

УДК 577.112+616-099+616.381-002

Клименко Ю.А., Клименко А.О.

**Значення порушення метал-металоферментного гомеостазу в патогенезі ендогенної інтоксикації хворих на гострий перитоніт**

Кафедра хірургії №2 (зав. каф. – проф. І.М. Шевчук) Івано-Франківського національного медичного університету

**Резюме.** Досліджено, що в інтенсифікації ендотоксикозу та клінічного перебігу гострого перитоніту (на фоні конфлікту між організмом хворого і агресією мікробної флори) важливу роль відіграє порушення обміну біоелементів заліза, міді, цинку, а також залізо- і мідьзв'язуючих білків трансферину, каталази і церулоплазміну, як показників неспецифічної резистентності до інфекції при перитоніті. Мікроелементи-метали як біотики стимулюють процеси кровотворення, імунологічні реакції, активують більшість ферментативних систем, синтез біологічно активних речовин, коригують рівень вільнорадикальних процесів та є абсолютно необхідними факторами росту бактерій та формування їх вірулентності.

**Ключові слова:** перитоніт, ендогенна інтоксикація, біоелементи заліза, мідь, цинк, залізо- і мідь зв'язуючі білки, мікробна флора.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Незалежно від причини перитоніту, провідну роль у формуванні критичного стану відіграє наростання ендогенної інтоксикації (ЕІ), що включає значну різноманітність порушення метаболічних компонентів на молекулярному рівні і є патогенетичною основою, яка супроводжується дисфункцією життєвоважливих органів та розвитком поліорганної недостатності з пригніченням ауторегуляції гомеостазу до рівня не сумісного з життям [12, 7].

Тому в умовах клініки важливим є визначення патогенетичної суті формування ендотоксикозу і на основі оцінки метаболічних розладів розробка та застосування ефективного цілеспрямованого комплексного хірургічного лікування.

Особливе значення у формуванні інтенсифікації ендотоксикозу та розвитку ускладнень при перитоніті, за рахунок попадання мікрофлори в черевну порожнину на фоні паралітичної непрохідності кишечника, належить порушенню гомеостазу метал-металоферментних систем [13, 1, 10].

Проте дослідження, присвячені вивченню порушення метаболізму мікроелементів - металів і металоферментних систем в патогенезі ендотоксикозу при перитоніті, по суті, відсутні.

Мікроелементний гомеостаз, як часткова форма загальної гомеостатичної системи відіграє важливу роль у регуляції усіх систем і органів.

Організм людини характеризується відповідним ступенем насиченості тканин і органів мікроелементами - металами, які не синтезуються в клітинах, а поступають в організм як фактори зовнішнього середовища з харчовим раціоном та відіграють роль базисних модуляторів для синтезу специфічних органічних структур і біологічно активних речовин, підтримуючи стабільність гомеостазу в організмі. При стресових ситуаціях, які супроводжуються розвитком запального процесу, наступають відповідні зрушення в перерозподілі вмісту мікроелементів у тканинах настільки швидко, що організм не встигає адаптуватись до змін у метаболічних процесах, що є важливим фактором у стимуляції формування компонентів неспецифічних при нормальній життєдіяльності, зумовлюючи розвиток ендотоксикозу та відповідні прояви гостроти клінічного перебігу патологічного процесу. Співвідношення, що виникають між вмістом мікроелементів-металів, які корегують специфічні процеси метаболізму, як в макро- так і мікроорганізмі, є сумарним відображенням тих змін, які наступають в кількісному вмісті їх в тканинах, органах і ексудаті при гострому перитоніті.

Особливості біологічної дії мікроелементів-металів як біотиків полягає в тому, що вони активують більшість ферментативних систем в тканинах організму, впливають на

процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, метаболізм нуклеїнових кислот, білків, вуглеводів, ліпідів, а також коригують рівень вільно-радикальних процесів та систему антиоксидантного захисту, інтенсифікація яких залежить від тих змін, що наступають в кількісному вмісті мікроелементів у тканинах і органах [3, 2, 13]. Крім того, метали як біотики є абсолютно необхідними специфічними факторами росту, розмноження бактерій та формування їх вірулентності [4, 9].

**Метою** нашого дослідження було встановити взаємозв'язок між порушеннями метал-металоферментного гомеостазу в організмі та розвитком ендотоксикозу, обумовленим наростанням активності як мікробної флори, так й інтенсифікацією вільнорадикальних процесів.

**Матеріал і методи дослідження**

Під спостереженням знаходився 131 хворий з гострим хірургічними захворюваннями, перебіг яких ускладнювався розвитком гострого перитоніту. Серед обстежених хворих 92 (70,2%) - чоловіки та 39 (29,8%) - жінки. Вік хворих коливався від 18 до 75 років. Причинами розвитку гострого загального перитоніту в обстежених хворих були: перфоративна виразка шлунка - 20 хворих, дванадцятипалої кишки - 42 хворих, гострий деструктивний апендицит - 36 хворих, гострий деструктивний холецистит - 31 хворий, травматичний розрив кишки - 2 хворих. За характером випоту, розповсюдження ураження очеревини та клінічними даними оцінювали стадії перитоніту. Оцінку ендогенної інтоксикації проводили за визначенням лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), за формулою Кальф-Каліфа. Індекс інтоксикації (ІІ) за методикою, запропонованою Тарелкиной М.М. (1991). Для оцінки рівня молекул середньої маси у плазмі крові використовували метод Габрієлян Г.І. (1984).

Визначення рівня кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового альдегіду (МА) аналізували за тестом 2-тіобарбітуровою кислотою (Коробейникова В.И., 1989) та дієнових кон'югатів - за УФ-поглинанням гептанових та ізопропанольних спектрів (Гаврилов Р.Б., 1966). Визначення вмісту мікроелементів проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з використанням комп'ютерної розшифровки. Визначення активності церулоплазміну (ЦП) та насиченості залізом трансферину (НЗТ) проводили за методами Г.О.Бабенко (1968). Показники тяжкості стану хворих визначали за шкалою SAPS та прогноз перебігу захворювання за індексом перитоніту Мангейма (ШМ).

Всі аналізи проведені на базі акредитованої "Біохімічної лабораторії" Івано-Франківського національного медичного університету (Атестат акредитації №002167). Отримані результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики з визначенням критерію достовірності Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Проблеми конфлікту між організмом хворого на перитоніті і агресивністю мікробної флори має важливе значення як для гостроти перебігу, так і розв'язки їх взаємовідношення на фоні наростання ендотоксикозу.

Аналіз отриманих результатів показав, що перебіг гострого перитоніту залежить не тільки від ступеня ураження очеревини, але і від причин, пов'язаних з вірулентністю та агресивністю бактеріальної флори.

Проникнення в черевну порожнину мікрофлори зумовлює утворення значної кількості токсичних продуктів і імунних комплексів, наростання яких корелює з порушенням метал-металоферментного гомеостазу та тяжкістю клінічного перебігу гострого перитоніту [14].

Однією із форм вірулентності мікробної флори є синтез і виділення патогенних продуктів, факторів ендогенної інток-

сикації, що володіють ферментативною активністю. Зокрема, мікробної каталази, нуклеази, гіалуронідази, активність яких корегується мікроелементами-металами [1].

Універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, зумовленим дією вільних радикалів, де вірогідними каталізаторами є іони металів-мікроелементів з перемінною валентністю, слугують процеси ПОЛ з утворенням проміжних і кінцевих продуктів – ДК і МА, що викликають набухання і розпад мітохондрій, інактивацію ферментів тканинного дихання, посилюють розпад білків з вивільненням біологічно активних амінів гістаміну, серотоніну, путрисцину, низькомолекулярних сполук – МСМ, зумовлюючи підвищення загальної протеолітичної активності плазми крові та перитонеального випоту, що формують загальний статус ЕІ, викликаючи порушення функції паренхіматозних органів, особливо печінки.

У фізіологічних умовах пошкоджуюча дія вільних радикалів і перекисних сполук (на мембрани клітин) контролюється багатоконпонентною антиоксидантною системою захисту, яка модифікує вільні радикали, гальмуючи процеси ПОЛ, зберігаючи нормальну життєдіяльність клітин.

Важливу роль у цьому процесі відіграють металоферменти – церулоплазмин, каталаза, насиченість залізом трансферину, активність яких коригується відповідними мікроелементами, зокрема, Fe, Cu, Zn та ін.

Результати досліджуваних показників ендогенної інтоксикації, вмісту Fe, Cu, Zn в цільній крові, сироватці та показників АОЗ у хворих з гострим перитонітом із порівнянням перебігу відносно стадії тяжкості у реактивній, токсичній і термінальній стадіях представлені в таблиці 1.

Як видно з представлених результатів досліджень у хворих гострим перитонітом в залежності від перебігу в реактивній, токсичній і термінальній стадіях виявлено прогресивне наростання показників ендогенної інтоксикації ЛП, П, МСМ, МА, ДК відповідно тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу.

На час госпіталізації ступінь тяжкості стану хворих за шкалою SAPS та прогноз перебігу захворювання за індексом перитоніту Мангейма відповідно складала в реактивній фазі 14,6±2,65 та 17,8±2,66, токсичній – 19,2±3,60 та 26,8±4,24, термінальній – 20,2±3,80 та 29,6±4,16 бали.

Зростання тяжкості ЕІ у хворих супроводжувалось прогресивним зниженням вмісту Fe, Cu, Zn у цільній крові згідно стадії перитоніту та наростанням їх вмісту в сироватці.

Це пов'язують з тим, що більшість бактерій є залізо залежними, оскільки потребують для свого життєвого циклу вільних іонів заліза. В плазмі крові іонів заліза в тисячі разів менше кількості, необхідної для нормального росту [4], що пояснюється наявністю в здоровому організмі зв'язуючого залізобілка трансферину, який в нормі насичений залізом не більше як на 30 %, і обмежує поступлення бактеріям необхідного мікроелемента, проявляючи бактеріостатичну дію [6]. Так концентрація заліза в цільній крові у хворих при реактивній, токсичній і термінальній стадіях відповідно становила 397,5±7,18, 312,5±5,96, 302,5±5,46 мг/л (норма 518,7±9,0 мг/л). Рівень сироваткового заліза поступово наростає відповідно до стадій в 1,4 рази, 1,58 рази та 1,61 раз (норма 0,937±0,02 мг/л), при одночасному зниженні насиченості залізом трансферину до 0,156±0,002 ум.од. в реактивній фазі, 0,132±0,002 ум.од. - токсичній та 0,128±0,002 ум.од. - термінальній (норма 0,186±0,003 ум.од).

Тому наростання сироваткового заліза при встановленому одночасно зниженні насиченості залізом трансферину, особливо в термінальній стадії, у хворих на фоні інтенсифікації ендотоксикозу зумовлене втратою трансферином його бактеріостатичної властивості і є сприятливою умовою для розмноження патогенної мікрофлори з використанням іонів заліза, що слід розглядати як фактор наростання бактеріальної агресії, яке зумовлює тяжкість клінічного перебігу [9]. Крім того, залізо відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування імунної системи. Залізодefіцитний стан в організмі хворих гострим перитонітом зумовлює послаблення гуморальних факторів природного і набутого імунітету: опсонинів, преципітинів, аглютенінів, комплементів зв'язуючих антигін, антитоксинів, а також фагоцитарної активності лейкоцитів і лімфоцитів крові [8].

У розвитку інтенсивності мікробної агресії, що зумовлює наростання ендотоксикозу в організмі хворих гострим перитонітом також відіграє порушення обміну міді.

Мідь, будучи важливим функціональним компонентом ферментів церулоплазміну, цитохромоксидази, супероксиддисмутази, дофамін-β-гидроксилази, цитохром-С-оксидази, тирозинази, моноамінооксидази, охоплює широкий інтервал окисно-відновних процесів, зокрема стабілізації тканинного дихання та енергетичного обміну [2].

Серед білків крові важливе місце посідає церулоплазмін, до складу якого входить близько 96% усієї міді плазми крові. Синтез церулоплазміну здійснюється тільки в гепатоцитах за рахунок включення іонів міді у альфа-два-глобулінову фракцію білка, за наступним поступленням ферменту в плазму крові. Церулоплазмін є одним із факторів природного захисту організму, потужним антиоксидантом, який інактивує вільнорадикальні процеси, протидіючи перекисному окисленню ліпідів мембран, а також запобігає розвитку інтоксикації та імунодепресії, що пов'язане з його ферооксидантною системою. Мідь, каталізуючи зміну валентності заліза, зумовлює з однієї сторони, включення його в молекулу гемоглобіну еритроцитів, впливаючи на процес кровотворення. З іншої - забезпечує повноту насиченості залізом трансферину. При зниженні активності церулоплазміну порушується насичення залізом трансферину, що зумовлює появу вільних іонів заліза, які посилено використовуються для розмноження мікроорганізмів, викликаючи наростання агресії за рахунок синтезу ними компонентів токсичного характеру [5]. Встановлено, що церулоплазмін як "білок гострої фази" відіграє важливу роль в регуляції рівня біогенних амінів та нейропептидів у плазмі крові, які посилено утворюються в процесі запальних реакцій, стимулюючи явище токсикозу в організмі [5]. Тому встановлене нами, у хворих гострим перитонітом прогресивне зни-

**Таблиця 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації, вмісту Fe, Cu, Zn в цільній крові, сироватці та металоферментів у хворих гострим перитонітом**

Показники (од.виміру)	Норма (n=30)	Стадії перитоніту		
		Реактивна (n=18)	Токсична (n=106)	Термінальна (n=7)
До лікування				
Показники ендотоксикозу				
ЛП (ум.од.)	0,69±0,004	3,67±0,32*	6,12±0,96*	8,30±0,08*
П (ум.од.)	0,85±0,001	12,40±1,30*	14,24±0,98*	18,9±1,78*
МСМ(ум.од.)	0,245±0,009	0,448±0,06*	0,648±0,003*	0,988±0,009*
МА (нмоль/мл)	3,51±0,08	5,4±0,07*	7,32±0,04*	7,86±0,08*
Дк (ум.од.)	1,45±0,07	2,09±0,02*	3,12±0,02	3,80±0,06*
Вміст мікроелементів (цільна кров)				
Залізо (мг/л)	518,7±9,00	397,5±7,18*	312,5±5,96	302,5±5,46*
Мідь (мг/л)	1,327±0,021	1,033±0,013*	0,934±0,010	0,838±0,020*
Цинк (мг/л)	6,681±0,11	4,089±0,069*	3,870±0,011	3,610±0,035*
Сироватка				
Залізо (мг/л)	0,937±0,02	1,318±0,21*	1,485±0,03*	1,508±0,03*
Мідь (мг/л)	1,022±0,022	0,718±0,009*	0,701±0,009*	0,682±0,08*
Цинк (мг/л)	2,450±0,035	3,025±0,001*	3,720±0,022*	4,015±0,03*
Металоферменти				
ЩП (ум.од.)	29,89±0,65	21,07±0,36*	18,25±0,42*	15,10±0,50*
Кат.(мгН <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг)	12,4±0,26	8,1±0,15*	7,20±0,17*	7,02±0,15*
НЗТ (ум.од.)	0,186±0,003	0,156±0,002*	0,132±0,002*	0,128±0,002*

Примітка: \*P<0,05 - вірогідність різниці показників з величиною до норми

ження рівня міді як в цільній крові, так і сироватці залежно від ступеня ендотоксикозу в реактивній, токсичній та термінальній стадіях відповідно: в цільній крові до  $1,033 \pm 0,013$  мг/л,  $0,934 \pm 0,010$  мг/л,  $0,838 \pm 0,020$  мг/л (норма  $1,327 \pm 0,021$  мг/л) та сироватці крові до  $0,718 \pm 0,009$  мг/л,  $0,701 \pm 0,009$  мг/л і  $0,682 \pm 0,008$  мг/л (норма  $1,022 \pm 0,022$  мг/л) з одночасним зниженням показників активності церулоплазміну сироватки крові до  $21,07 \pm 0,38$  ум.од.,  $18,25 \pm 0,42$  ум.од. та  $15,10 \pm 0,50$  ум.од. (норма  $29,89 \pm 0,65$  ум.од.), на фоні наростаючого токсикозу та тяжкості клінічного перебігу свідчать про порушення функції гепатоцитів і є об'єктивною ранньою ознакою початку формування поліорганної дисфункції в організмі хворих і потребує відповідної додаткової корекції в лікуванні [10].

Біологічна роль цинку в організмі у значній мірі пов'язана з активацією імунного захисту, що полягає у необхідності дозрівання специфічних імунних клітин, вироблення цитокінів, фагоцитарної активності макрофагів, поліморфно-ядерних нейтрофілів та активних природних кілерів з одночасним пригніченням вивільнення гістаміну, гепарину та кінінів із гранулоцитів, що формують процес алергізації та наростання ендотоксикозу [13, 15].

Тому встановлене нами прогресивне зниження концентрації цинку в крові хворих, на фоні наростання ендотоксикозу, в реактивній, токсичній і термінальній стадіях відповідно до  $4,089 \pm 0,069$  мг/л,  $3,870 \pm 0,011$  мг/л та  $3,610 \pm 0,035$  мг/л (норма  $6,684 \pm 0,11$  мг/л) можна розглядати як один з патогенетичних механізмів, зумовлених ослабленням як клітинного і гуморального імунітету, так й інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів мембран.

### Висновок

На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що у взаємовідносинах макро-мікроорганізмів при гострому перитоніті важливу роль відіграє порушення гомеостазу метал-металобілкових систем, що впливають як на імунний статус в організмі, так і на розмноження мікробної флори з одночасним наростанням бактеріальної агресії, яка формує ступінь ендогенної інтоксикації та клінічний перебіг патологічного процесу.

Вказане свідчить про необхідність у комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий перитоніт застосовувати терапію, направлену на нормалізацію гомеостазу метал-металобілкових компонентів для попередження інтенсифікації ендотоксикозу.

### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи біологічну роль мікроелементів, як модулаторів синтезу та активності ферментативних систем, перспективним є вивчення порушення їх обміну в патогенезі ускладнень гострого перитоніту.

### Література

1. Авцын А.П. Жаворонков А.А., Рши М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология. / Авцын А.П. Жаворонков А.А., Рши М.А., Строчкова Л.С. - М.: Медицина, 1999, с.496.
2. Башкірова Г.Б. Біологічна роль деяких есенціальних макро-та мікроелементів (Огляд). Башкірова Г. Руденко А. - Ліки України. - 2004. - №10., с.59-65.
3. Барашков Г.К. Микроэлементы в теории и практике медицины // Барашков Г.К., Зайцева Л.И. // Врач. - 2004. - №10., с. 45-48.
4. Белоус А.И. Физиологическая роль железа. // Белоус А.И., Конник К.Г. К.: Наукова думка, 1991., с. 104.
5. Бердинских Н.К. Церулоплазмин: функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці/ Бердинских Н.К., Куришук К.В., Лялюшко Н.М. - Київ: Просвіта. - 2001. - 41 с.
6. Видиборець С.В. Трансферин: Клінічне значення та лабораторна діагностика порушень./ Видиборець С.В. // Лабораторна діагностика. - 2000. - №2. - С. 30 - 33.

7. Дзюбановський І.Я. Поліорганна дисфункція у хворих на гострий поширений перитоніт/Дзюбановський І.Я., Ігенько Б.О., Полянко К.Г. // Харківська хірургічна школа. - 2007. - №4(27). - С. 70 - 73.

8. Жаворонков А.А. Иммуные функции трансферина/ Жаворонков А.А., Кудрин А.В. // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т.44. - №2. - С.40 - 43.

9. Клименко Ю. А. Пат. 61445 Україна МПК А61В 8/00, А61В 19/00. Спосіб визначення агресивності мікрофлори у хворих на гострий перитоніт/ Клименко Ю. А., Клименко А. О., Шевчук І. М., заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № у 2010 13592; заявл. 15.11.2010; опубл. 25.07.2010. Бюл. № 14.

10. Клименко Ю. А. Пат. 63241 Україна МПК А61В 1/00, А61В 19/00, А61В 17/00. Спосіб визначення ранньої печінкової дисфункції у хворих на гострий загальний перитоніт/ Клименко Ю. А., Клименко А. О., Шевчук І. М., заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № у 2010 13739; заявл. 19.11.2010; опубл. 10.10.2011. Бюл. № 19.

11. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов./ Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. - М.: издательство КМК, - 2000. - 537 с.

12. Савельев В.С. Перитонит/ Савельев В.С., Гельфана Б.Р., Филимонов М.И. - М.: Литература. - 2006. - 205 с.

13. Сергеев П.В. Цинкосодержащие препараты как модуляторы иммунной системы/ Сергеев П.В. // Международный медицинский журнал. - 2000. - №4. - С. 99 - 102.

14. Яковлев А.М. Роль железо- и медьсвязывающих белков в резистентности к инфекции/Яковлев А.М., Туркин В.В., Толмазова Т.В. // Журнал микробиологии и иммунологии. - 1988. - №10. - С. 75 - 79.

15. Shankar A.N. Zinc and immune fumetion: the biological basis of altered resistance to infection / Shankar A.N., Prasad AS// Am Clin Nutr. - 1998. -Vol. 68.-P. 447-463.

16. Zhao M Copper/zink and manganese superoxidismutase immunoreactivity in hepatic iron overload disscase/ Zhao M., Matter K., Laissue Y.A. et al. // Histopathol. - 1995. - Vol. 10. - #4. - P. 925 - 935.

*Клименко Ю.А., Клименко А.О.*

**Значення порушення металл-металоферментного гомеостазу в патогенезі ендогенної інтоксикації больних острым перитонитом**

**Резюме.** Доказано, что в интенсификации эндотоксикоза и клинического течения острого перитонита (на фоне конфликта между организмом больного и агрессией микробной флоры) важную роль играет нарушение обмена биоэлементов железа, меди, цинка, а также железо- и медьсвязывающих белков трансферрина, каталазы и церулоплазмينا, как показателей неспецифической резистентности к инфекции при перитоните. Микроэлементы-металлы как биотики стимулируют процессы кроветворения, иммунологические реакции, активируют большинство ферментативных систем, синтез биологически активных веществ, корректируют уровень свободнорадикальных процессов и являются абсолютно необходимыми факторами роста бактерий и формирования их вирулентности.

**Ключевые слова:** перитонит, эндогенная интоксикация, биоэлементы железо, медь, цинк, железо- и медь связывающие белки, микробная флора.

*Yu.A. Klymenko, A.O. Klymenko*

**The Role of Metal and Metal-Enzyme Homeostasis Disturbances in the Pathogenesis of Endogenous Intoxication in Patients with Acute Peritonitis**

**Summary.** We investigated, that in endotoxycosis intensification and clinical course of acute peritonitis (at background of human body and microbial aggression conflict) the main role take place the disturbance of metabolism of iron, cuprum, zinc and iron-, cuprum-conjugated proteins: transferrin, catalase, and ceruloplasmin as markers of unspecific resistance to infection. Microelements and metals as biotics stimulate blood production process, immune reactions, and activate many enzyme systems, synthesis of biological active substrates, correct the free radical process level and are necessary for bacterial growth and virulence formation

**Key words:** peritonitis, endogenous intoxication, bioelements, iron, cuprum, zinc, metal proteins, microbial flora

Надійшла 18.03.2013 року.