. Vanhaeverbeek] / In: Vincent JL (ed.). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer: Berlin, Heidelberg,

- New York, 2006.– P. 297–305.
20. Piagnerelli M. Red blood cell rheology in sepsis / M. Piagnerelli, K. Zouaoui Boudjeltia, M. Vanhaeverbeek, J. L. Vincent // *Intensive Care Med.*– 2003.– Vol. 29.– P. 1052–61.
21. Sihler K. C. Anemia of Inflammation in Critically Ill Patients / K. C. Sihler, L. M. Napolitano // *J Intensive Care Med.*– 2008.– Vol. 23, № 5.– P. 295–302.
22. Spitalnic S. Risk Assessment II: Odds Ratio/S. Spitalnic // *Hospital Physician.*– 2006.– № 1.– P. 23–26.
23. Suicidal erythrocyte death in sepsis/ D. S. Kempe, A. Akel, PA. Lang, [et al.]// *Journal Of Molecular Medicine.*– 2007.– Vol. 85, № 3.– P. 269–77.
24. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008/ R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet et al. // *Intensive Care Med.*– 2008.– Vol. 34, № 1.– P. 17–60.
25. Trzeciak S. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis / S. Trzeciak, E. P. Rivers // *Critical Care.*– 2005.– Vol. 9 (suppl 4).– S20–S26.– Available from: // <http://ccforum.com/supplements/9/S4/S20>
26. Vincent J. –L. Transfusion in the intensive care unit / J. –L. Vincent, M. Piagnerelli // *Crit Care Med.*– 2006.– Vol. 34 (Suppl. 5) – P. 96–101.

## ОБГРУНТУВАННЯ АЛЬТЕРНАТИВНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ДОНОРСЬКИХ ВІДМИТИХ ЕРИТРОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ ПРИ ТЯЖКОМУ ХІРУРГІЧНОМУ СЕПСИСІ

*Нестеренко О. М., Черній В. І., Гюльмамедов Ф. І.*

*Донецький національний медичний університет ім. Максима Горького*

Для обґрунтування технології екстракорпоральної антибіотикотерапії (ЕКАБТ) з використанням донорських відмитих еритроцитів (ДВЕ) у пацієнтів з анемією при тяжкому хірургічному сепсисі (ХС) і септичному шоці як альтернативи традиційній ЕКАБТ проведено обсерваційне нерандомізоване когортне клінічне дослідження у 241 хворого на ХС. У 75(31,12%) з 241 пацієнта, які включені у дослідження, виявлено анемію з рівнем гемоглобіну <70 г/л. Виконано порівняння двох груп пацієнтів. В основній групі (38 пацієнтів) одне з введень антибіотика (АБ) здійснювали з використанням донорських відмитих розморожених еритроцитів як клітин-носіїв АБ. Контроль – 37 пацієнтів, співставних за патологією, статтю, віком, але які отримували довенно аналогічні АБ в аналогічних дозах. Патогенетично обґрунтовано технологію ЕКАБТ з використанням ДВЕ, яка дозволила статистично значуще знизити в основній групі у порівнянні з контролем шанси і ризики летального результату – відношення шансів (odds ratio, OR)=0,29 [95% ДІ: 0,11–0,79], p=0,025; відношення ризиків (risk ratio, RR) = 2,17[95% ДІ:1,13–4,16], p=0,026.

**Ключові слова:** тяжкий хірургічний сепсис, мікроциркуляторно-мітохондріальний дистрес, анемія, екстракорпоральна антибіотикотерапія з донорськими відмитими еритроцитами.

## SUBSTANTIATION OF ALTERNATIVE TECHNOLOGY OF EXTRACORPORAL ANTIBIOTIC THERAPY USING DONOR WASHED ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH ANEMIA IN SEVERE SURGICAL SEPSIS

*Nesterenko A. N., Cherniy V. I., Gulmammadov F. I.*

*Maxim Gorky Donetsk National Medical University*

To substantiate the new technology of extracorporeal antibiotic therapy (ECAT) by using of donor washed erythrocytes (DWE) in patients with anemia in severe surgical sepsis (SSS) and septic shock as an alternative to traditional ECAT the non-randomised observational cohort clinical study of 241 cases had been conducted. In 75(31,12%) of 241 patients, enrolled in the study, anemia with a hemoglobin level <70 g / liter was found. A comparison of two groups of cases had been done. In the study group (38 patients) the one of the dose of the antibiotics (AB) was performed using donor washed thawed red blood cells as a carriers of antibiotics. Control – 37 patients, matched for pathology, severity of the condition, age, sex, but received intravenously a similar antibiotics in similar doses. Pathogenetically substantiated technology of EКАBТ with the DWE allowed a statistically significant decrease in the main group compared with the control of the chances and risks of death – the odds ratio (OR)=0,29 [95% CI: 0,11–0,79], p=0,025; the risk ratio (RR)=2,17 [95% CI: 1,13–4,16], p=0,026.

**Keywords:** severe surgical sepsis, microcirculation and mitochondrial distress, anemia, extracorporeal antibiotic therapy with donor washed erythrocytes.