

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ім. П.Л.ШУПИКА

КОВТУН АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ

УДК 616-099-085.246.2

ВПЛИВ ГІПЕРБАРООКСІЇ ТА ДАЛАРГІНУ  
НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ  
ТА ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ  
З ГНІЙНО-СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Дисертацією

є рукопис

Дисертація виконана

в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор Коновчук Віктор Миколайович,

Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології, реаніматології та урології

Офіційні опоненти

доктор медичних наук, професор Чепкий Леонард Петрович,

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини катастроф

доктор медичних наук, професор Лісецький Віталій Адамович, Українська військова медична академія МОЗ України, професор кафедри анестезіології та реаніматології

Провідна установа

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, м. Дніпропетровськ

Захист дисертації відбудеться 9 квітня 2004 р. о 12 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розіслано 6 березня 2004 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, доцент

Романенко Т.Г.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із найтяжчих абдомінальних гнійно-септичних ускладнень у хірургічній практиці є поширений гнійний перитоніт, який складає 15-18% від загальної кількості всіх форм перитонітів (А.А.Шалімов, 1990; Ю.Б.Мартов, С.Г.Подолінський, В.Л.Кирковський, 1998; А.Г.Крігер, Б.К.Шуркалін, В.А.Горський і співавт., 2001; *D. J. Wickel, W. G. Cheadle, M. A. Mercer-Jones et al., 1997*). Летальність при поширеному гнійному перитоніті коливається в межах від 17 до 74% (І.Ю.Полянський і співавт., 2000; В.К.Гостіщев, 2001; *D. H. Wittmann, M. Schein, R. E. Condon, 1996*). Летальність при поширеному гнійному перитоніті у післяопераційному періоді пов'язана з продовженням запального процесу в очеревинній порожнині, який не вдалося ліквідувати шляхом її санації під час операції, і з розвитком поліорганної недостатності. Тому питання оптимізації лікування абдомінальних гнійно-септичних ускладнень є однією з найважливіших проблем оперативної хірургії, гінекології, урології та інтенсивної терапії.

За умов розвитку поширеного гнійного перитоніту спостерігаються порушення функцій практично всіх органів і систем. Серед найбільш типових порушень слід відмітити ті, які ініційовані гіпоксією та зниженням активності систем, що елімінують продукти метаболізму і токсини, зокрема нирок.

Розвиток гіпоксії робить необхідним застосування кисневої терапії при гнійно-септичних ускладненнях після оперативного втручання і санації очеревинної порожнини. Одним із вискоефективних методів оксигенотерапії є гіпербарична оксигенація (ГБО), застосування якої у комплексній терапії перитоніту активізує моторику кишківника, знижує метеоризм, покращує життєздатність кишкової стінки, відновлює функції паренхіматозних органів, знижує частоту та інтенсивність алергічних реакцій, призводить до зменшення злукового процесу в очеревинній порожнині, скорочує терміни лікування у відділенні інтенсивної терапії на 20-35%, знижує смертність на 15-25% (С.М.Єфуні, 1986; В.І.Єгоров і співавт., 1998).

Проте застосування сеансів гіпербаричної оксигенації навіть у стандартних терапевтичних режимах може призвести до токсичної дії гіпербаричного кисню у 18-20% хворих, яким проводили лікування сеансами ГБО. Привертає до себе увагу та обставина, що в результаті кисневої інтоксикації задовго до її клінічних проявів виникають зміни на біохімічному рівні. Вони проявляють себе у вигляді надмірного утворення активних форм кисню (супероксидного аніонрадикалу, синглетного кисню, пероксиду водню, гідроксильного

радикалу), що активують процеси вільнорадикального окиснення фосфоліпідів клітинних мембран і окиснювальної модифікації білків.

Важливою ланкою в комплексному лікуванні абдомінальних гнійно-септичних ускладнень є застосування антиоксидантних препаратів. Особливо актуальним це питання стає при застосуванні гіпербаричної оксигенації, яка ініціює оксидантний стрес. Вивчення біохімічних та патофізіологічних механізмів його розвитку та розробка заходів щодо профілактики і лікування визначає одну з проблем гіпербаричної оксигенації. У зв'язку з цим заслуговує на увагу даларгін - синтетичний опіоїдний пептид, який володіє різнобічними метаболічними властивостями.

Як згадано вище, нирки зазнають токсичного впливу в умовах абдомінальних гнійно-септичних ускладнень та, мабуть, оксидантної стрес-реакції, що вимагає вивчення.

Отже, проблема застосування гіпербаричної оксигенації при абдомінальних гнійно-септичних ускладненнях, дослідження заходів профілактики, лікування токсичної дії гіпербаричного кисню та у зв'язку з цим вивчення функціонального стану нирок як органу сателітного підпорядкування є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Вибраний напрямок наукових досліджень є пріоритетним у галузі інтенсивної терапії (рішення Пленуму правління Асоціації анестезіологів України (26-28 вересня 2007р., м. Ялта).

Робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної теми кафедри анестезіології, реаніматології та урології Буковинської державної медичної академії "Вивчення стану окремих функціональних систем у хворих з високим операційним ризиком, важкими екзо- та ендотоксикозами з метою корекції, диференційованого застосування екстра- та інтракорпоральних методів детоксикації" (№ державної реєстрації 01.00 У6005005).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження стало: покращання ефективності комплексного інтенсивного лікування хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді на основі запровадження диференційованого підходу до застосування гіпербаричної оксигенації і даларгіну з урахуванням стану оксидантно-антиоксидантної системи і функцій нирок, а також розробка патогенетично обґрунтованої програми профілактики і лікування токсичної дії гіпербаричного кисню.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити вплив гіпербаричної оксигенації та даларгіну на оксидантно-антиоксидантну систему організму хворих з гнійно-септичними ускладненнями різних вікових груп.
2. Дослідити стан глутатіонової системи печінки щурів з гострим експериментальним перитонітом за умов застосування гіпербарооксії та даларгіну.
3. Дослідити функціональний стан нирок у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями.
4. Розробити критерії прогнозування розвитку ускладнень, пов'язаних із застосуванням гіпербаричного кисню.
5. На підставі результатів досліджень стану оксидантно-антиоксидантної системи і функцій нирок за умов застосування ГБО у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями розробити патогенетично обґрунтований спосіб корекції цих порушень.
6. Провести оцінку результатів застосування гіпербаричної оксигенації та даларгіну в комплексному лікуванні хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді.

Об'єкт дослідження - абдомінальні гнійно-септичні ускладнення у хворих у післяопераційному періоді (поширений гнійний перитоніт), а також гострий експериментальний перитоніт у щурів.

Предмет дослідження - активність ферментів антиоксидантного захисту плазми та еритроцитів, стан пероксидного окиснення ліпідів і ступінь окиснювальної модифікації білків, функціональний стан нирок при гнійно-септичних ускладненнях, залежних від застосування різних методів лікування.

Наукова новизна дослідження. Уперше доведено, що у хворих старшого і похилого віку з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді за умов застосування в комплексному лікуванні гіпербаричної оксигенації спостерігаються закономірності змін в оксидантно-антиоксидантній системі організму, які характеризуються зниженням активності антиоксидантних ферментів плазми та еритроцитів (церулоплазміну, каталази, глутатіонпероксидази), зростанням пероксидного окиснення ліпідів і ступеня окиснювальної модифікації білків.

Уперше встановлено, що за умов застосування гіпербарооксії та даларгіну у хворих з гнійно-септичними ускладненнями спостерігається значне покращання функціонального стану нирок, зокрема, підвищення швидкості клубочкової фільтрації, нормалізація рівня іонів

натрію і калію у плазмі крові, зменшення токсичності плазми. Уперше розроблені ранні діагностичні критерії токсичної дії гіпербаричної оксигенації.

Уперше проведено експериментальне дослідження стану глутатіонової системи печінки щурів з каловим перитонітом за умов сумісної дії гіпербароксії та даларгіну.

Уперше виявлено позитивний вплив застосування опіоїдного пептиду даларгіну на активність ферментів антиоксидантного захисту плазми та еритроцитів.

Науково обґрунтована і вперше застосована програма попередження та лікування токсичної дії гіпербаричного кисню.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоноване дослідження активності антиоксидантних ферментів плазми та еритроцитів дає змогу оцінити стан оксидантно-антиоксидантної системи у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді, що є вирішальним у призначенні відповідних (стандартних терапевтичних чи понижених) режимів ГБО та частоти сеансів.

Простота розробленого способу прогнозування можливих ускладнень при застосуванні ГБО, а також профілактики та лікування токсичного впливу гіпербаричного кисню дозволяє застосовувати його в умовах усіх відділень ГБО України.

Застосування даларгіну на фоні проведення сеансів ГБО дає можливість скоротити термін перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії на ~~25-30%~~, зменшити смертність на ~~20-25%~~, знизити частоту розвитку ускладнень, пов'язаних з токсичною дією гіпербаричного кисню до ~~810%~~.

Особистий внесок здобувача. Автор оволодів методами проведення лікувальних сеансів гіпербарооксії. У травні 2002 р. пройшов курси тематичного удосконалення "ГБО в інтенсивній терапії критичних станів" при кафедрі анестезіології, інтенсивної та гіпербаротерапії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії та отримав допуск до самостійної роботи з бароапаратурою. У 1997-2003 рр. брав участь у проведенні сеансів ГБО хворим з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у відділенні гіпербарооксії Чернівецької обласної клінічної лікарні. Він особисто проаналізував літературні джерела, здійснив розробку основних теоретичних положень роботи, самостійно провів експериментальне дослідження на щурах.

Автор самостійно провів збір, вивчення, аналіз клінічного та експериментального матеріалу зі статистичною обробкою отриманих результатів, написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертації були представлені у доповідях на III Національному конгресі анестезіологів України, м.Одеса (2000р.), Пленумі правління асоціації анестезіологів України, м.Ялта (2001р.) та на підсумкових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії, м.Чернівці (1998 - 2003 рр.). Дисертаційну роботу обговорено і рекомендовано до захисту на спільному засіданні наукової комісії, кафедри анестезіології, реаніматології та урології Буковинської державної медичної академії і Чернівецького обласного наукового товариства анестезіологів.

Публікації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації висвітлені у 10 наукових працях, 7 із них у фахових виданнях, затверджених ВАК України. Отримано 1 деклараційний патент на винахід.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертації викладено на 145 сторінках. Робота складається зі вступу, 5 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділів власних досліджень), аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що складається з 304 джерел, з яких 187 українсько- та російськомовних, 127 іноземних. Список використаних джерел займає 32 сторінки.

Робота ілюстрована 10 рисунками, 34 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети і задач було обстежено 167 хворих (чоловіків - 89, жінок - 78) з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями в післяопераційному періоді у віці 17-81 років (основна група). Контрольну групу склали 34 практично здорових пацієнти: 18 чоловіків і 16 жінок у віці 24-69 років.

Причинами розвитку поширеного перитоніту були: деструктивний апендицит - 22 хворих, деструктивний холецистит - 7, проривна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки - 33, кишкова непрохідність - 26, деструктивний панкреатит - 11, травматичні ушкодження органів черевної порожнини - 11, гнійне запалення труб і додатків урази - 38, інші захворювання - 19.

Усім хворим було проведено оперативне лікування: лапаротомію, ліквідацію вогнища запалення, санацію і дренивання черевної порожнини. У 16 випадках застосовувалась



повторна відкрита санація черевної порожнини. За період лікування помер 21 хворий на за давнений розповсюджений перитоніт.

Оскільки вік досліджуваних хворих був від 17 до 81 року, тому їх поділили на 3 групи, залежно від віку: до 40 р., 40-60 рр., після 60 р. Більшість хворих була без супутніх захворювань або з віковими змінами і супутніми захворюваннями, що були в межах компенсації.

Спочатку було вивчено вплив гіпербарооксії та даларгіну на глутатіонову систему печінки здорових щурів, а на наступному етапі - щурів з гострим експериментальним перитонітом. Умови утримання тварин відповідали вимогам Ванкуверської конвенції (1979р., 1994р.) про біомедичні експерименти.

Експериментальний перитоніт у щурів моделювали шляхом введення в очеревинну порожнину із розрахунку 0,5 мл 30 %-го калового завису щурів на 100 г маси тварини.

Сеанси гіпербарооксії проводили у сконструйованій портативній барокамері для дрібних тварин, яка дозволяє вивчати дію гіпербаричного кисню до 4 атмосфер.

Через 1, 3, 5 днів з початку експерименту проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. У зразках тканини печінки досліджували стан глутатіонової системи - визначали вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Усім хворим проводили загальноприйняті клінічні обстеження (цілеспрямований збір анамнезу, фізичне обстеження), а також загальний аналіз крові, сечі, біохімічні аналізи крові в динаміці, іонограму, коагулограму, цукор крові. Біохімічні показники крові визначалися на аналізаторі "Vitra" фірми "Kone".

У залежності від отриманого лікування хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями поділили на 4 групи. Хворі першої групи (56 пацієнтів) отримували класичне етіопатогенетичне лікування без застосування гіпербарооксії та даларгіну. Другу групу (32 пацієнти) склали хворі, які паралельно з аналогічною традиційною етіопатогенетичною терапією отримували щоденно один сеанс ГБО протягом 6-8 днів у стандартних терапевтичних режимах: вимивання (4 хв), компресії (швидкість 0,1 атн/хв), сатурації (1,9-2,0 ата) і декомпресії (швидкість 0,1 атн/хв), експозиція ізопресії 40-50 хв. Хворі третьої групи (44 пацієнти) отримували разом із класичною етіопатогенетичною терапією щоденно впродовж 6-8 днів даларгін у дозі 25 мкг/кг через 12 годин. Хворим четвертої групи (35 пацієнтів) поряд із

аналогічною терапією щоденно проводили один сеанс ГБО, як хворим другої групи, і вводили даларгін, як хворим третьої групи.

Кров для дослідження брали із периферійної або центральної вени після переведу хворого у відділення інтенсивної терапії з операційної та через 1, 3, 5 діб після оперативного втручання до початку чергового сеансу гіпербарооксії. У плазмі крові визначали вміст середніх молекул, активність церулоплазміну та ступінь окиснювальної модифікації білків. В еритроцитах досліджували активність каталази, глутатіонпероксидази та малонового альдегіду.

Забір сечі тривав протягом 24 годин через сечовий катетер. Дослідження функціонального стану нирок проводили після оперативного втручання впродовж першої, третьої, п'ятої доби від початку лікування.

Концентрацію іонів натрію і калію в плазмі крові та сечі визначали методом полум'яної фотометрії, вміст креатиніну – методом Поппера по кольоровій реакції Яффе, концентрацію осмотично-активних речовин – криоскопічним методом.

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента за допомогою програм "Excel-7" на ПС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення. У здорових щурів, яким проводили тільки сеанси гіпербарооксії, спостерігалось зростання активності усіх ферментів глутатіонової системи при незміненому рівні відновленого глутатіону, що можна розглядати як захисну реакцію організму на посилене утворення активних форм кисню після проведення сеансів ГБО. Зростання вмісту відновленого глутатіону при застосуванні даларгіну свідчить про зміцнення антиоксидантної системи печінки щурів, а збільшення активності ферментів антиоксидантного захисту при застосуванні ГБО є результатом збільшення в печінці щурів активних форм кисню. Достовірне підвищення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази свідчило про активацію даларгіном пентозофосфатного циклу, який є основним постачальником НАДФН у клітині. Достатня кількість НАДФН використовується для підвищеного утворення відновленого глутатіону з його окисненої форми за рахунок глутатіонредуктази.

Аналіз впливу ГБО та даларгіну на глутатіонову систему печінки щурів за умов гострого експериментального перитоніту показав, що перитоніт призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків уже через 24 години. Підвищення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази за умов перитоніту можна

розглядати як адаптивну реакцію організму тварин, яка спрямована на підтримання рівня відновлених еквівалентів (НАДФН), необхідних для регенерації окисненого глутатіону глутатіонредуктазою у його відновлену форму. Розвиток гострого експериментального перитоніту супроводжується істотним пригніченням глутатіонової системи захисту активними формами кисню та продуктами ліпопероксидації, накопичення яких трапляється при цьому виді стресу. Такий стан сприяє розвитку в організмі порушень у ліпідному оточенні мембранозв'язуючих клітинних ферментів, рецепторів та іонних каналів, унаслідок чого розвивається структурна перебудова клітинних мембран, змінюється їх проникність для різних іонів, настає загибель клітин. Вплив ГБО на стан глутатіонової системи печінки тварин був спрямований на індукцію активності глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази як результат дії "оксидантного стресу". Антиоксидантна дія даларгіну реалізувалася шляхом підвищення в печінці рівня відновленого глутатіону та активності глутатіонредуктази. Максимальний позитивний вплив на стан глутатіонової системи на фоні експериментального перитоніту спостерігався при сумісній дії ГБО і даларгіну.

У хворих з ознаками поширеного перитоніту в післяопераційному періоді на фоні традиційної базисної терапії спостерігалось підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту (каталази, глутатіонпероксидази, церулоплазміну) та показників пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків і токсичності плазми крові (табл. 1).

Таблиця 1

Стан антиоксидантної системи еритроцитів та плазми крові хворих з гнійно-септичними ускладненнями безпосередньо після оперативного втручання

Показники, що вивчалися	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=167)
Каталаза, ммоль/гН <sub>2</sub> ·хв	156±10,4	232±12,2 *
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/гН <sub>2</sub> ·хв	171±9,8	254±14,8 *
Церулоплазмін, ΔЕ/мл плазми	9,2±0,71	14,6±0,76 *
Молекули середньої маси, ΔЕ/мл плазми	0,25±0,037	0,66±0,052 *
Малоновий альдегід, мкмоль/мл еритроц.	9,2±0,92	17,5±1,14 *
Ступінь окиснювальної модифікації білків, ΔЕ/мл плазми	2,48±0,196	6,76±0,43 *

Примітки. n - число спостережень;

\*-достовірні відмінності у порівнянні з контролем (p<0,05).

Зростання активності антиоксидантних ферментів плазми крові та еритроцитів відносно контрольної групи на 50-60% свідчать про напруження системи антиоксидантного захисту за умов "оксидантного стресу" при поширеному перитоніті, який супроводжується підвищенням процесів пероксидного окиснення ліпідів (збільшення малонового альдегіду – одного із кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у 2 рази), підвищенням ступеня окиснювальної модифікації білків у 2-2,5 рази і збільшенням показника токсичності плазми – молекул середньої маси у 2-2,5 рази.

Через 12-36 год. після санації очеревинної порожнини хворим з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями на фоні традиційної базисної терапії проводили лікування сеансами гіпербаричної оксигенації у стандартних терапевтичних режимах та даларгіном.

У хворих з гнійно-септичними ускладненнями, які отримували традиційну терапію та даларгін, спостерігалось достовірне зниження активності каталази та зростання активності церулоплазміну, а також достовірне зниження малонового альдегіду та окиснювальної модифікації білків, що свідчить про антиоксидантну дію цього опіоїдного пептиду. Самостійне застосування ГБО індувало надмірне підвищення каталази і напруження системи антиоксидантного захисту за рахунок надмірного утворення вільних радикалів і зростання ступеня окиснювальної модифікації білків. Поєднане застосування класичної патогенетичної терапії, гіпербарооксії і даларгіну призводило до зростання активності церулоплазміну, зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації білків.

Обстеження антиоксидантної системи еритроцитів і плазми крові у пацієнтів контрольної групи свідчить, що каталазна та глутатіонпероксидазна активність у пацієнтів, старших за 60 років, знижується відповідно на 14 і 18%, а також спостерігається тенденція до зниження активності церулоплазміну при відносно однаковому рівні молекул середньої маси, пероксидного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації білків. Антиоксидантна система плазми та еритроцитів за умов розвитку поширеного гнійного перитоніту реагувала подальшим збільшенням активності каталази, глутатіонпероксидази, церулоплазміну, але у хворих 60 років і старших такого зростання активності антиоксидантних ферментів не спостерігалось, що пояснюється швидким виснаженням антиоксидантної системи у старшому і похилому віці.

Використання ГБО в стандартних терапевтичних режимах особливо швидко призводило до збільшення рівня пероксидного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації

білків у важких хворих, старших за 60 років, з низькою висхідною активністю антиоксидантних ферментів, тому у таких хворих слід застосовувати понижені режими ГБО.

У хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у першу добу після оперативного втручання спостерігалось значне зниження діурезу (на 40%) відносно показників контрольної групи, хоча вони отримували традиційну інтенсивну терапію. Зниження діурезу пояснюється падінням швидкості клубочкової фільтрації на 47%, оскільки зміни процесів реабсорбції води в канальцях нирок не компенсували порушення швидкості клубочкової фільтрації (табл. 2).

Застосування у комплексному лікуванні гіпербаричної оксигенації призводило до збільшення швидкості клубочкової фільтрації і, відповідно, до зростання добового діурезу.

Отже, при абдомінальних гнійно-септичних ускладненнях у першу добу після операції спостерігалось падіння швидкості клубочкової фільтрації, зменшення діурезу, що не компенсувалося процесами реабсорбції води в канальцях нирок. Сумісне застосування ГБО і даларгіну покращувало функціональний стан нирок - суттєво збільшувало швидкість клубочкової фільтрації і діурез та призводило до відповідності процесу реабсорбції води в ниркових канальцях.

Таблиця 2

Стан водовидільної діяльності нирок у хворих з гнійно-септичними ускладненнями в першу добу після операції

№ п/п	Показники, що вивчалися	Контроль-на група (n=33)	I група перитоніт (n=54)	II група перитоніт + ГБО (n=31)	III група перитоніт + даларгін (n=43)	IV група перитоніт + ГБО + даларгін (n=33)
1.	Діурез, мл/хв	0,95±0,034	0,56±0,041 *	0,72±0,038 * **	0,66±0,039 *	0,78±0,040 * ** ****
2.	C <sub>cr</sub> , мл/хв	110±5,1	58±5,0 *	81±5,4 * **	69±5,2 *	94±5,4 * ** ****
3.	U <sub>cr</sub> /P <sub>cr</sub> , у.о.	116±4,4	104±4,9	112±4,5	105±4,2	121±4,8 ** ****
4.	H <sub>2</sub> O R, мл/хв	109±4,4	57±4,6 *	81±4,8 * **	69±4,9 *	88±3,9 * **
5.	H <sub>2</sub> O R <sub>%</sub>	99,14±0,025	99,03±0,030 *	99,11±0,026	99,04±0,031 *	99,17±0,025 ** ****

Примітки. \* – відмінності достовірні в порівнянні з контролем (p<0,05);

\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з I групою (p<0,05);

\*\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з II групою ( $p < 0,05$ );

\*\*\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з III групою ( $p < 0,05$ );

H<sub>2</sub>O

$\mathcal{R}$  – абсолютна реабсорбція води;

H<sub>2</sub>O

$\mathcal{R}^{\%}$  – відносна реабсорбція води.

Застосування даларгіну на водовидільну діяльність нирок суттєво не впливало. Тільки у дослідженнях, проведених за умов поєданого застосування ГБО з даларгіном, встановлено відновлення швидкості клубочкової фільтрації, реабсорбції води, концентраційних характеристик нирок та діурезу до рівня контрольних цифр.

Дослідження стану іоно- та волюморегулюючої функцій нирок у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями через 7 добу після операції дозволили виявити значні порушення волюморегулюючої функції нирок (табл. 3).

Таблиця 3

Стан іоно- та волюморегулюючої функцій нирок у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями через 1 добу після операції

№ п/п	Показники, що вивчалися	Контроль (n=33)	I група перитоніт (n=54)	II група перитоніт + ГБО (n=31)	III група перитоніт + даларгін (n=43)	IV група перитоніт + ГБО + даларгін (n=33)
1.	$P_{Na}$ ммоль/л	$139 \pm 1,3$	$129 \pm 1,4$ *	$132 \pm 1,3$ *	$130 \pm 1,5$ *	$135 \pm 1,4$ ** ****
2.	$P_K$ ммоль/л	$4,2 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,08$ *	$4,7 \pm 0,09$ **	$3,8 \pm 0,07$ ***	$4,2 \pm 0,08$ ** ****
3.	$U_{Na}^V$ мкмоль/хв	$87 \pm 2,9$	$54 \pm 2,5$ *	$71 \pm 2,6$ **	$67 \pm 2,4$ **	$83 \pm 2,5$ ** **** ****
4.	$U_{K}^V$ мкмоль/хв	$76 \pm 2,5$	$33 \pm 2,8$ *	$85 \pm 3,4$ **	$51 \pm 3,3$ *** ****	$85 \pm 3,5$ * ** ****
5.	$C_{Na}$ мл/хв	$0,63 \pm 0,028$	$0,42 \pm 0,023$ *	$0,54 \pm 0,024$ **	$0,52 \pm 0,026$ **	$0,62 \pm 0,028$ ** **** ****
6.	$C_{cr}$ ммоль/хв	$15,3 \pm 0,43$	$7,5 \pm 0,32$ *	$10,7 \pm 0,28$ **	$9,0 \pm 0,34$ ** ****	$12,7 \pm 0,36$ ** **** ****
7.	$R_{Na}$ ммоль/хв	$15,21 \pm 0,362$	$7,45 \pm 0,450$ *	$10,63 \pm 0,445$ **	$8,93 \pm 0,436$ **	$12,62 \pm 0,453$ * **** ****
8.	$R_{Na}^f$	$99,43 \pm 0,045$	$99,26 \pm 0,044$ *	$99,34 \pm 0,056$	$99,27 \pm 0,048$ *	$99,35 \pm 0,054$
9.	$EF_{Kx}$	$0,57 \pm 0,043$	$0,74 \pm 0,052$ *	$0,66 \pm 0,053$	$0,73 \pm 0,047$ *	$0,65 \pm 0,051$
10.	$U_{Na}/P_{Na}$ у.о.	$0,66 \pm 0,041$	$0,74 \pm 0,052$	$0,75 \pm 0,049$	$0,78 \pm 0,043$ *	$0,79 \pm 0,045$ *
11.	$U_{Na}/U_{K}$ у.о.	$1,15 \pm 0,038$	$1,14 \pm 0,041$	$1,13 \pm 0,043$	$1,04 \pm 0,045$ *	$1,07 \pm 0,046$
12.	$U_{Na}^V/100$ мл $C_{cr}$ ммоль/ хв	$79 \pm 1,5$	$93 \pm 1,9$ *	$88 \pm 1,4$ **	$97 \pm 1,8$ ***	$88 \pm 1,3$ * ** ****
13.	$C_{Na}^{H_2O}$ мл/хв	$0,32 \pm 0,026$	$0,14 \pm 0,027$ *	$0,18 \pm 0,026$ *	$0,14 \pm 0,027$ *	$0,16 \pm 0,025$ *
14.	$C_K$ мл/хв	$18,1 \pm 0,37$	$9,2 \pm 0,38$ *	$18,2 \pm 0,36$ **	$13,4 \pm 0,37$ *** ****	$20,2 \pm 0,38$ * ** **** ****
15.	$EF_{Kx}^f$	$16,5 \pm 0,27$	$15,8 \pm 0,29$	$22,3 \pm 0,25$ **	$19,4 \pm 0,20$ ** ****	$21,5 \pm 0,28$ * ** ****

Примітки. \* – відмінності достовірні в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ );

\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з I групою ( $p < 0,05$ );

\*\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з II групою ( $p < 0,05$ );

\*\*\*\* – відмінності достовірні в порівнянні з III групою ( $p < 0,05$ );

$P_K$  – концентрація калію у плазмі крові;

$EF_{Kx}$  – екскретована фракція калію;

$U_{Na}^V$  – екскреція калію;

$C_{Na}^{H_2O}$  – кліренс осмотично вільної води;

$C_{cr}$  – фільтраційний заряд натрію;

$P_{Na}$  – концентрація натрію в плазмі крові;

$R_{Na}^f$  – реабсорбована фракція натрію;

$U_{Na}^V$  – екскреція натрію;

$U_{Na}/P_{Na}$  - концентраційний індекс натрію;

$U_{Na}V/100ml C_{cr}$  - екскреція натрію на 100 мл клубочкового фільтрату;

$C_K$  - кліренс калію;

$C_{Na}$  - кліренс натрію;

$R_{Na}$  - абсолютна реабсорбція натрію;

$EF_{Na}$  - екскретована фракція натрію;

$U_{Na}/U_K$  - натрій-калійове співвідношення.



Перш за все, це стосується показників основних електролітів у плазмі крові. Так, вміст натрію та калію у плазмі крові зменшувався. Означені зміни зумовлені масивними екстраренальними втратами (із шлунковим вмістом через зонд та ексудату через дренажі із черевної порожнини). Звичайно, ці втрати "наздоганяли" інфузійною терапією електролітними розчинами та плазмою крові. При цьому екскреція вказаних електролітів нирками була зменшеною.

Аналіз показників, які відображають відповідні внутрішньониркові процеси, показав, що зміни в екскреції натрію зумовлені, в першу чергу, низьким фільтраційним зарядом натрію, оскільки транспорт цього катіону в нефронах нирок зменшувався. Про це свідчать показники абсолютної та відносної реабсорбції натрію, екскретованої фракції та розрахунки екскреції натрію до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації.

Розрахунок показника, який характеризує волюморегулюючу функцію нирок (кліренсу натрію), вказує на компенсаторний характер змін досліджуваної функції та на те, що механізми її регуляції спрямовані на консервацію об'єму позаклітинної рідини.

У цьому ж напрямку проходять зміни у дистальних відділах нефронів - зменшується виділення безнатрієвої води. Слід зауважити, що зменшення екскреції нирками іншого катіону - калію, зумовлене також низьким фільтраційним зарядом, оскільки інтенсивність секреції знаходилась на рівні, близькому до контролю (розрахунок екскретованої фракції). Що стосується питань регуляції натрію - основного електроліту плазми крові, який формує еферентну ланку волюморегулюючої системи, то треба зазначити: гіпербарична оксигенація не впливала на концентрацію натрію у плазмі крові, зате його екскреція дещо збільшувалася. Ці зміни зумовлені інтенсивнішим надходженням цього катіону в проксимальний відділ нефрону (показник фільтраційного заряду), оскільки реабсорбція натрію практично не змінювалася. Вказані зміни проходили на фоні активації волюморегулюючої функції нирок.

Даларгін за рахунок підвищення фільтраційного заряду збільшує екскрецію натрію та приблизно на 20% активує волюморегулюючу функцію нирок, а також підвищує екскрецію калію за рахунок, в основному, секреторних процесів у нефронах нирок. Найбільш суттєвим при поєднаному застосуванні ГБО і даларгіну треба відзначити активуючий вплив на волюморегулюючу функцію нирок за рахунок збільшення фільтраційного заряду натрію, а значить, і кровоплину в нирках та відсутність суттєвого впливу на екскрецію калію при вірогідному зменшенні його концентрації в плазмі крові. За дії ГБО вміст калію у плазмі крові

збільшувався. Проте зростала і його екскреція нирками. Розрахунок екскретованої фракції цього катіону показав, що названі зміни відбуваються за рахунок підвищення секреції калію нефронами.

Одночасно з дослідженнями іоно- та волюморегулюючої функцій нирок проводили вивчення осморегулюючої функції (табл. 4). Привертає увагу незначне, але статистично вірогідне зменшення концентрації осмотичноактивних речовин (ОАР) у плазмі крові. Інтерпретація цих змін знаходиться в площині балансу між екстрауренальними втратами (через зонд і дренажі) та інфузійною терапією, що проводилася.

Поряд із введенням електролітних сумішей хворим інфузували безелектролітні розчини або розчини з низьким вмістом натрію: гідроксиетилкрохмалю, глюкози, амінокислоти.

Таблиця 4

Вплив гіпербарооксії та даларгіну на осморегулюючу функцію нирок у хворих з гнійно-септичними ускладненнями через 1 добу після операції

№ п/п	Показники, що вивчалися	Контроль-на група (n=33)	I група -перитоніт (n=54)	II група -перитоніт + ГБО (n=31)	III група -перитоніт + даларгін (n=43)	IV група -перитоніт + ГБО + даларгін (n=33)
1.	$P_{осм}$ , МОСМ/л	$298 \pm 3,3$	$284 \pm 2,8$ *	$288 \pm 3,2$ *	$290 \pm 3,5$	$292 \pm 4,4$
2.	$U_{осм} V^0$ МКОСМ/ХВ	$779 \pm 36,9$	$496 \pm 30,4$ *	$734 \pm 34,4$ **	$614 \pm 32,8$ * ** ***	$788 \pm 33,6$ ** *** ****
3.	$C_{осм}$ , МЛ/ХВ	$2,61 \pm 0,064$	$1,75 \pm 0,072$ *	$2,55 \pm 0,078$ **	$2,12 \pm 0,065$ * ** ***	$2,70 \pm 0,069$ ** ****
4.	$C_{H_2O}$ , МЛ/ХВ	$-1,66 \pm 0,058$	$-1,19 \pm 0,062$ *	$-1,83 \pm 0,068$	$-1,46 \pm 0,069$ ** ***	$-1,92 \pm 0,064$ * ** ****
5.	$EF_{осм}$	$2,4 \pm 0,04$	$3,0 \pm 0,05$ *	$3,2 \pm 0,04$ *	$3,1 \pm 0,05$ *	$2,9 \pm 0,03$ * ** *
6.	$U_{осм} / P_{осм}$	$2,8 \pm 0,06$	$3,1 \pm 0,05$ *	$3,5 \pm 0,08$ * **	$3,2 \pm 0,07$ *	$3,5 \pm 0,06$ * ** ****
7.	$R_{осм}$	$97,6 \pm 0,04$	$97,1 \pm 0,05$ *	$96,7 \pm 0,04$ * **	$96,9 \pm 0,03$ *	$97,1 \pm 0,04$ *** ****

Примітки. \* - відмінності достовірні у порівнянні з контролем ( $P < 0,05$ );

\*\* - відмінності достовірні у порівнянні з I групою ( $P < 0,05$ );

\*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні з II групою ( $P < 0,05$ );

\*\*\*\* - відмінності достовірні у порівнянні з III групою ( $P < 0,05$ );

$R_{осм}$  - реабсорбована фракція ОАР;

$U_{осм} / P_{осм}$  - концентраційний індекс ОАР;

$R_{осм} / 100 ml C_{cr}$  - реабсорбована фракція ОАР на 100 мл клубочкового фільтрату;

$EF_{осм}$  - екскретована фракція ОАР;

$C_{H_2O}$  - кліренс осмотично вільної води;

$\mathcal{C}_{\text{осм}}$  - кліренс ОАР;

$\mathcal{U}_{\text{осм}}/\mathcal{V}^{\circ}$  - екскреція осмотично-активних речовин.

У цій же групі хворих зареєстровано зменшення екскреції ОАР. Такі зміни зумовлені нижчим діурезом (у свою чергу, це результат падіння швидкості клубочкової фільтрації), оскільки концентрація ОАР у сечі контрольної групи складала  $810-820$  мосм/л, а в групі хворих з перитонітом -  $880-890$  мосм/л.

Відповідно погіршилось і очищення крові від осмотично-активних речовин (згідно з показником кліренсу ОАР). Розрахунок кліренсу осмотично вільної води на загальну кількість нефронів нирок вказує на збільшення її виведення нирками. Проте більш детальний аналіз цього процесу, розрахунок значень цього показника на стандартизовану швидкість клубочкової фільтрації показав, що дистальні відділи нефронів більш активно транспортують вільну воду (на  $25-30\%$ ) у хворих з перитонітом.

Характерним ефектом дії поєданого застосування ГБО та даларгіну на осморегулюючу функцію нирок було збільшення концентрації ОАР в сечі ( $980-1010$  мосм/л), що і визначало досягнення достатньо високого рівня градієнта концентрації осмотично-активних речовин, екскреції та очищення крові. Проведені дослідження водовидільної діяльності, іоно-, волюмо- та осморегулюючої функцій нирок виявили, що у хворих за умов розвитку абдомінальних гнійно-септичних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді спостерігаються значні порушення ниркового гомеостазу. Поєдане застосування ГБО і даларгіну на фоні традиційної терапії призводить до нормалізації функціонального стану нирок уже через  $3-4$  доби з початку лікування, що значно покращує результати лікування цих хворих.

Подальший аналіз клінічних досліджень показав, що запропонований метод лікування (гіпербарооксія та даларгін) зменшує термін перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії до  $5,9 \pm 1,08$  ліжкоднів (у групі порівняння - I-й цей показник склав  $8,4 \pm 1,16$ ,  $p < 0,05$ ). У II-й та III-й групах названий показник мав перехідні значення.

Із  $167$  хворих, що були обстежені та проліковані помер  $21$ , що складає  $12,6\%$ . Розподіл смертності по групах був таким: у першій групі -  $4,8\%$ , у другій -  $2,4\%$ , у третій -  $3,6\%$ , у четвертій -  $1,8\%$ . Якщо розглянути динаміку змін показника летальності в іншій площині, а саме, по відношенню до конкретних груп хворих, то отримуємо, відповідно, значення: I-а група ( $n=54$ ) -

15,7%, ІІ-а група ( $n=31$ ) - 12,9%, ІІІ-а група ( $n=43$ ) - 14%, ІV-а група ( $n=33$ ) - 9,1%, що переконливо свідчить за ефективність методу поєданого застосування ГБО та даларгіну.

Отже, отримані результати досліджень вказують на ефективність і доцільність розробленої методики антиоксидантної терапії даларгіном за умов використання гіпербарооксії у хворих з гнійно-септичними ускладненнями з профілактикою токсичної дії гіпербаричного кисню.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове рішення наукового завдання щодо підвищення ефективності лікування абдомінальних гнійно-септичних ускладнень і попередження токсичної дії гіпербарооксії шляхом поєданого застосування ГБО та даларгіну.

1. Ранніми доклінічними проявами токсичної дії кисню у хворих з гнійно-септичними ускладненнями при застосуванні гіпербаричної оксигенації є зростання рівня малонового альдегіду в еритроцитах вище  $25$  мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі вище  $8$  АЕ/мл, рівня іонів калію у плазмі крові вище  $5,5$  ммоль/л, що свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту та активацію оксидантного стресу.
2. Зниження активності антиоксидантних ферментів у всіх обстежених хворих контрольної та основної груп, старших за  $60$  років, свідчить про те, що з віком зменшується резервні можливості оксидантно-антиоксидантної системи, тому при застосуванні стандартних терапевтичних режимів гіпербарооксії спостерігається швидка активація оксидантного стресу.
3. Синтетичний опіодний пептид даларгін володіє високою антиоксидантною активністю при застосуванні у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями, як самостійно, так і в поєднанні з сеансами гіпербаричної оксигенації, що попередньо було з'ясовано експериментально на щурах з гострим каловим перитонітом.
4. Розроблена методика антиоксидантної терапії даларгіном з урахуванням стану оксидантно-антиоксидантної системи і функцій нирок забезпечує профілактику ускладнень, пов'язаних з активацією вільнорадикального окиснення за умов застосування гіпербарооксії.

5. Для відновлення іоно-, осмо- та волюморегулюючої функцій нирок у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями ефективним є сумісне використання сеансів гіпербарооксії в стандарних терапевтичних режимах та даларгіну в дозі 25 мкг/кг маси тіла хворого через 12 годин.
6. Раннє застосування гіпербарооксії у хворих з гнійно-септичними ускладненнями сприяє відновленню іоно-, осмо- та волюморегулюючої функцій нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, кліренсу натрію, осмотично активних речовин та секреції калію нефронами нирок.
7. Клінічна ефективність запропонованої методики антиоксидантної терапії даларгіном при застосуванні сеансів гіпербарооксії у хворих з гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді підтверджується підвищенням активності антиоксидантної системи, скороченням терміну перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії на 25-30%, зменшенням смертності на 20-25%, зниженням частоти розвитку ускладнень, пов'язаних із токсичною дією гіпербаричного кисню до 8-10%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕДАЦІЇ

1. На основі аналізу стану оксидантно-антиоксидантної системи хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді доцільно виділити фактори ризику розвитку токсичної дії гіпербаричного кисню:
- низька активність антиоксидантних ферментів еритроцитів і плазми крові;
  - підвищення рівня пероксидного окиснення ліпідів і ступеня окиснювальної модифікації білків;
  - вік хворого (після 60 років).
2. В умовах відділень гіпербарооксії рекомендовано для ефективного лікування хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями використовувати з першої доби після операції сеанси гіпербаричної оксигенації у стандартних терапевтичних режимах: вимивання (4 хв), компресії (швидкість 0,1 атн/хв), сатурації (1,9-2,0 ата) і декомпресії (швидкість 0,1 атн/хв), експозиція ізопресії 40-50 хв. і одночасно проводити антиоксидантну терапію даларгіном (внутрішньом'язово у дозі 25 мкг/кг маси тіла хворого через 12 год.) з метою підвищення активності ферментів антирадикального захисту та покращання функціонального стану нирок.

3. При висхідному рівні малонового альдегіду в еритроцитах, вищому за  $15$  мкмоль/мл, ступені окиснювальної модифікації білків у плазмі, вищому за  $7$  АЕ/мл, рівні іонів калію у плазмі крові, вищому за  $5,0$  ммоль/л плазми доцільно з першого сеансу застосовувати хворим з гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді понижені терапевтичні режими гіпербарооксії: вимивання ( $4$  хв), компресія (швидкість  $0,1$  атн/хв), сатурація ( $1,4-1,6$  ата) і декомпресії (швидкість  $0,1$  атн/хв), експозиція ізопресії  $25-30$  хв.
4. При клінічних проявах токсичної дії кисню (кашель, біль у грудній клітці, блювання, тоніко-клонічні судоми) та значному зниженні активності антиоксидантних ферментів з одночасною активацією оксидантного стресу рекомендуємо відмінити сеанси гіпербарооксії, а внутрішньом'язове введення даларгіну у дозі  $25$  мкг/кг через  $12$  годин продовжувати до нормалізації активності антиоксидантних ферментів, показників перекисного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та функціонального стану нирок.
5. Критеріями ефективності антиоксидантної терапії даларгіном на фоні проведення сеансів гіпербарооксії у комплексному лікуванні хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді є нормалізація активності антиоксидантних ферментів з одночасним зниженням рівня пероксидного окиснення ліпідів і ступеня окиснювальної модифікації білків.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ковтун А.І., Коновчук В.М., Архіпов Є.М., Плачінта Р.В., Шестаков В.І. Вплив гіпербарооксії та даларгіну на оксидантно антиоксидантний стан крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом // Буковинський медичний вісник. - 1999. - №3. - С. 65-70 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
2. Ковтун А.І., Мецишен І.Ф., Коновчук В.М. Стан окислювальної модифікації білків плазми крові хворих на перитоніт під впливом гіпер-барооксії та даларгіну // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2000. - №1(Д). - С. 421-423 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
3. Ковтун А.І., Мецишен І.Ф., Давидова Н.В. Стан глутатіонової системи печінки щурів за дії даларгіну та гіпербарооксії // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.

- П.Л.Шупика. - 2000. - Вип.9, кн.2. - С. 800-804 (проведення експерименту, збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
4. Ковтун А.І., Мецишен І.Ф. Вплив даларгіну та гіпербарооксії на стан глутатіонової системи печінки щурів за умов гострого експериментального перитоніту // Медична хімія. - 2001. - Т.3, №3. - С. 52-54 (проведення експерименту, збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  5. Ковтун А.І., Коновчук В.М., Мецишен І.Ф., Акентьев С.О., Кокалко М.М. Застосування гіпербарооксії та даларгіну у комплексному лікуванні хворих з гнійно-септичними ускладненнями // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2001. - №2 (Д). - С. 92-93 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  6. Ковтун А.І., Коновчук В.М., Мецишен І.Ф., Акентьев С.О., Карпо П.М., Лопатін В.М. Антиоксидантні ефекти даларгіну за умов гіпербарооксії у щурів з гострим експериментальним перитонітом // Клінічна та експериментальна патологія. - 2002. - Т. 1, №2. - С. 15-17 (проведення експерименту, збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  7. Ковтун А.І., Коновчук В.М. Вплив гіпербарооксії та даларгіну на функціональний стан нирок у ранньому післяопераційному періоді у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2003. - №2 (Д). - С. 128-131 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  8. Ковтун А.І. Проблеми токсичної дії кисню при застосуванні гіпербаро-оксії // Українські медичні вісті (Матеріали 729 з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства 1819 травня 2001 року, м.Чернівці). - К., 2001. - Т. 4, №1 - С. 51 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  9. Ковтун А.І. Функціональний стан нирок за умов застосування гіпербаричної оксигенації та опіоїдних пептидів у хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини (Матеріали 84-ї підсумкової наукової конференції, присвяченої 80-річчю Буковинської державної медичної академії). - м.Чернівці, 2003. - С. 72-75 (збір та систематизація матеріалу, підготовка до публікації).
  10. Ковтун А.І. Спосіб лікування хворих з післяопераційними гнійно-септичними ускладненнями // Деклараційний патент України на винахід №51934А. 16.12.2002. - Бюл. №12, 2002 (набір матеріалу, аналіз отриманих даних).





## АНОТАЦІЯ

Ковтун А.І. Вплив гіпербарооксії та даларгіну на оксидантно-антиоксидантну систему та функції нирок у хворих з гнійно-септичними ускладненнями. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія. Київська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. Київ, 2004.

Дисертаційна робота присвячена вивченню біохімічних і патогенетичних механізмів лікувальної дії гіпербарооксії та токсичної дії гіпербаричного кисню за умов розвитку абдомінальних гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді на основі вивчення клінічних і біохімічних показників у 167 хворих з поширеним гнійним перитонітом у ранньому післяопераційному періоді та експериментальних досліджень на 204 щурах з гострим перитонітом, обґрунтуванню та впровадженню в практичну медицину нового підходу в діагностиці та комплексному лікуванні цих ускладнень з урахуванням стану системи антиоксидантного захисту і функцій нирок.

Уперше науково обґрунтовано і розроблено методику антиоксидантної терапії даларгіном для профілактики токсичної дії гіпербаричного кисню за умов застосування гіпербарооксії у комплексному лікуванні абдомінальних гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді.

Ключові слова: абдомінальні гнійно-септичні ускладнення, гіпербарична оксигенація, оксидантно-антиоксидантна система, даларгін.

## ANNOTATION

**Kovtun A.I. The influens of hyperbaric oxygenation and dalargin on the oxidant-antioxidant system and renal functions in patients with pyo-septic complications. - Manuscript.**

*Thesis for a degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.30 - anaesthesiology and intensive care. - P.L. Shupik  
Kyiv Medical Academy of Post Graduate Education of Health of Ukraine. - Kyiv, 2004.*

*The dissertation deals with a study of biochemical and pathogenetic mechanisms of the curative effect of hyperbaric oxygenation and the toxic action of hyperbaric oxygen under conditions of the development of abdominal pyo-septic complications during the postoperative period on the basis of studying the clinical and biochemical indices in 167 patients with purulent general peritonitis at an early*

*stage of the postoperative period and experimental peritonitis, substantiation and introduction into practical medicine of a new approach in diagnostics and multimodelity treatment of these complications with due regard for the state of the system of the antioxidant protection and renal functions.*

*For the first time a technique of antioxidant therapy with dalargin under condition of using hyperbaric oxygenation in a course of multimodelity treatment of abdominal pyo-septic complications during the postoperative period has been substantiated scientifically.*

*A study of the state of the oxidant-antioxidant system blood ionic composition and the renal functional condition enables to detect patients with diminished reserve potentials of the antioxidant system and select regimens of hyperbaric oxygenations individually for every patient.*

**Key words:** *abdominal pyo-septic complications, hyperbaric oxygenation, oxidant-antioxidant system, dalargin.*

## АННОТАЦИЯ

Ковтун А.И. Влияние гипербарооксии и даларгина на оксидантно-антиоксидантную систему и функции почек у больных с гнойно-септическими осложнениями. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 - анестезиология и интенсивная терапия. Киевская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины. - Киев, 2004.

Диссертационная работа посвящена изучению биохимических и патогенетических механизмов лечебного действия гипербарооксии и токсического действия гипербарического кислорода в условиях развития абдоминальных гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде на основании изучения клинических и биохимических показателей у 187 больных с распространенным гнойным перитонитом в раннем послеоперационном периоде и экспериментальных исследований на 204 крысах с острым каловым перитонитом, обоснованию и внедрению в практическую медицину нового подхода к диагностике и комплексного лечения этих осложнений с учетом состояния системы антиоксидантной защиты и функций почек.

Сначала было изучено влияние гипербарической оксигенации и даларгина на глютатионовую систему печени здоровых крыс, а на следующем этапе - крыс с острым экспериментальным перитонитом. Анализ влияния гипербарооксии и даларгина на глютатионовую систему печени крыс показал, что перитонит активизирует перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков. Антиоксидантное действие

даларгина реализовалось путем повышения в печени уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы. Максимальное положительное влияние на состояние глутатионовой системы на фоне экспериментального перитонита наблюдалось при совместном применении даларгина и гипербарооксии.

Всем обследованным больным было проведено оперативное лечение: ликвидацию очага воспаления, санацию и дренирование брюшной полости. Через 12-36 часов после санации брюшной полости больным с гнойно-септическими осложнениями проводили лечение сеансами ГБО в стандартных терапевтических режимах и даларгином на фоне традиционной базисной терапии.

Пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основной группе была проведена программа обследований и анализ дифференцированной интенсивной терапии у больных разных возрастных групп с оценкой системы антиоксидантной защиты и функций почек, а также определения активности ферментов антирадикальной защиты, сравнивая изменения в оксидантноантиоксидантной системе и почечном гомеостазе, что было необходимо для правильного выбора режимов и частоты сеансов ГБО. Установлено, что у пациентов после 60 лет наблюдается снижение активности антиоксидантных ферментов.

Экспериментально определено и клинически подтверждено, что при абдоминальных гнойно-септических осложнениях в раннем послеоперационном периоде наблюдаются нарушения состояния оксидантно-антиоксидантной системы (снижение активности антиоксидантных ферментов плазмы и эритроцитов - каталазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина, рост уровня перекисного окисления липидов и степени окислительной модификации белков), а также функционального состояния почек.

Разработаны факторы риска возникновения токсического действия гипербарического кислорода: низкая активность антиоксидантных ферментов эритроцитов и плазмы крови, повышение уровня перекисного окисления липидов и степени окислительной модификации белков, возраст больного после 60 лет.

Установлено, что применение синтетического опиоидного пептида даларгина на фоне лечения абдоминальных гнойно-септических осложнений сеансами гипербарооксии имеет четкое антиоксидантное действие и предупреждает развитие окислительного стресса.

Впервые научно обоснована и разработана методика антиоксидантной терапии даларгином в условиях применения гипербарооксии в комплексном лечении абдоминальных гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: абдоминальные гнойно-септические осложнения, гипербарооксия, оксидантно-антиоксидантная система, даларгин.