

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЕСЕНЦІЙНИХ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК УД СТАДІЇ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ

¹О.О. Макаров, ²Б.С. Шейман, доктор мед. наук,
¹М.Г. Проданчук, член-кор. НАМНУ, доктор мед. наук, професор,
³М.В. Кулизький, кандидат мед. наук, ¹Є.О. Писарев, кандидат хім. наук,
²Д.В. Перетятко, ¹В.О. Вихор

¹ Інститут екології та токсикології ім. Л.І. Медведя м. Київ
² Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" МОЗ України, м. Київ
³ ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті наведені експериментальні дані про порушення обміну хрому, марганцю, заліза, кобальту, міді, цинку та селену у пацієнтів із хронічною хворобою нирок УД стадії, які отримують замісну ниркову терапію із застосуванням гемодіалізу та гемодіафільтрації. Дослідження елементного складу крові були проведені із використанням методики мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICPMS). Одержані результати показали наявність достовірних змін вмісту есенційних мікроелементів у цільній крові пацієнтів із ХХН УД у порівнянні із умовно здоровими особами. Було проведено аналіз ниркових та позаниркових факторів, що спричиняють порушення обміну мікроелементів.

Ключові слова: мікроелементи, мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ICPMS), хронічна хвороба нирок, діалізні технології.

Резюме. В статье приведены экспериментальные данные о нарушении обмена хрома, марганца, железа, кобальта, меди и селена у пациентов с хронической болезнью почек УД стадии, которые получают лечение заместительной почечной терапией с использованием гемодиализа и гемодильтрации. Исследования элементного состава крови были проведены с использованием методики масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICPMS). Полученные результаты показали наличие достоверных изменений содержания эссенциальных микроэлементов в цельной крови пациентов с ХБП УД ст. в сравнении с условно здоровыми лицами. Был проведен анализ почечных и внепочечных факторов, приводящих к нарушению обмена микроэлементов.

Ключевые слова: микроэлементы, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ICPMS), хроническая болезнь почек, диализные технологии.

Summery. Experimental data about metabolism disturbances of chromium, manganese, iron, cobalt, copper, zinc and selenium in end stage renal disease patients receiving hemodialysis and hemodiafiltration are presented in article. Determination of whole bloods trace elements content was conducted using inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS). Achieved results showed relative changes of whole bloods trace elements content in end stage renal disease patients in comparison with health persons. Renal and extrarenal factors of trace elements metabolism disorders were analyzed.

Key words: trace elements, inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS), end stage renal disease, dialysis technologies.

Вступ. Регулярне надходження есенційних мікроелементів (син. незамінні мікроелементи, мікробіоеlementи) до організму з водою та/або харчовими продуктами є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності організму. Вони входять до складу ферментів, вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин [1].

Згідно із загальноприйнятою класифікацією до есенційних мікроелементів віднесено 14 хімічних елементів. Серед них найбільш вивчені: залізо, цинк, мідь, марганець, селен, молібден, хром, йод та кобальт [2].

Обмін мікроелементів в організмі при різноманітних патологічних станах вивчається не лише

медиками, а й представниками інших галузей, зокрема клінічної біохімії. Ще у 1965-у році професор Г.А. Бабенко опублікував результати вивчення порушень обміну мікроелементів в організмі людини саме за різних патологічних станів. Професор Г.А. Бабенко дійшов важливого висновку: вміст мікроелементів у тканинах організму під час розвитку більшості захворювань зазнає певних змін за направленістю, кількісним складом і проявами. Ці зміни та їхній розвиток мають вторинний характер. Слід зазначити, результати щодо характеру змін в обміні мікроелементів в організмі людини при патологічних станах, як такі не можуть дати відповідь щодо сутності процесів, які лежать в основі формування і перебігу захворювань. Проте у сукупності з іншими показниками дають можливість повніше та всебічніше дізнатися про перебіг захворювання, його патохімічну сутність, допомагають більш раціонально проводити профілактику і терапію [3].

На сьогоднішній день доведено, що мінерали певною мірою можуть стати факторами підвищення ризику захворювань на злоякісні новоутворення, серцево-судинні хвороби, імунodefіцитні стани, анемії, пошкодження функцій нирок та захворювань кісток.

З огляду на функції нирок як органу, що задіяний в обміні речовин, виникає певний інтерес до розвитку порушень обміну мікроелементів, що розвивається при ураженні системи сечовиділення. Більшість дослідників зосереджують увагу на надмірних концентраціях або виведенні саме органічних сполук, не зосереджуючи увагу на змінах у концентраціях неорганічних сполук, хоча вони також мають певне клінічне значення. Зміни у концентраціях неорганічних речовин (включаючи мікроелементи) також можуть викликати функціональні та біохімічні порушення у пацієнтів із уремією [4].

Концентрації та токсичність мікроелементів у рідких біологічних середовищах можуть знаходитись під впливом багатьох факторів (табл. 1). Значна кількість дослідників вважає, що більшість чинників призводить саме до зменшення концентрації мікроелементів, ніж до її збільшення. На думку багатьох авторів, при пошкодженні нирок втрата мікроелементів відбувається переважно через діалізат (при проведенні замісної ниркової терапії) та сечовиділення.

Зменшення концентрацій мікроелементів найчастіше спричиняються зменшенням надходження з їжею, зменшенням їх абсорбції у кишечнику та перерозподілом. Крім цього, мікроелементи, транспорт яких пов'язаний із білками крові, можуть втрачатися з сечею при наявності протеїнурії.

У пацієнтів з уремією провідним фактором, який впливає на вміст мікроелементів, є ступінь порушення ниркових функцій, що обумовлює зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а при найвищому ступені цих порушень (етап діалітичних технологій лікування) - використання методів замісної ниркової терапії [5, 6]. Відомо, що при пошкодженні нирок у крові збільшуються рівні концентрації таких елементів як арсен, кобальт, цезій, хром, ртуть, молибден, кремній та стронцій. Вміст інших елементів, включаючи бром, рубідій, селен та цинк, зменшується. Поряд із зазначеним вище, інформація про мікроелементний склад біологічних субстратів у доступній нам літературі має багато суперечливостей та протиріч.

Лікування хворих із порушенням функцій нирок — надзвичайно важлива проблема. Тут конче необхідно врахувати всі складові, аби забезпечити життєздатність організму людини. Встановлено, що саме участь мікроелементів в умовах порушеного гомеостазу, який виникає під час ниркового пошкодження та застосування замісної ниркової терапії, відіграє важливу роль. Саме це і доводить доцільність та актуальність проведення досліджень та вивчення змін у мікроелементах, що виникають у пацієнтів з уремією.

Мета дослідження. Розробити підходи щодо корекції змін мікроелементного гомеостазу шляхом дослідження та встановлення порушень обміну есенційних мікроелементів у крові у хворих на уремію, які отримують лікування з використанням методів замісної ниркової терапії.

Матеріали та методи. У 41 пацієнта з хронічною хворобою нирок (ХХН VД ст.) досліджувався мікроелементний склад цільної крові. Всі пацієнти отримували замісну ниркову терапію (ЗНТ) методами гемодіалізу та гемодіалізації на базі ДУ «Інститут нефрології НАМНУ». Середній вік пацієнтів становив $52 \pm 12,5$ року. Серед них осіб чоловічої статі — 20 (48,8 %) та 21 (51,2%) — жіночої. З них 20 пацієнтів одержували ЗНТ з використанням інтенсивного гемодіалізу (IHD); 21 пацієнт — з викори-

Таблиця 1

Фактори, що впливають на концентрацію і токсичність мікроелементів

Неадекватне надходження	Мальабсорбція	Зміна засвоєння
Недостатнє харчування Збіднена дієта Збільшені потреби (анаболічні процеси та інш.)	Дисфункції кишечника	Зміни у транспорті Зміни у засвоюваності Втрата здатності до утримання Транзиторні стани: інфекції, ішемічні процеси у серці, стреси

станням інтермітуючої гемодіафільтрації (IHDF). Відносна кількість пацієнтів, які отримували ЗНТ до 3 років, становила 32%; 3–6 років – 21%, та понад 6 років – 47%.

Контрольна група осіб дорослого віку, що презентує нормальний вміст мікроелементів у крові, представлена 61 здоровим донором. Контрольна група створювалася у відділенні переливання та заготівлі крові Національної дитячої спеціалізованої лікарні “ОХМАТДИТ” МОЗ України.

Усім хворим на ХХН ВД ст. та умовно здоровим особам визначався вміст 7 наступних хімічних елементів: хрому, марганцю, заліза, кобальту, міді, цинку та селену. Крім цього, було окремо проведено дослідження елементного складу води, що застосовується для ІНД та ІНДФ.

Для проведення досліджень відбирали цільну венозну кров об’ємом до 3 мл. Зразки зберігали у пластикових контейнерах при температурі до 4°C. Для проведення досліджень елементного складу цільна кров об’ємом від 0,8 до 1,5 мл переносилась до герметичних фторопластових автоклавів, додавали 3 мл азотної кислоти (о.с.ч.) та 0,5 мл перекису водню (о.с.ч.) і проводили мікрохвильову мінералізацію проб протягом 40 хвилин у мікрохвильовій печі СЕМ MARS 5 (США).

Після охолодження отриманий мінералізатор розводили деіонізованою водою до 15 мл і аналізували у мас-спектрометрі з індуктивно зв’язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) та спеціальному програмному забезпеченні ICPMS Expert. Межі виявлення хімічних елементів, що встановлені в ході оцінки придатності методики (валідації), наведені у табл.2.

При проведенні досліджень та визначенні характеристики змін вмісту хімічних елементів у цільній крові умовно здорових осіб та пацієнтів із ХХН ВД ст. визначали середні значення та стандартні квадратичні відхилення концентрацій. Для оцінки

Таблиця 2
Межі виявлення хімічних елементів у цільній крові, що встановлені в ході валідації методики

Хімічний елемент	Межа виявлення методики, мкг/дм ³
Магній	5,15
Хром	0,52
Марганець	0,27
Кобальт	0,07
Залізо	6,33
Мідь	0,09
Цинк	1,43
Селен	1,21

достовірності отриманих даних було застосовано статистичний критерій Стюдента; для обробки даних - програмне середовище “Open Office 3.2”.

Результати дослідження. Отримані дані про концентрації мікроелементів у цільній крові були розділені за напрямком та достовірністю змін на 3 групи:

- 1 - достовірне збільшення вмісту мікроелементів;
- 2 - достовірне зменшення вмісту мікроелементів;
- 3 - недостовірні зміни вмісту мікроелементів.

До першої групи увійшли пацієнти з достовірним збільшенням концентрації хрому, марганцю, цинку та міді, у порівнянні з такими в контрольній групі (табл. 3).

Як засвідчують одержані результати (табл. 2), коливання ступеня збільшення вмісту есенційних елементів у пацієнтів із ХХН ВД ст. відбувалося у широких межах (від 1,07 до 3,36 раза). Найбільший ступінь збільшення концентрації (понад 1,5 раза) спостерігався у випадках марганцю і хрому; най-

Збільшення вмісту есенційних елементів у цільній крові у пацієнтів із ХХН ВД ст. у порівнянні із умовно здоровими особами

Хімічний елемент	Середні значення концентрацій у контрольній групі, мг/дм ³	Середні значення концентрацій у групі пацієнтів із ХХН ВД ст., мг/дм ³	Ступінь збільшення вмісту хімічного елементу (разів)	Достовірність змін
Хром	0,0925±0,023	0,242±0,050	2,62	p<0,01
Марганець	0,0120±0,0068	0,0403±0,032	3,36	p<0,01
Цинк	4,93±0,54	5,81±0,92	1,18	p<0,01
Мідь	0,669±0,060	0,714±0,16	1,07	p<0,1

менш виражене накопичення (до 1,5 раза) – у цинку та міді.

Достовірно зменшення концентрацій у пацієнтів з ХХН ВД ст. у порівнянні із контрольною групою спостерігалось для заліза і селену (табл. 4).

Концентрація кобальту в цільній крові пацієнтів з ХХН ВД ст. у порівнянні із умовно здоровими особами не виявилась достовірно зміненою.

Дослідження елементного складу води, що застосовується для діалізу у Інституті нефрології НАМН України, показало її відповідність рекомендаціям якості, викладеним у Європейській фармакопеї [7].

Обговорення. Організм здорової людини характеризується достатньо чіткою саморегульованою системою гомеостазу мікроелементів. Їх рівень у крові та тканинних рідинах відповідає визначеним фізіологічним закономірностям. Для більшості мікроелементів основними регуляторними механізмами гомеостазу є процеси всмоктування, передусім із ШКТ, а також екскреція їх із сечею, калом та у незначній кількості з потом, волоссям, нігтями та менструальною кров'ю [2].

За шляхом метаболізму мікроелементи умовно поділяються на три групи: 1) катіонні елементи (цинк, залізо, марганець і мідь), які всмоктуються з різною інтенсивністю (гомеостатичний контроль за цією групою елементів виконується печінкою і шлунково-кишковим трактом); 2) аніонні елементи (хром, селен, молібден, йод), які ефективно абсорбуються шлунком і виділяються із організму в основному нирками; 3) елементи, що існують у вигляді органічних комплексів, метаболізм яких утруднений (токсичні метали) [8].

Аналізуючи одержані результати дослідження мікроелементів у цільній крові дорослих пацієнтів із ХХН ВД ст., перш за все, привертає увагу кількісне переважання хімічних елементів, концентрація яких достовірно збільшена при уремії та нирковому пошкодженні, у порівнянні із елементами, що мають знижений вміст. Підвищення концентрації мікроелементів на тлі пошкодження ниркових функцій найменше виражене у катіонних мікроелементів (цинк та мідь), що, з одного боку, може бути пояснено еволюційно обумовленим потужним і

ефективним механізмом гомеостазу цих елементів, а з іншого - незначною роллю нирок в їх елімінації з організму. Потребують осмислення отримані результати значного підвищення вмісту марганцю в крові у хворих (в 3,36 раза). Імовірно, причиною цього явища може бути участь марганцю, як структурної одиниці у складі ферменту аргінази, яка бере безпосередню участь у синтезі сечової кислоти. Значне підвищення рівня хрому (у 2,62 раза) можна пояснити тим, що останній є аніонним елементом, а пошкодження ниркової тканини спричиняє зменшення його елімінації з організму.

Іншим фактором, що може призводити до збільшення вмісту мікроелементів у крові хворих на ХХН ВД ст., є прояв ренальної остеодистрофії, яка часто супроводжує дану патологію. Відомо, що кісткова тканина є місцем фізіологічного накопичення великої кількості мікроелементів, насамперед бору, цинку, міді, марганцю, хрому, свинцю, алюмінію, стронцію і барію. Демінералізація кісткової тканини, безумовно, призводить до викиду широкого переліку хімічних елементів у циркулюючу кров.

Проведені дослідження встановили, що рівні есенційних мікроелементів (залізо та селен) у крові пацієнтів із ХХН ВД ст. є достовірно зниженими. Вважається, що основною причиною зниження рівня заліза у крові пацієнтів з уремією є недостатність ендogenous еритропоетину. Але слід зазначити, що розгорнута клініка анемії дуже часто не відступає навіть на фоні застосування еритропоетину [9]. У зв'язку з цим фактом деякі дослідники висувують гіпотезу, що ефект пригнічення еритропоезу також може бути пов'язаний із конкурентним відношенням алюмінію із залізом. Вони повідомляють про те, що застосування хелатуючої терапії у пацієнтів з попередньо високими показниками накопичення алюмінію призводило до зворотного перебігу процесів пригнічення еритропоезу [10]. Незважаючи на переважно нирковий шлях елімінації селену, в крові хворих на уремію ми спостерігали незначне (у 1,15 раза) зниження його рівня. На нашу думку, це може бути пов'язане з тим, що селен є структурною одиницею одного з основних антиоксидантних ферментів – глутатіон-

Таблиця 4

Зменшення вмісту есенційних мікроелементів у цільній крові у пацієнтів із ХХН ВД ст. у порівнянні із умовно здоровими особами

Хімічний елемент	Середні значення концентрацій у контрольній групі, мг/дм ³	Середні значення концентрацій у групі пацієнтів із ХХН ВД ст., мг/дм ³	Ступінь збільшення вмісту хімічного елементу (разів)	Достовірність змін
Залізо	370±56	195±41	1,90	p<0,01
Селен	0,139±0,021	0,121±0,038	1,15	p<0,01

пероксидази, а також існує вірогідність його мобілізації для участі у протизапальних реакціях організму, що підтверджується результатами досліджень стану пероксидного окиснення ліпідів у хворих на ХХН [11].

Висновки.

1. Перебіг ХХН ВД ст. у дорослих пацієнтів супроводжується різноскерованими змінами концентрацій есенційних мікроелементів у крові.
2. Порушення гомеостазу мікроелементів у пацієнтів з уремією характеризуються переважанням процесів накопичення над елімінацією.
3. Порушення мікроелементного гомеостазу більшості життєвоважливих мікроелементів (мідь, цинк, селен) виражені помірно, що проявляється незначними змінами їх концентрацій у крові пацієнтів із ХХН ВД ст. у порівнянні з такими в контрольній групі.
4. Внесок різних факторів у розвиток порушень мікроелементного балансу, зокрема застосування екстракорпоральних методів гемокорекції, залишається до кінця не зрозумілим, що в подальшому вимагає більш детального вивчення та осмислення.
5. У пацієнтів із ХХН ВД ст. із зменшеним вмістом селену в крові, на нашу думку, доцільно використовувати консервативні заходи, спрямовані на збільшення надходжень цього мікроелементу до організму (застосування у харчовому раціоні продуктів, збагачених селеном або призначення селенвмісних препаратів).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородулин В.И. Большой медицинский энциклопедический словарь /В.И. Бородулин, А.В. Тополянский. – Москва: «Рипол Классик», 2007 – 960 с.
2. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, патогенез, органопатия/ А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш. - Москва: Медицина, 1991. — 454 с.
3. Бабенко Г.А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине/ Г.А. Бабенко. – Киев: «Здоровье», 1965 – 184 с.
4. Vanholder R. The role of trace elements in uraemic toxicity/ R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, N. Lameire// Nephrol Dial Transplant, 2002 – Vol. 17 Suppl 2.C.2 – 8.
5. Vanholder R. Trace element metabolism in renal disease. Nutrition Management of Renal Diseases R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, S. Ringoir. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1996 – 587 p.
6. Harold H. Trace elements in uraemia and haemodialysis/ H. Harold, M.D. Sandstead// Am.J.Clin.Nutr. 1980 – Vol. 33. P. 1501 – 1508.
7. Recommendations of the European Pharmacopoeia. The use of ultrapure water is however strongly recommended for conventional and high-flux dialysis modalities / Guideline IV, European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association, 2002.
8. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных/ Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – Санкт – Петербург: Наука, 2008.
9. Renal toxicity and arterial hypertension in rats chronically exposed to vanadate/ P. Boscolo, M. Carmignani, A.R. Volpe [et al.]// Occup Environ Med. 1994 – Vol. 51.C. 500 – 503.
10. Donnelly S.M. The role of aluminum in the functional iron deficiency of patients treated with erythropoietin: case report of clinical characteristics and response to treatment/ Donnelly S.M., Smith E.K. //Am. J. Kidney Dis. 1990 – Vol. 16. C. 487 – 490.
11. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure/ M.J. Richard, J. Arnaud, C. Jurkovitz [et al.]// Nephron. 1991 – Vol. 57. C. 10 – 15.

Надійшла до редакції 21.03.2013 р.