



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104291** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)

A61K 33/00

A61P 39/00

A61P 41/00

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 06196	(72) Винахідник(и): Ковтун Анатолій Іванович (UA), Коновчук Віктор Миколайович (UA), Ковтун Олеся Анатоліївна (UA), Зизень Олександр Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.06.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2016, Бюл.№ 2	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики та лікування токсичної дії гіпербаричної оксигенації здійснюють шляхом застосування антиоксидантного препарату при лікуванні післяопераційних гнійно-септичних ускладнень традиційною етіопатогенетичною терапією та методом ГБО. У пацієнтів через 2 год. після оперативного втручання беруть кров із периферійної або центральної вени та досліджують в еритроцитах активність глутатіонпероксидази, каталази, малонового адельгиду, в плазмі крові ступінь ОМБ, і залежно від результатів досліджень індивідуально підбирають програму лікування методом ГБО, яку коригують на основі результатів щоденних досліджень крові.

UA 104291 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме інтенсивної терапії, та може бути використана для профілактики та лікування токсичної дії гіпербаричної оксигенації (ГБО) у пацієнтів із абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді в практичній діяльності лікаря-реаніматолога, хірурга та лікаря ГБО.

Поглиблений аналіз результатів лікування хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями у післяопераційному періоді свідчить про те, що, незважаючи на сучасні досягнення в хірургії та інтенсивній терапії, летальність залежно від стадії захворювання і його характеру коливається від 17 % до 74 % (Спиженко Ю.П., Мильков Б.О., Лагода А.Е. и др. Острый гнойный перитонит. - Харьков: Прапор, 1997.-190 с.), тому проблема лікування таких хворих є однією з важливих проблем сучасної медицини (Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.Л. Распространенный перитонит. - М.: Триада-Х, 1998. - 142 с.).

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування запальних захворювань жіночих статевих органів (Пат. 2445058 Российская Федерация, МПК А61G10/02, А61K31/167, А61K31/194, А61K31/405, А61K31/47, А61P29/00. Способ лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов / Согилян А.С., Лебедева Е.А., Беляевский А.Д.; Заявитель Согилян А.С., Лебедева Е.А., Беляевский А.Д. - № заявки 2010140569/15, 04.10.2010; опубл. 20.03.2012.), який передбачає проведення загальноприйнятої медикаментозної терапії та гіпербаричної оксигенації (ГБО) і відрізняється тим, що, починаючи з першого дня лікування, на тлі медикаментозної терапії один раз на день здійснюють поспіль 6-8 сеансів ГБО, причому перші 3-4 сеанси ГБО, що мають тривалість 40-50 хв. кожен, проводять при тиску в барокамері 1,1-1,2 ата, а наступні сеанси ГБО - з тривалістю 35-45 хв. Кожен при тиску в барокамері 1,4-1,6 ата; з другого дня лікування хворому щодня після сеансу ГБО упродовж 8-10 днів внутрішньовенно крапельно вводять 10 мл препарату цитофлавин в розведенні на 200 мл 5 %-ного розчину глюкози зі швидкістю введення в перші 3 дні 120 крапель за хв., наступні 5-7 днів - зі швидкістю 60 крапель за хв., загальноприйнятую медикаментозну терапію продовжують упродовж 6 днів після закінчення ГБО.

Недоліком найближчого аналога-способу є значна тривалість лікування (від 8 до 10 днів), недостатня ефективність, відсутність досліджень стану антиоксидантної системи, ПОЛ, ОМБ у хворих та об'єктивного врахування попереднього досвіду вивчення клініко-фізіологічних співвідношень при захворюваннях під час ГБО.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб профілактики та лікування токсичної дії гіпербаричної оксигенації шляхом визначення стану антиоксидантної системи, ПОЛ, ОМБ крові хворого.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є: 1) лікування післяопераційних гнійно-септичних ускладнень у хворих традиційною етіопатогенетичною терапією; 2) введення антиоксидантних препаратів під час лікування методом ГБО 3) проведення лікування методом ГБО.

Відмінні ознаки корисної моделі від найближчого аналога наведені у таблиці.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та найближчого аналога за ознаками

Ознака	Корисна модель	Найближчий аналог
лікування післяопераційних гнійно-септичних ускладнень у хворих традиційною етіопатогенетичною терапією	проводять	проводять
лікування методом ГБО у понижених і стандартних режимах	проводять	проводять
застосування антиоксидантного препарату	даларгін	цитоплавін
програма лікування методом ГБО	індивідуальна, залежно від стану антиоксидантної системи, рівня ПОЛ і стану ОМБ	для всіх хворих однакова: спочатку 3 дні - понижений режим (1,1-1,2 ата), в подальшому - стандартні (1,5-1,6 ата)
визначення активності глутатіонпероксидази, каталази після сеансів ГБО	визначають	не визначають
визначення активності малонового альдегіду та ступеня окиснювальної модифікації білків після сеансів ГБО	визначають	не визначають
визначення токсичної дії ГБО	визначають	не визначають

Визначення термінів, використаних для опису корисної моделі:
гіпербарична оксигенація, токсична дія ГБО, ферменти антиоксидантного захисту, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Розвиток гіпоксії при гнійно-септичних ускладненнях після оперативного втручання і санації очеревинної порожнини призводить до необхідності застосувати кисневу терапію. Одним із високоефективних методів оксигенотерапії є гіпербарична оксигенація, застосування якої у комплексній терапії перитоніту активізує моторику кишечника, знижує метеоризм, покращує життєздатність кишкової стінки, відновлює функції паренхіматозних органів, знижує частоту та інтенсивність алергічних реакцій, приводить до зменшення спайкового процесу в очеревинній порожнині, скорочує терміни лікування у відділенні інтенсивної терапії на 20-35 %, знижує смертність на 15-25 % (С.Н.Єфуні, 1986, В.І.Єгоров і співавтори, 1998).

Проте при застосуванні сеансів гіпербаричної оксигенації навіть за стандартних терапевтичних режимів у 18-20 % хворих, яким проводили лікування сеансами ГБО, спостерігали прояви токсичної дії гіпербаричного кисню (Воробьев К.П. Концепция интенсивной терапии методом гипербарической оксигенации при экстремальных состояниях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.-2000. - № 2. - С.30-39). Привертає увагу та обставина, що в результаті кисневої інтоксикації задовго до її клінічних проявів виникають зміни на біохімічному рівні (Серяков В.В. Дифференцированное применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении кардиологических больных // Бюллетень гипербарической биологии и медицины - 2000. - №1-2. - С.48-54.). Вони виявляють себе у надмірному утворенні активних форм кисню (супероксидного аніонрадикалу, синглетного кисню, пероксиду водню, гідроксильного радикалу), що активують процеси вільнорадикального окиснення фосфоліпідів клітинних мембран і окиснювальної модифікації білків (Harrison D. Endothelial function and oxidant stress // Clin. Cardiol.-1998. - Vol. 10. - №4. - P.1-17). Визначення активності ферментів антиоксидантного захисту та рівня ОМБ та ПОЛ дає змогу встановити ранні, доклінічні прояви токсичної дії гіпербаричного кисню. З метою визначення токсичної дії ГБО було обстежено та проліковано 121 пацієнт, серед яких 65 чоловіків та 56 жінок. Усі були розділені на три групи. Пацієнти першої групи (39 пацієнтів) - це хворі з гнійно-септичними ускладненнями, які отримували традиційне етіопатогенетичне лікування (інфузійно-трансфузійна терапія - розчини глюкози, електролітів, колоїдні плазмозамінники, білкові препарати в дозі 40-50 мл/кг за добу, антибіотикотерапія - 2 антибіотики цефалоспориної та аміноглікозиди в/в, в/м або в очерединну порожнину, антикоагулянтна терапія, гемодилуція та форсований діурез, за необхідності - кардіостимулююча терапія симпатоміметиками), яким не застосовували в комплексному лікуванні гіпербарооксію. Другу групу (42 пацієнти) склали хворі з гнійно-септичними ускладненнями, які паралельно із аналогічною традиційною етіопатогенетичною терапією отримували щоденно один сеанс ГБО упродовж 6-8 днів у стандартних терапевтичних режимах: вимивання (4 хв.), компресії (швидкість 0,1-0,2 атн/хв), ізопресії (1,9-2,0 ата) і декомпресії (швидкість 0,1-0,2 атн/хв), експозиція ізопресії 40-50 хв. Третю групу (40 пацієнтів) - це також хворі з гнійно-септичними ускладненнями, які одночасно з аналогічною традиційною етіопатогенетичною терапією отримували щоденно один сеанс ГБО та даларгін у дозі 25 мкг/кг через 12 год. внутрішньом'язово.

Результати досліджень наведені в таблиці.

Таблиця 2

Порівняння визначених показників для обох груп пацієнтів

Показники, що визначалися	I група - перитоніт (n=39) $m \pm \Delta m$	II група - перитоніт + ГБО (42) $m \pm \Delta m$	III група - перитоніт + ГБО + даларгін (40) $m \pm \Delta m$
глутатіонпероксидаза, мкмоль/гНв хв (N=171 \pm 6,3)	220 \pm 10,4	282 \pm 12,5	242 \pm 10,1
каталаза, ммоль/гНв хв (N=156 \pm 5,4)	201 \pm 9,8	239 \pm 12,1	211 \pm 9,4
малоновый альдегід, мкмоль/мл еритр. (N=9,2 \pm 0,34)	20,9 \pm 0,88	26,2 \pm 1,14	23,4 \pm 0,96
ступінь окислювальної модифікації білків, ΔE /мл плазми (N=2,48 \pm 0,14)	5,61 \pm 0,205	8,71 \pm 0,211	6,91 \pm 0,214

Таблиця доводить, що показники антиоксидантної системи, ПОЛ та ОМБ у першій групі незначно підвищені, у другій групі значно підвищені, що свідчить про токсичну дію ГБО, а у третій групі показники також незначно підвищені за рахунок антиоксидантної дії даларгіну.

Отже, проведені дослідження свідчать, що перебіг післяопераційних гнійно-септичних ускладнень супроводжує активізація антиоксидантних ферментів еритроцитів та плазми крові на тлі зростання процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків у результаті виснаження антиоксидантної системи. Використання ГБО в стандартних терапевтичних режимах призводить до збільшення рівня ПОЛ і ОМБ та клінічних проявів токсичної дії гіпербаричного кисню. Застосування даларгіну під час лікування гіпербаричним киснем має чітку антиоксидантну дію (зростає активність АОФ, знижується вміст малонового альдегіду і ступінь ОМБ), що дозволяє рекомендувати з першої доби після операції проведення сеансів гіпербаричної оксигенації у стандартних терапевтичних режимах: вимивання (4 хв.), компресії (швидкість 0,1-0,2 атн/хв), ізопресії (1,9-2,0 ата), декомпресії (швидкість 0,1-0,2 атн/хв), експозиції ізопресії 40-50 хв.; і одночасно здійснення антиоксидантної терапії даларгіном (внутрішньом'язово в дозі 25 мкг/кг маси тіла хворого через 12 год.) з метою підвищення активності ферментів антирадикального захисту, а при висхідному рівні малонового альдегіду в еритроцитах вище 15 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі вище 7 ДЕ/мл, рівня іонів калію у плазмі крові вище 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), компресії (швидкість 0,1-0,2 ата/хв), ізопресії (1,4-1,6 ата), декомпресії (швидкість 0,1-0,2 ата/хв), експозиції ізопресії 25-30 хв.

Спосіб здійснюється наступним чином.

У всіх пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями, для лікування яких застосовують традиційну етіопатогенетичну терапію через 2 год. після оперативного втручання беруть кров із периферійної або центральної вени для досліджень: в еритроцитах визначають активність глутатіонпероксидази за методом І.В. Геруша, каталази - за методом М.А. Королю, малонового альдегіду - за методом І.Ф. Мешишена; в плазмі крові ступінь ОМБ - за методом І.Ф. Мешишена.

Залежно від результатів досліджень індивідуально підбирають програму лікування методом ГБО.

При рівні глутатіонпероксидази у еритроцитах до 180 мкмоль/гНв·хв, каталази до 170 ммоль/гНв·хв, малонового альдегіду до 15 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі до 3 АЕ/мл наступного дня здійснюють лікування методом ГБО у стандартних лікувальних режимах та супроводжують введенням даларгіну в дозі 25 мкг/кг маси хворого через 12 год. внутрішньом'язово упродовж усього лікування сеансами ГБО (для попередження токсичної дії гіпербаричного кисню).

При рівні глутатіонпероксидази у еритроцитах до 210 мкмоль/гНв·хв, каталази до 200 ммоль/гНв·хв, малонового альдегіду до 20 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі до 5 ДЕ/мл цього ж дня призначають даларгін у такій самій дозі (25 мкг/кг маси хворого через 12 год.), а наступного дня здійснюють лікування методом ГБО в понижених режимах та супроводжують введенням даларгіну упродовж усього лікування, не змінюючи дози.

При зростанні рівня глутатіонпероксидази у еритроцитах вище 250 мкмоль/гНв·хв, каталази вище 230 ммоль/гНв·хв, малонового альдегіду вище 25 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі вище 8 АЕ/мл цього ж дня призначають даларгін у цій самій дозі і продовжують лікування ним до покращення результатів досліджень, коли можна буде застосувати понижений режим лікування методом ГБО.

Щоденно у пацієнтів беруть кров для досліджень, за результатами яких корегують програму лікування методом ГБО.

Із обстежених і пролікованих антиоксидантним препаратом даларгіном 121 хворого з післяопераційними гнійно-септичними ускладненнями 86 отримали лікування методом ГБО у стандартних терапевтичних режимах, 25 - у понижених, 10 - з відтермінуванням 3-4 доби, 2 - взагалі не застосовували цей метод, оскільки активність антиоксидантних ферментів та рівень ПОЛ і ОМБ залишався вищим упродовж усього лікування за токсичну дозу ГБО.

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 %.

- Технічний результат. Використання запропонованого способу дає змогу ефективно здійснювати профілактику та лікування антиоксидантним препаратом даларгіном токсичної дії гіпербаричного кисню на організм хворих з гнійно-септичними ускладненнями за умов застосування у їх комплексному лікуванні сеансів ГБО шляхом індивідуального підбору програми лікування методом ГБО за допомогою визначення активності антиоксидантних ферментів, рівня пероксидного окиснення ліпідів та ступеня окиснювальної модифікації білків.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб профілактики та лікування токсичної дії гіпербаричної оксигенації шляхом застосування антиоксидантного препарату при лікуванні післяопераційних гнійно-септичних ускладнень традиційною етіопатогенетичною терапією та методом ГБО, який **відрізняється** тим, що у пацієнтів через 2 год. після оперативного втручання беруть кров із периферійної або центральної вени та досліджують в еритроцитах активність глутатіонпероксидази за методом І.В. Геруша, каталази - за методом М.А. Корольок, малонового альдегіду - за методом І.Ф. Мешишена; в плазмі крові ступінь ОМБ визначають за методом І.Ф. Мешишена, і залежно від результатів досліджень індивідуально підбирають програму лікування методом ГБО: при рівні глутатіонпероксидази у еритроцитах до 180 мкмоль/гНb·хв, каталази до 170 ммоль/гНb·хв, малонового альдегіду до 15 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі до 3 ΔЕ/мл наступного дня здійснюють лікування методом ГБО у стандартних лікувальних режимах та супроводжують введенням даларгіну в дозі 25 мкг/кг маси хворого через 12 год. внутрішньом'язово упродовж усього лікування сеансами ГБО; при рівні глутатіонпероксидази у еритроцитах до 210 мкмоль/гНb·хв, каталази - до 200 ммоль/гНb·хв, малонового альдегіду до 20 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі до 5 ΔЕ/мл цього ж дня призначають даларгін у такій самій дозі (25 мкг/кг маси хворого через 12 год.), а наступного дня здійснюють лікування методом ГБО в понижених режимах та супроводжують введенням даларгіну упродовж усього лікування, не змінюючи дози; якщо рівень глутатіонпероксидази у еритроцитах вищий за 250 мкмоль/гНb·хв, каталази - за 230 ммоль/гНb·хв, малонового альдегіду - за 25 мкмоль/мл, ступеня окиснювальної модифікації білків у плазмі - за 8 ΔЕ/мл, цього ж дня призначають даларгін в цій самій дозі та продовжують лікування, покращуючи результати досліджень до рівня, за якого можна застосувати понижений або стандартний режим лікування методом ГБО; програму лікування методом ГБО корегують на основі результатів щоденних досліджень крові.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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