

О.О. Біляєва¹, І.В. Кароль^{1,2}, В.В. Крижевський¹, О.І. Осадча³

Динаміка показників оксидантно-антиоксидантних реакцій у післяопераційному періоді у хворих на поширений перитоніт

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», Україна

³ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.1(82):18-26; doi 10.15574/PS.2024.82.18

For citation: Bilyayeva OO, Karol IV, Kryzhevsky VV, Osadcha OI. (2024). Dynamics of indicators of oxidant-antioxidant reactions in the postoperative period in patients with disseminated peritonitis. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(82): 18-26; doi: 10.15574/PS.2024.82.18.

Мета – визначити вплив розробленого лікування хворих із перитонітом на динаміку показників оксидантно-антиоксидантних реакцій; обґрунтувати необхідність застосування запропонованих препаратів у комплексному лікуванні перитоніту.

Матеріали та методи. Обстежено 124 пацієнтів із токсичною і термінальною стадіями перитоніту, поділених на три групи: до I групи залучено 39 пацієнтів, до комплексного лікування яких додано цитохром С; до II групи – 41 пацієнт, до комплексного лікування яких додано цитохром С і розчин, який містить левокарнітин та аргініну гідрохлорид; до групи порівняння – 44 пацієнтів, у яких не застосовано вказаних препаратів. У хворих визначено вміст дієнових кон'югат, активних форм кисню (АФК), S-нітрозотіолів, супероксиддисмутази (СОД), карбонільних груп, нітриту натрію. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми «Statistical software EZR v. 1.64».

Результати. У хворих I та II груп запропоноване лікування сприяло оптимізації оксидантно-антиоксидантних реакцій: зниження продукції дієнових кон'югат, АФК, S-нітрозотіолів, карбонільних груп, нітриту натрію протягом дослідження, оптимізація продукції СОД, особливо в II групі. У хворих групи порівняння виявили декомпенсацію в оксидантно-антиоксидантних реакціях, пов'язану зі значним підвищенням продукції дієнових кон'югат, АФК, S-нітрозотіолів і зниження СОД протягом усього періоду. Ці тенденції розвивалися на тлі підвищення вмісту продуктів оксиду азоту та активації процесів, пов'язаних з окисною модифікацією білків плазми крові.

Висновки. Застосування цитохрому С і розчину, який містить левокарнітин та аргініну гідрохлорид, у комплексному лікуванні пацієнтів із поширеним перитонітом сприяє оптимізації оксидантно-антиоксидантних реакцій, що зумовлює зниження проявів запалення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: перитоніт, абдомінальний сепсис, ендогенна інтоксикація, поліорганна недостатність, оксидантно-антиоксидантні реакції.

Dynamics of indicators of oxidant-antioxidant reactions in the postoperative period in patients with disseminated peritonitis**O.O. Bilyayeva¹, I.V. Karol^{1,2}, V.V. Kryzhevsky¹, O.I. Osadcha³**¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Ukraine³SI «Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose – to determine the effect of the developed treatment of patients with peritonitis on the dynamics of indicators of oxidant-antioxidant reactions and to justify the need for the use of the proposed drugs in the complex treatment of peritonitis.

Materials and methods. The study included 124 patients with toxic and terminal stages of peritonitis, who were divided into 3 groups: the Group I included 39 patients in whose complex treatment we included cytochrome C; the Group II included 41 patients whose complex treatment included cytochrome C and a solution containing levocarnitine and arginine hydrochloride; the Comparison group included 44 patients in whom the specified drugs were not used. The content of diene conjugates, reactive oxygen species (ROS), S-nitrosothiols, superoxide dismutase (SOD), carbonyl groups, and sodium nitrite was determined in the patients. Statistical processing of the study results was performed using the Statistical software EZR v. 1.64.

Results. In patients of the Group I and the Group II, the use of the proposed treatment contributed to the optimization of oxidant-antioxidant reactions: a decrease in the production of diene conjugates, ROS, S-nitrosothiols, carbonyl groups, sodium nitrite during the study, optimization of SOD production, especially in the Group II. In patients of the Comparison group, decompensation in oxidant-antioxidant reactions was determined, associated with a significant increase in the production of diene conjugates, ROS, S-nitrosothiols and a decrease in SOD during the entire period. These trends developed against the background of an increase in the content of nitric oxide products and the activation of processes associated with the oxidative modification of blood plasma proteins.

Conclusions. The use of cytochrome C and a solution containing levocarnitine and arginine hydrochloride in the complex treatment of patients with disseminated peritonitis helps to optimize oxidant-antioxidant reactions, which leads to a decrease in the manifestations of inflammation. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: peritonitis, abdominal sepsis, endogenous intoxication, multiorgan failure, oxidant-antioxidant reactions.

Вступ

Вторинний перитоніт та інтраабдомінальний сепсис є глобальною проблемою охорони здоров'я. Тоді як місцева хірургічна тактика при перфораціях органів черевної порожнини є досить висвітленою, системної терапії для контролю подальшої системної запальної відповіді недостатньо. Удосконалення інтенсивної терапії сприяє поліпшенню результатів лікування вторинного перитоніту, однак завданням клініцистів є встановлення діагнозу та оцінювання обох методів лікування, які потребують не лише корекції первинної патології (контроль джерела) [4,9], але й оцінювання відповіді пацієнта та відповідної підтримки функцій органів і лікування сепсису [3].

Рівень загальної захворюваності на вторинний перитоніт з усіх причин складно оцінити, але масштабні епідеміологічні дослідження свідчать, що вторинний перитоніт є причиною 1% усіх звернень до лікарні та є другою провідною причиною сепсису у всьому світі [14]. Інтраабдомінальні інфекції уражують приблизно 5% пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, а рівень смертності від них коливається в межах від 5% до 50% із широкою варіабельністю, пов'язаною з конкретним наявним захворюванням, його тяжкістю, супутніми захворюваннями пацієнта, а також дисфункцією та недостатністю органів [16].

Вторинний перитоніт відповідає принципам егалітаризму, оскільки залишається потенційною загрозою здоров'ю людей усіх вікових груп, раси та соціально-економічного стану незалежно від стану їхнього здоров'я. Вторинний перитоніт, що уражує населення як країн, що розвиваються, так і розвинених країн, є величезним джерелом втрати життя, засобів для існування та ресурсів [3].

Кожна хвилина має значення для належного лікування перитоніту. Пізня діагностика та запізнена медична допомога пов'язані з різким підвищенням рівня смертності. Відтермінований контроль джерела та пізня антимікробна терапія мають критичне значення. Іншими ключовими елементами прогнозу є якість контролю джерела та медичний менеджмент. Загальноприйняті правила при сепсисі слід застосовувати і при перитоніті, у тому числі гемодинамічна підтримка та протиінфекційна терапія. Зростаюча складність догляду за цими критично хворими пацієнтами є показанням для мультидисциплінарного підходу [12].

Окисно-відновні реакції є основою для численних біохімічних механізмів, необхідних для фізіологічного функціонування клітин, таких як передавання клітинних сигналів. Оксиданти беруть участь в утворенні дезоксирибонуклеотидів, виробництві простагланди-

нів, окисленні, реакціях карбоксилювання та гідроксилювання, необхідних для нормального функціонування клітин. Вільні радикали також беруть участь у захисті господаря від бактеріальних інфекцій [7], регуляції судинного тонуусу та реакціях клітинної адгезії і діють як датчик концентрації кисню [15].

Окисний стрес при абдомінальному сепсисі і перитоніті зумовлює надмірне утворення та накопичення супероксиду, який у поєднанні із запаленням також призводить до прямого структурного пошкодження судин, особливо периферичного глікокаліксу, збільшення їхньої проникності та набряку тканин. Таких уражень може зазнавати глікокалікс судин нирок, легень, головного мозку тощо. Дійсно, при сепсисі глікокалікс діє як мішень для медіаторів запалення та лейкоцитів, і його повсюдна природа пояснює пошкодження тканин, яке відбувається далеко від початкового вогнища інфекції. Пошкодження глікокаліксу, опосередковане запаленням, може спричинити ряд специфічних клінічних ефектів сепсису, у тому числі гостре ураження нирок, дихальну недостатність і дисфункцію печінки [1].

Цитохром С (ЦС) – невеликий гем-вмісний білок, належить до класу цитохромів. Він виконує дуже важливі дві функції в клітинах організму, є одноелектронним переносником, який вільно зв'язується з внутрішньою мембраною мітохондрій і є компонентом дихального ланцюга. Крім того, ЦС за певних умов може від'єднуватися від мембрани, переходити в розчин у міжмембранному просторі й активувати апоптоз [8].

Додатковий аргінін є багатообіцяючим як безпечний терапевтичний варіант для поліпшення регуляції ендогенного оксиду азоту (NO) при ендотеліальній дисфункції [18]. Регуляція судинного тонуусу та скорочувальної здатності критично залежить від наявності L-аргініну, важливого субстрату для виробництва NO в ендотелії судин. Недостатнє надходження L-аргініну призводить до збільшення утворення супероксиду ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і зміни метаболізму L-аргініну в ендотеліальних клітинах судин. Тривалий дефіцит L-аргініну додатково спричиняє підвищений окислювальний стрес, секвестрацію внутрішньоклітинного L-аргініну та уповільнення перероблення L-аргініну з його попередника – L-цитруліну. У результаті звужуються і ремодельються судини, оскільки гіперактивна eNOS не здатна виробляти достатню кількість NO [5]. Опубліковані дослідження свідчать, що додаткове застосування аргініну може запобігати ендотеліальній дисфункції і відновлювати нормальну судинорозширювальну здатність ендотелію судин.

Карнітин є водорозчинним четвертинним аміном. Його отримують із лізину та метіоніну, які є незамінними амінокислотами. Основна його роль полягає в сприянні транспортуванню довголанцюгових жирних кислот до мітохондріального матриксу. Там ці субстрати піддаються β -окисленню, виробляючи енергію. Детоксикаційні ефекти карнітину важливі для клітинного метаболізму, а за внутрішньовенного введення левокарнітин має біодоступність 100% [21].

Отже, ця проблема є актуальною та потребує подальшого вивчення і вирішення, а визначення динаміки показників оксидантно-антиоксидантних реакцій у пацієнтів із поширеним перитонітом може допомогти розробити комплексне лікування та визначити правильну лікувальну тактику цього грізного захворювання.

Мета дослідження – визначити вплив розробленого лікування хворих із перитонітом на динаміку показників оксидантно-антиоксидантних реакцій; обґрунтувати необхідність застосування запропонованих препаратів у комплексному лікуванні перитоніту.

Матеріали та методи дослідження

Проведено одноцентрове вибіркоче одномоментне відкрите спостережне дослідження на базі КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня». У хірургічному відділенні за 2022 рік проліковано 222 хворих із перитонітом. Вік пацієнтів становив від 18 до 93 років, серед них було 103 (46,4%) жінки та 119 (53,6%) чоловіків.

Усіх пацієнтів обстежено клінічно і лабораторно. Матеріалом дослідження обрано медичні карти стаціонарних хворих і результати лабораторних аналізів. Критерії залучення до дослідження: перитоніт у пацієнтів віком від 18 років. Критерії незалучення до дослідження: перитоніт гінекологічного генезу.

Захворювання, що викликали перитоніт: гострий апендицит – у 94 (42,3%) випадках; перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки – у 32 (14,4%) випадках; перфорація пухлини – у 14 (6,3%) випадках; перфорація тонкої кишки – у 5 (2,3%) випадках; гострий холецистит – у 50 (22,5%) випадках; гострий деструктивний панкреатит – у 2 (0,9%) випадках; поранення органів черевної порожнини – у 6 (2,7%) випадках; травми черевної порожнини – у 8 (3,6%) випадках; тонкокишкова непрохідність – у 7 (3,2%) випадках; товстокишкова непрохідність непухлинного генезу – у 2 (0,9%) випадках; інші (тромбоз мезентеріальних судин і криптогенний перитоніт) – у 2 (0,9%) випадках.

Таблиця 1

Показники оксидантно-антиоксидантних реакцій у хворих I групи (n=19)

Показник	Одиниця виміру	Термін дослідження			Референтне значення
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	
E220 (дієнові кон'югати)	ум. од.	4,45±0,41 p<0,001*	3,13±0,22 p<0,01* p<0,05**	2,97±0,10 p<0,01* p<0,05**	0,80±0,10
АФК (активні форми кисню)	мкмоль/мл	5,66±0,09 p<0,001*	3,38±0,14 p<0,01* p<0,05**	2,45±0,11 p<0,05* p<0,05**	1,01±0,02
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	1,90±0,07 p<0,05*	1,67±0,0,07 p<0,05* p>0,05**	1,30±0,08 p<0,05* p<0,05**	0,85±0,14
СОД (супероксиддисмутаза)	од/мг білка	0,15±0,01 p<0,05*	0,17±0,02 p<0,05* p>0,05**	0,20±0,01 p<0,05* p<0,05**	0,25±0,02
Карбонільні групи	мкмоль/л	7,75±0,65 p<0,01*	5,22±0,42 p<0,05* p<0,05**	4,72±0,78 p<0,05* p<0,05**	3,15±0,35
Нітрит натрію	мкмоль/л	7,23±0,60 p<0,05*	6,64±0,20 p<0,05* p>0,05**	5,35±0,15 p>0,05* p<0,05**	4,69±0,42

Примітки: * – вірогідність розбіжностей відносно референтних значень; ** – вірогідність розбіжностей відносно вихідних значень.

За поширеністю процесу місцевий перитоніт виявлено в 114 (51,3%) хворих, дифузний – у 40 (18,0%) пацієнтів, розлитий – у 21 (9,5%) особи, загальний – у 47 (21,2%) обстежених. За характером ексудату серозний перитоніт відзначено у 69 (31,1%) хворих, серозно-фібринозний – у 66 (29,7%) осіб, фібринозно-гнійний – у 33 (14,9%) пацієнтів, гнійний – у 30 (13,5%) осіб, каловий – у 12 (5,4%) обстежених, геморагічний – у 12 (5,4%) хворих. Реактивну стадію перитоніту встановлено у 98 (44,1%) пацієнтів, токсичну – у 111 (50,0%) осіб, термінальну – у 13 (5,9%) хворих.

До дослідження залучено 124 пацієнтів із токсичною і термінальною стадіями перитоніту, поділених на три групи: до I групи залучено 39 (31,4%) пацієнтів, до комплексного лікування яких додано ЦС; до II групи – 41 (33,1%) пацієнта, комплексне лікування яких доповнено ЦС і розчином, який містить левокарнітин і аргініну гідрохлорид; до групи порівняння – 44 (35,5%) пацієнтів, у яких не застосовано вказаних вище препаратів. Групи були зіставними за віком і статтю.

Проведено дослідження активності оксидантно-антиоксидантних реакцій у хворих із перитонітом при перебігу захворювання. У хворих визначено вміст дієнових кон'югат, активних форм кисню (АФК), S-нітрозотіолів, супероксиддисмутази (СОД), карбонільних груп, нітриту натрію.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми «Statistical

software EZR v. 1.64» (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). За умови відповідності вибірки закону нормального розподілення даних статистичні гіпотези оцінено на рівність середніх у двох залежних або незалежних вибірках за критеріями t – Стьюдента або F – Фішера, при рівні значущості 95% ($\alpha=0,05$). Якщо показники не відповідали закону нормального розподілення даних, застосовано методи непараметричної статистики з критеріями для перевірки статистичних гіпотез Вілкоксона–Манна–Вітні (U) і рангових сум Вілкоксона (T). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p<0,05$ прийнято вірогідними.

Пацієнтів обстежено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002, № 356 від 22.05.2009 у редакції наказів МОЗ України № 574 від 05.08.2009, № 1118 від 21.12.2012) та з дозволу комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 8 від 07.11.2022). Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень визначено високу активність продукції АФК у хворих I групи відносно референтних значень (табл. 1).

Original articles. General surgery

Таблиця 2

Показники оксидантно-антиоксидантних реакцій у хворих II групи (n=21)

Показник	Одиниця виміру	Термін дослідження			Референтне значення
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	
E220 (дієнові кон'югати)	ум. од.	4,22±0,34 p<0,001*	2,56±0,31 p<0,01* p<0,05**	1,71±0,23 p<0,05* p<0,01**	0,80±0,10
АФК (активні форми кисню)	мкмоль/мл	5,92±0,12 p<0,001*	2,51±0,14 p<0,05* p<0,05**	2,00±0,11 p<0,05* p<0,01**	1,01±0,02
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	2,00±0,07 p<0,05*	1,46±0,05 p<0,05* p<0,05**	1,17±0,06 p<0,05* p<0,05**	0,85±0,14
СОД (супероксиддисмутаза)	од/мг білка	0,16±0,03 p<0,05*	0,20±0,04 p<0,05* p<0,05**	0,23±0,02 p>0,05* p<0,05**	0,25±0,02
Карбонільні групи	мкмоль/л	7,92±0,91 p<0,01*	4,56±0,34 p<0,05* p<0,05**	3,67±0,44 p>0,05* p<0,01**	3,15±0,35
Нітрит натрію	мкмоль/л	7,69±0,22 p<0,05*	5,24±0,20 p>0,05* p<0,05**	5,17±0,19 p>0,05* p<0,05**	4,69±0,42

Примітки: * – вірогідність розбіжностей відносно референтних значень; ** – вірогідність розбіжностей відносно вихідних значень.

У хворих із перитонітом виявлено підвищену концентрацію продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югат на 1-шу добу дослідження у 5,56 раза (p<0,001) відносно референтних значень. У цей термін відзначено підвищений вміст АФК у периферичній крові відносно референтних значень у 5,60 раза (p<0,001). Також відмічено підвищений вміст S-нітрозотіолів у плазмі крові відносно референтних значень у 2,24 раза (p<0,05).

За результатами дослідження вмісту продуктів ПОЛ у хворих I групи на 3-тю добу дослідження встановлено тенденцію до зниження цих значень відносно вихідних в 1,42 раза (p<0,05), однак вони перевищували референтні значення в 3,91 раза (p<0,01). Відзначено зниження вмісту АФК відносно вихідних значень в 1,67 раза (p<0,05). При цьому вони залишалися вищими в 3,35 раза від референтних значень (p<0,01). У цей термін дослідження відмічено тенденцію до зниження вмісту S-нітрозотіолів відносно вихідних значень в 1,14 раза (p>0,05). Однак вони залишалися підвищеними відносно референтних значень в 1,96 раза (p<0,05).

На 7-му добу дослідження виявлено знижений вміст у плазмі хворих I групи продуктів ПОЛ відносно вихідних значень в 1,50 раза (p<0,05), відносно референтних значень вони залишалися підвищеними в 3,71 раза (p<0,01). У цьому терміні визначено тенденцію до зниження вмісту АФК відносно вихідних значень у 2,31 раза (p<0,05). Однак ці показники

перевищували в 2,43 раза (p<0,05) референтні значення. У периферичній крові відмічено знижений вміст S-нітрозотіолів відносно вихідних значень в 1,46 раза (p<0,05). При цьому вони перевищували референтні значення в 1,53 раза (p<0,05).

Нами визначено активність антиоксидантної системи периферичної крові хворих – активність СОД. У результаті проведених досліджень встановлено зниження активності СОД (табл. 1) на 1-шу добу дослідження в пацієнтів I групи відносно референтних значень в 1,67 раза (p<0,05). На 3-тю добу дослідження відзначено тенденцію до підвищення активності СОД відносно вихідних значень в 1,13 раза (p>0,05). При цьому вони були знижені відносно референтних значень в 1,47 раза (p<0,05). На 7-му добу дослідження виявлено підвищену активність СОД відносно вихідних значень в 1,33 раза (p<0,05). Однак вони були знижені відносно референтних значень в 1,25 раза (p<0,05).

Досліджено вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові з визначенням кількості карбонільних груп, що утворюються після взаємодії АФК із залишками амінокислот гістидину, аргініну, лізину і проліну. Аналіз виконано спектрофотометрично з використанням 2,4-динітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ). У хворих I групи встановлено підвищення вмісту карбонільних груп у сироватці крові в 2,46 раза (p<0,01) відносно референтних показників на 1-шу добу дослідження. На 3-тю добу

дослідження відмічено тенденцію до зниження вмісту досліджуваних показників відносно вихідних в 1,48 рази ($p < 0,05$), однак вони залишалися підвищеними відносно референтних значень в 1,66 рази ($p < 0,05$). На 7-му добу визначено зниження досліджуваних показників відносно вихідних значень у 1,64 рази ($p < 0,05$). При цьому ці значення перевищували референтні в 1,50 рази ($p < 0,05$).

За результатами дослідження вмісту кінцевого продукту обміну NO – нітриту натрію в периферичній крові у хворих I групи встановлено підвищення цього показника відносно референтних значень на 1-шу добу дослідження в 1,54 рази ($p < 0,05$). На 3-тю добу встановлено зниження вмісту кінцевих продуктів NO відносно вихідних значень в 1,09 рази ($p > 0,05$). При цьому вони перевищували референтні значення в 1,42 рази ($p < 0,05$). За результатами визначення вмісту нітриту натрію на 7-му добу виявлено зниження досліджуваних показників відносно вихідних в 1,35 рази ($p < 0,05$) за наявності перевищення їхнього вмісту порівняно з референтними значеннями в 1,14 рази ($p > 0,05$).

За результатами визначення вмісту продуктів ПОЛ у плазмі крові хворих II групи (табл. 2) на 1-шу добу дослідження встановлено підвищення цих значень відносно референтних показників у 5,28 рази ($p < 0,001$).

На 1-шу добу дослідження виявлено підвищення концентрації АФК у плазмі крові відносно референтних значень у 5,86 рази ($p < 0,001$), а вмісту S-нітрозотіолів – у 2,35 рази ($p < 0,05$).

На 3-тю добу дослідження визначено тенденцію до зниження продуктів ПОЛ у периферичній крові відносно вихідних значень в 1,65 рази ($p < 0,05$), однак вони перевищували референтні значення в 3,20 рази ($p < 0,01$). Показники вмісту АФК та S-нітрозотіолів були знижені відносно вихідних значень у 2,36 рази ($p < 0,05$) і 1,37 рази ($p < 0,05$), відповідно. Також ці показники перевищували референтні значення в 2,49 ($p < 0,05$) і 1,72 ($p < 0,05$) рази, відповідно.

На 7-му добу дослідження відзначено подальше зниження концентрації продуктів ПОЛ у 2,47 рази ($p < 0,01$), вмісту АФК – у 2,96 рази ($p < 0,01$), S-нітрозотіолів – в 1,71 рази ($p < 0,05$) відносно вихідних значень. Однак ці показники перевищували референтні значення, зокрема: продукти ПОЛ – у 2,14 рази ($p < 0,05$); вміст АФК – у 1,98 ($p < 0,05$); S-нітрозотіолів – у 1,38 рази ($p < 0,05$).

У хворих II групи встановлено зниження активності СОД відносно референтних значень на 1-шу добу дослідження в 1,56 рази ($p < 0,05$). При цьому в другому та третьому терміні дослідження визначено подальше

підвищення активності СОД відносно вихідних значень в 1,25 рази ($p < 0,05$) та в 1,44 рази ($p < 0,05$) відповідно. Дані значення наближалися до референтних.

Встановлено підвищення вмісту карбонільних груп у плазмі крові хворих II групи на 1-шу добу дослідження. Ці значення перевищували референтні у 2,51 рази ($p < 0,01$). За результатами визначення вмісту карбонільних груп на 3-тю добу дослідження визначено зниження цих показників відносно вихідних в 1,74 рази ($p < 0,05$). При цьому вони перевищували референтні показники в 1,45 рази ($p < 0,05$). На 7-му добу встановлено зниження досліджуваних показників відносно вихідних у 2,16 рази ($p < 0,01$). При цьому вони наближалися до референтних значень.

За результатами дослідження вмісту кінцевого продукту обміну NO – нітриту натрію в периферичній крові хворих II групи встановлено підвищення цього показника відносно референтних значень на 1-шу добу дослідження. Ці показники перевищували референтні в 1,64 рази ($p < 0,05$). На 3-тю добу дослідження встановлено зниження вмісту кінцевих продуктів NO відносно вихідних значень в 1,47 рази ($p < 0,05$). При цьому вони перевищували референтні значення в 1,12 рази ($p > 0,05$). За результатами визначення вмісту кінцевих продуктів NO на 7-му добу дослідження встановлено зниження досліджуваних показників відносно вихідних в 1,49 рази ($p < 0,05$) за перевищення їхнього вмісту відносно референтних значень в 1,10 рази ($p > 0,05$).

За результатами оцінювання активності оксидантних процесів у периферичній крові пацієнтів групи порівняння (табл. 3) на 1-шу добу дослідження встановлено підвищення вмісту дієнових кон'югат відносно референтних значень у 5,84 рази ($p < 0,001$). На 3-тю добу дослідження відзначено тенденцію до зниження вмісту продуктів ПОЛ відносно вихідних значень в 1,18 рази, при цьому ці показники перевищували референтні значення в 4,96 рази ($p < 0,01$). Така тенденція зберігалася і на 7-му добу дослідження.

Встановлено значне підвищення концентрації АФК та S-нітрозотіолів у периферичній крові хворих групи порівняння відносно референтних значень протягом усього дослідження. Водночас визначено зниження активності СОД відносно референтних значень на 1-шу добу дослідження. У подальшому не виявлено суттєвого підвищення активності антиоксидантової системи периферичної крові хворих групи порівняння. Такі тенденції розвивалися на тлі підвищення вмісту продуктів NO та активації процесів, пов'язаних з окисною модифікацією білків плазми крові хворих групи порівняння.

Original articles. General surgery

Таблиця 3

Показники оксидантно-антиоксидантних реакцій у хворих групи порівняння (n=17)

Показник	Одиниця виміру	Термін дослідження			Референтне значення
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	
E220 (дієнові кон'югати)	ум. од.	4,67±0,41 p<0,001*	3,97±0,51 p<0,01* p>0,05**	3,12±0,64 p<0,01* p<0,05**	0,80±0,10
АФК (активні форми кисню)	мкмоль/мл	5,92±0,09 p<0,001*	5,67±0,07 p<0,001* p>0,05**	5,0±0,04 p<0,001* p<0,05**	1,01±0,02
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	2,00±0,07 p<0,05*	2,00±0,01 p<0,05* p>0,05**	1,79±0,02 p<0,05* p>0,05**	0,85±0,14
СОД (супероксиддисмутаза)	од/мг білка	0,15±0,07 p<0,05*	0,14±0,04 p<0,05* p>0,05**	0,15±0,04 p<0,05* p>0,05**	0,25±0,02
Карбонільні групи	мкмоль/л	7,92±0,67 p<0,01*	6,81±0,69 p<0,05* p<0,05**	5,92±0,63 p<0,05* p<0,05**	3,15±0,35
Нітрит натрію	мкмоль/л	7,69±0,31 p<0,05*	6,93±0,67 p<0,05* p>0,05**	6,34±0,22 p<0,05* p<0,05**	4,69±0,42

Примітки: * – вірогідність розбіжностей відносно референтних значень; ** – вірогідність розбіжностей відносно вихідних значень.

Отже, одним із пошкоджувальних факторів у хворих із перитонітом є «метаболічна інтоксикація», викликана різними продуктами зміненого метаболізму. При цьому в рідинах і тканинах організму в нефізіологічних концентраціях накопичуються проміжні і кінцеві продукти обміну, у тому числі ОМБ і ПОЛ, які чинять токсичний вплив і можуть посилювати дисфункцію різних органів і систем.

Окислювальний стрес визначається як ушкодження тканин і системне ушкодження, спричинене порушенням балансу між окислювальними молекулами та недостатніми механізмами антиоксидантного захисту [20], що доведено і нашим дослідженням. Серед багатьох продуктів окислення найпоширеніші АФК і NO, тоді як антиоксиданти можуть являти собою молекули, що синтезуються ендогенно або вводяться екзогенно. Основними мішенями оксидантного стресу індукованого пошкодження є білки, вуглеводи, ліпіди та нуклеїнові кислоти (ДНК) [6].

У септичних станах організм потребує більше енергії для підтримання життєдіяльності, ніж зазвичай. Мітохондрії генерують значну кількість вільних радикалів кисню, забезпечуючи енергію через ланцюг транспортування електронів [17]. У фізіологічному стані мітохондрії можуть уникнути пошкодження АФК антиоксидантними ферментами, такими як СОД і глутатіон. Будучи одним із найважливіших вільних радикалів кисню в родині АФК, малоновий діальдегід є основним продуктом розпаду ПОЛ. Атакуючи ненасичені жирні кислоти в клітинній мембрані, малоно-

вий діальдегід пригнічує функцію мембранного білка та призводить до руйнування цілісності клітинної і мітохондріальної мембран. Так збільшується проникність клітинної мембрани та виникає набряк і некроз клітин [22]. У наших пацієнтів виявлено значне збільшення продуктів ПОЛ (дієнових кон'югат) і АФК на 1-шу добу захворювання, показники яких становили 4,22–4,67 ум. од. (норма – 0,80 ум. од.) та 5,66–5,92 мкмоль/мл (норма – 1,01 мкмоль/мл), відповідно. У процесі лікування в I та II групах показники наближались до референтних значень, проте не досягли їх.

Важливі АФК у патогенезі перитоніту включають супероксид (O²⁻), перекис водню (H₂O₂) та гідроксильні радикали (HO). Активні форми азоту включають вільнорадикальний NO та нерадикальний пероксинітрит (ONOO⁻). Існує кілька процедур, пов'язаних із генезисом молекул оксидантів у нормі та при сепсисі [19]. Клітини, що представляють вроджену імунну систему, такі як нейтрофіли та макрофаги, відповідальні за окислювальний вибух, який відбувається на ранніх стадіях сепсису [11].

NO продукується з L-аргініну за допомогою NOS, ферменту з різними ізоферментами (нейрональної NOS або nNOS, індукованої NOS або iNOS, ендотеліальної NOS або eNOS і мітохондріальної NOS або mtNOS). iNOS продукує NO у мікромолярному діапазоні, на відміну від інших ізоформ, які продукують NO в наномолярному діапазоні. При сепсисі NO може продукуватися кількома клітинами, такими як активовані макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити та інші [2].

Ефекти NO можна поділити на вплив на роботу серця та вплив на мікроциркуляцію. NO відіграє ключову роль у вазодилатації та гіпореактивності судин на вазопресори [13]. NO зв'язується з тіоловими групами амінокислот з утворенням S-нітрозотіолів. Якщо цей процес зачіпає амінокислоти, що входять до складу глутатіону, білків, внутрішньоклітинних каспаз, можна припустити, що S-нітрозотіоли беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, а також функціонального стану мітохондрій. Надмірне утворення S-нітрозотіолів може викликати незворотну блокаду внутрішньоклітинного дихання й токсичне пошкодження клітин. В умовах вільнорадикального пошкодження та порушення синтезу СОД надлишкове утворення S-нітрозотіолів та асоційованих із ними пероксинітритів, імовірно, пов'язане з активацією NO-синтази в лейкоцитах периферичної крові, а дефіцит NO, що формується, посилює вазоконстрикторні реакції [23]. У проведеному нами дослідженні виявлено надлишкове утворення S-нітрозотіолів у пацієнтів із перитонітом, що на 1-шу добу становило 1,9–2,0 нмоль/мл при референтних значеннях 0,85 нмоль/мл. Під впливом лікування в пацієнтів I і II груп на 7-му добу рівень цього показника знизився до 1,17–1,3 нмоль/мл.

Генерація NO відбувається одночасно з продукцією вільнорадикального кисню. Ці радикали взаємодіють між собою з високою швидкістю, утворюючи пероксинітрит. З цією сполукою найбільше пов'язана ушкоджувальна дія NO на біологічні макромолекули, передусім на білки. Окисно-модифіковані білки переважно не відновлюються і мають бути вилучені шляхом протеолітичної деградації. Накопичення продуктів деградації білків у кров'яному руслі при перитоніті призводить до розвитку тяжкої ендогенної інтоксикації та пов'язаних із нею ускладнень. У нашому дослідженні виявлено значно підвищені рівні продуктів ОМБ – карбонільних груп, а також кінцевого продукту обміну NO – нітриту натрію в пацієнтів із перитонітом на 1-шу добу захворювання. Показники становили 7,75–7,92 мкмоль/л (норма – 3,15 мкмоль/л) та 7,23–7,69 мкмоль/л (норма – 4,69 мкмоль/л), відповідно. На кінець дослідження ці показники в пацієнтів I та II груп наближались до референтних значень.

Шкідливі механізми підвищення рівня оксидантів при сепсисі включають ОМБ та ПОЛ, що призводить до пошкодження клітин і ендотеліальної дисфункції. Але діють кілька антиоксидантних ферментів, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, які регулюють окислювально-відновний баланс у мітохондріях і захищають клітини від

летального впливу АФК, підтримуючи клітинний гомеостаз. Отже, збільшення цих ендогенних мітохондріальних антиоксидантних білків може усунути надвиробництво АФК і запобігти пошкодженню мітохондрій. СОД перетворює супероксидний радикал і радикал синглетного кисню в H_2O_2 і O_2 відповідно і є першою лінією антиоксидантного захисту в біологічних системах. Рівень СОД у плазмі значно знижений у хворих із перитонітом та абдомінальним сепсисом [10], що підтверджено і нашим дослідженням. Так, у пацієнтів на 1-шу добу дослідження рівень СОД був у межах 0,15–0,16 од/мг білка (норма – 0,25 од/мг білка). Проте за ефективного лікування та хорошої відповіді пацієнта на нього рівень СОД вже на 7-му добу наближався до референтних значень і становив 0,20–0,23 од/мг білка в основних групах.

Отже, загальновизнано, що окислювальний стрес бере участь у патогенезі сепсису. Точний механізм, що лежить в основі окислювального стресу за розвитку сепсису, досить складний, але добре відомо, що мітохондріальна дисфункція, енергетичний дефіцит клітин та знижений судинний тонус є основними факторами, пов'язаними з поліорганною недостатністю та смертністю при сепсисі.

Висновки

Визначення динаміки показників оксидантно-антиоксидантних реакцій, таких як дієнові кон'югати, активні форми кисню, S-нітрозотіоли, СОД, карбонільні групи, нітрит натрію в сироватці крові, у процесі комплексного лікування хворих на поширений перитоніт у токсичній і термінальній стадіях має велике практичне значення, оскільки є показником якості лікування та дає змогу обрати правильну лікувальну тактику.

Застосування ЦС і розчину, який містить левокарнітин та аргініну гідрохлорид, у комплексному лікуванні пацієнтів із поширеним перитонітом сприяє оптимізації оксидантно-антиоксидантних реакцій, що зумовлює зниження проявів запалення. У пацієнтів I групи на 7-му добу дослідження рівень дієнових кон'югат становив $2,97 \pm 0,10$ ум. од., АФК – $2,45 \pm 0,11$ мкмоль/мл, S-нітрозотіолів – $1,30 \pm 0,08$ нмоль/мл, СОД – $0,20 \pm 0,01$ од/мг білка, карбонільних груп – $4,72 \pm 0,78$ мкмоль/л, нітриту натрію – $5,35 \pm 0,15$ мкмоль/л. У пацієнтів II групи на 7-му добу дослідження рівень дієнових кон'югат становив $1,71 \pm 0,23$ ум.од., АФК – $2,00 \pm 0,11$ мкмоль/мл, S-нітрозотіолів – $1,17 \pm 0,06$ нмоль/мл, СОД – $0,23 \pm 0,02$ од/мг білка, карбонільних груп – $3,67 \pm 0,44$ мкмоль/л, нітриту натрію –

Original articles. General surgery

5,17±0,19 мкмоль/л. У хворих групи порівняння визначено декомпенсацію в оксидантно-антиоксидантних реакціях.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Butler MJ, Down CJ, Foster RR, Satchell SC. (2020). The Pathological Relevance of Increased Endothelial Glycocalyx Permeability. *Am J Pathol.* 190(4): 742–751. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.11.015.
- Canton M, Sánchez-Rodríguez R, Spera I, Venegas FC, Favia M, Viola A et al. (2021). Reactive Oxygen Species in Macrophages: Sources and Targets. *Front Immunol.* 12: 734229. doi: 10.3389/fimmu.2021.734229.
- Clements TW, Tolonen M, Ball CG, Kirkpatrick AW. (2021). Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scand J Surg.* 110(2): 139–149. doi: 10.1177/1457496920984078.
- De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC et al. (2022). Poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med.* 48(11): 1593–1606. doi: 10.1007/s00134-022-06883-y.
- Jobgen WS, Fried SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. (2006). Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem.* 17(9): 571–588. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.12.001.
- Joffre J, Hellman J. (2021). Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 35(15): 1291–1307. doi: 10.1089/ars.2021.0027.
- Jones DP. (2008). Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology. Cellular Physiology.* Am J Physiol Cell Physiol. 295(4): C849–868. doi: 10.1152/ajpcell.00283.2008.
- Kalpage HA, Bazylanska V, Recanati MA, Fite A, Liu J, Wan J et al. (2019). Tissue-specific regulation of cytochrome c by post-translational modifications: respiration, the mitochondrial membrane potential, ROS, and apoptosis. *FASEB J.* 33(2): 1540–1553. doi: 10.1096/fj.201801417R.
- Karol IV, Bilyayeva OO. (2023). Risk factors for severe peritonitis in surgical patients. *Medical science of Ukraine.* 19(3): 47–54. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.07>.
- Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A. (2018). Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol.* 87(4): e12653. doi: 10.1111/sji.12653.
- Meo SD, Reed TT, Venditti P, Victor VM. (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016: 1245049. doi: 10.1155/2016/1245049.
- Montravers P, Assadi M, Gouel-Cheron A. (2021). Priorities in peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 27(2): 201–207. doi: 10.1097/MCC.0000000000000805.
- Moreira E, Burghi G, Manzanares W. (2018). Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients. *Med Intensiva (Engl Ed).* 42(5): 306–316. doi: 10.1016/j.medint.2017.07.007.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 Regions, 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 380(9859): 2197–2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- Mutvedu VB, Nyongesa AW, Oduma JA, Kitaa JM, Mbiriya JM. (2021). Thermal stress causes oxidative stress and physiological changes in female rabbits. *J Therm Biol.* 95: 102780. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102780.
- Napolitano LM. (2022). Intra-abdominal Infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 43(1): 10–27. doi: 10.1055/s-0041-1741053.
- Ramirez-Zuniga I, Rubin JE, Swigon D, Redl H, Clermont G. (2022). A data-driven model of the role of energy in sepsis. *J Theor Biol.* 533: 110948. doi: 10.1016/j.jtbi.2021.110948.
- Rashid JS, Kumar SS, Job KM, Liu X, Fike CD, Sherwin CMT. (2020). Therapeutic potential of citrulline as an arginine supplement: a clinical pharmacology review. *Paediatr Drugs.* 22(3):279–293. doi: 10.1007/s40272-020-00384-5.
- Roshangar L, Soleimani Rad J, Kheirjou R, Ranjkesh MR, Khoshroshahi AF. (2019). Skin burns: review of molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Wounds.* 31(12): 308–315.
- Roumeliotis S, Dounousi E, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. (2020). Unfavorable Effects of Peritoneal Dialysis Solutions on the Peritoneal Membrane: The Role of Oxidative Stress. *Biomolecules.* 10(5): 768. doi: 10.3390/biom10050768.
- Takashima H, Maruyama T, Abe M. (2021). Significance of levocarnitine treatment in dialysis patients. *Nutrients.* 13(4): 1219. doi: 10.3390/nu13041219.
- Wu Y, Li D, Wang H, Wan X. (2022). Protective Effect of Poria Cocos Polysaccharides on Fecal Peritonitis-Induced Sepsis in Mice Through Inhibition of Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Reduction of Treg Cells. *Front Microbiol.* 13: 887949. doi: 10.3389/fmicb.2022.887949.
- Zhou Y, Yang T, Namivandi-Zangeneh R, Boyer C, Liang K, Chandrawati R. (2021). Copper-doped metal-organic frameworks for the controlled generation of nitric oxide from endogenous S-nitrosothiols. *J Mater Chem B.* 9(4): 1059–1068. doi: 10.1039/d0tb02709j.

Відомості про авторів:

Біляева Ольга Олександрівна – д.мед.н., проф., проф. каф. загальної та невідкладної хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, пр. Л. Гузара, 3; тел.: +38 (044) 497-03-72. <https://orcid.org/0000-0003-2862-0423>.

Кароль Іван Вікторович – к.мед.н., асистент каф. загальної та невідкладної хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, пр. Л. Гузара, 3; тел.: +38 (044) 497-03-72. Зав. хірургічного відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня». Адреса: м. Бровари, вул. Шевченка, 14; тел.: +38 (04594) 4-41-55. <https://orcid.org/0000-0003-3684-0127>.

Крижевський Вадим Віталійович – д.мед.н., проф., зав. каф. загальної та невідкладної хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, пр. Л. Гузара, 3; тел.: +38 (044) 497-03-72. <https://orcid.org/0000-0002-8538-2583>.

Осадча Оксана Іванівна – к.мед.н., доц., пров.н.с. ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. М. Берлінського, 12. <https://orcid.org/0000-0001-5883-425X>.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2023 р., прийнята до друку 12.03.2024 р.