

УДК: 616-073.27:616.61-008: 631.416.9

ПОКАЗНИКИ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ПРОФІЛЮ ЦІЛЬНОЇ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК УД СТАДІЇ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПРОГРАМНУ ЗАМІСНУ НИРКОВУ ТЕРАПІЮ

¹М.Г. Проданчук, ¹О.О. Макаров, ²Б.С. Шейман, ²О.Г. Васильєва, ³Г.Б. Боднар

¹ ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України", м. Київ

² Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" МОЗ України, м. Київ

³ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Регулярне надходження есенційних мікроелементів до організму із водою та/або харчовими продуктами є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності організму. Концентрації МЕ у рідких біологічних середовищах при ХХН можуть зменшуватись під впливом багатьох факторів, серед яких — неадекватне надходження, мальабсорбція та зменшення засвоєності. З іншого боку, у хворих на ХХН може спостерігатися накопичення МЕ в організмі, викликане порушенням елімінації внаслідок ураження нирок. У статті наведені дані про результати дослідження 21 мікроелементу у пацієнтів дитячого віку 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 мікроелементів у цільній крові дітей із ХХН УД у порівнянні із умовно здоровими особами. У хворих дітей спостерігалось збільшення вмісту кобальту, кадмію, свинцю та нікелю та зменшення — ванадію, хрому, арсену, стронцію, барію, рубідію та цинку. Був проведений аналіз ниркових та позаниркових факторів, що може бути причиною встановлених порушень гомеостазу мікроелементів. Ключові слова: мікроелементи, мас-спектрометрія з індуктивно — зв'язаною плазмою (ICPMS), хронічна хвороба нирок, діалізні технології.

Резюме. Регулярное поступление эссенциальных микроэлементов в организм с водой и/или пищевыми продуктами — необходимое условие для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Концентрации МЕ в жидких биологических средах при ХБП могут уменьшаться под влиянием многих факторов, среди которых — неадекватное поступление, мальабсорбция, а также уменьшение степени усвояемости. С другой стороны, у больных с ХБП может наблюдаться накопление МЕ в организме, вызванное нарушением элиминации вследствие поражения почек. В статье приведены данные о результатах исследования 21-го микроэлемента у пациентов детского возраста с хронической болезнью почек УД стадии, которые получают лечение с использованием заместительной почечной терапии — гемодиализ или гемодиофильтрация. Исследования элементного состава крови были проведены с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICPMS). Полученные результаты выявили наличие достоверных изменений содержания микроэлементов в целевой крови пациентов с хронической болезнью почек УД ст. в сравнении с условно здоровыми детьми. У больных детей наблюдалось увеличение содержания кобальта, кадмия, свинца и никеля, а также уменьшение ванадия, хрома, мышьяка, стронция, бария, рубидия и цинка. Был проведен анализ почечных и внепочечных факторов, которые могут быть причиной нарушения гомеостаза микроэлементов.

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

Summary. Trace elements supply with water and/or food is essential for maintaining of organisms normal functioning. Liquid biological objects trace elements content in ESRD patients may be reduced under the influence of many factors, among which are inadequate income, malabsorption and comprehensibility decreasing. On the other hand, trace elements accumulation in the body caused by the injury of elimination because of renal disease could be observed in ESRD patients. Data about metabolism disturbances of 21 trace elements in end stage renal disease of children 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 of children in comparison with health persons. In ESRD child were observed increased blood levels of cobalt, cadmium, lead, nickel and decreased levels of vanadium, chromium, arsenic, strontium, barium, rubidium and zinc. Renal and extrarenal factors of trace elements homeostasis disorders were analyzed.

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

Вступ. Адекватне надходження життєво-необхідних мікроелементів (МЕ) (син. “есенційні мікроелементи”, “незамінні мікроелементи”, “мікробіоеlementи”) до організму із харчовими продуктами та питною водою є необхідною умовою підтримки нормальної життєдіяльності організму. МЕ забезпечують функціонування вітамінів, гормонів, ферментів та інших біологічно активних речовин [1]. Функція нирок — органу, що є важливою ланкою обміну речовин, викликає закономірний інтерес щодо розвитку порушень гомеостазу мікроелементів, що відбуваються при ураженні системи сечовиділення.

При зниженні або припиненні функцій органів виділення накопичуються деякі мікроелементи, які у певних концентраціях набувають токсичних властивостей. Більшість дослідників зосереджують увагу на надмірній концентрації у крові токсинів органічного походження, не враховуючи зміни вмісту мікроелементів, хоча вони, як відомо, мають певне значення у клінічному перебігу захворювань, що пов'язані з порушенням функцій нирок. У свою чергу, зміни концентрацій мікроелементів також можуть викликати функціональні та біохімічні порушення гомеостазу у пацієнтів із уремією [2].

Концентрація МЕ у рідких біологічних середовищах при хронічній хворобі нирок (ХХН) може зменшуватись під впливом багатьох факторів, серед яких виділяють неадекватне надходження, мальабсорбцію та зменшення ступеня засвоєності. Неадекватне надходження може бути викликане недостатнім харчуванням, збідненою дієтою на фоні підвищеної потреби у мікронутрієнтах, що характерно для організму дітей. Мальабсорбція у хворих на хронічну ниркову недостатність може бути пов'язана із дисфункцією кишечника, а зміна ступеня засвоєння мікроелементів – із зменшенням транспортної функції крові [2].

У здорових осіб нормально функціонуючі нирки ефективно елімінують важкі метали із організму, в той час, як у пацієнтів із нирковою недостатністю знижена функція органів виділення призводить до накопичення МЕ із нефротоксичними властивостями (арсен, кадмій, мідь, свинець, ртуть). Порушення елімінації нефротоксичних МЕ при ХХН потенційно може призводити до поглиблення розладів гомеостазу в цілому та функцій нирок, зокрема [3]. Патологічне накопичення МЕ також спостерігається і у хворих, які отримують лікування з використанням методів замісної ниркової терапії (ЗНТ), внаслідок забруднення діалізату або води для діалізу. У 1976 році Alfrey A.C. et al. встановили наявність інтоксикації алюмінієм через забруднення діалізату у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [4].

Особливого значення ці процеси набувають у дитячому віці у зв'язку із анатомо-фізіологічно незрілістю органів та систем. Хронічна хвороба нирок у дітей найчастіше розвивається на фоні урод-

жених аномалій розвитку сечовидільної системи, хронічного гломерулонефриту, спадкових захворювань нирок [5]. Лікування хворих із порушенням функцій нирок — надзвичайно важлива проблема, особливо у пацієнтів дитячого віку. За умов розвитку даної патології необхідно враховувати всі складові, аби забезпечити життєздатність організму людини. Встановлено, що у пацієнтів з уремією провідним фактором, який впливає на мікроелементний статус, є ступінь порушення ниркових функцій, що обумовлює зниження швидкості клубочкової фільтрації, а при найвищому ступені цих порушень (етап діалітичних технологій лікування) — використання методів замісної ниркової терапії [2]. Зазначене вище вказує на актуальність і обумовлює доцільність проведення досліджень та вивчення змін мікроелементного статусу дітей із уремією.

Мета дослідження. Розробити напрямки корекції мікроелементного гомеостазу шляхом встановлення змін вмісту МЕ у крові дітей із ХХН V Д ст.

Матеріали та методи. Під наглядом знаходилось 65 дітей; з них 42 дитини склали основну групу і 23 — контрольну.

До основної групи ввійшли діти, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Українському центрі дитячої токсикології, інтенсивної та еферентної терапії та отримували ЗНТ методами гемодіалізу (ГД) та гемодіалізації (ГДФ). Середній вік хворих дітей становив $14,6 \pm 2,2$ року.

В контрольній групі були діти, які знаходились на лікуванні у відділенні торакальної хірургії (НДСЛ ОХМАТДИТ; 11 осіб) та у відділенні дитячої хірургії Чернівецької МКДЛ (12 осіб), які не мали хронічних захворювань нирок в анамнезі. Середній вік дітей контрольної групи не відрізнявся від такого дітей основної групи.

Пацієнтам основної та контрольної груп було проведено дослідження вмісту 20 наступних хімічних елементів: берилію (Be), бору (B), алюмінію (Al), ванадію (V), хрому (Cr), марганцю (Mn), кобальту (Co), нікелю (Ni), міді (Cu), цинку (Zn), арсену (As), селену (Se), рубідію (Rb), стронцію (Sr), кадмію (Cd), цезію (Cs), барію (Ba), талію (Tl), ртуті (Hg) та свинцю (Pb).

Дослідження проводили за методикою МУК 4.1.1483-03, що валідована у Науковому центрі превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя. Для цього відбирали цільну венозну кров об'ємом до 3 мл. Зразки зберігали у пластикових контейнерах при температурі ± 4 °C. Для проведення досліджень елементного складу цільна кров об'ємом від 0,8 до 1,5 мл переносилась до герметичних фторопластових автоклавів, куди додавали 3 мл азотної кислоти та 0,5 мл перекису водню і проводили мікрохвильову мінералізацію проб впродовж 40 хвилин у мікрохвильовій печі СЕМ MARS 5 (США). Після охолодження отриманий мінералізаційний розводили

деіонізованою водою до 15 мл і аналізували у мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) із спеціальним програмним забезпеченням ICPMS Expert.

При проведенні досліджень та визначенні характеристики змін вмісту хімічних елементів у цільній крові основної та контрольної груп визначали середні значення та стандартні квадратичні відхилення концентрацій. Для оцінки статистичної значимості отриманих даних було застосовано критерій Манна-Уїтні; для обробки даних — програмне середовище "Microsoft Office 2003".

Результати дослідження

Отримані результати досліджень наведено в таблиці 1.

При дослідженні нами були встановлені зміни концентрації МЕ 2-х типів:

1) збільшення концентрацій мікроелементів у цільній крові дітей із ХХН VД ст. у порівнянні із такою у контрольній групі та 2) зменшення концентрацій мікроелементів у цільній крові пацієнтів із ХХН V Д ст. у порівнянні із такою у контрольній групі.

Мікроелементи, рівень яких статистично значимо був збільшений ($p < 0,05$) у дітей із ХХН V Д ст. в порівнянні із контрольною групою пацієнтів дитячо-

го віку (без захворювань нирок) були представлені кобальтом, кадмієм, свинцем та нікелем. При цьому найбільше підвищення рівнів МЕ (понад 5 разів) було встановлено для нікелю; збільшення від 1,5 до 5 разів — для кобальту, кадмію та свинцю.

Мікроелементи, рівень яких був достовірно зменшений ($p < 0,05$) у дітей із ХХН V Д ст. у порівнянні із таким у пацієнтів контрольної групи були представлені ванадієм, хромом, цинком, арсеном, рубідієм, стронцієм, цезієм та барієм. При цьому найсуттєвіше зниження рівнів МЕ (понад 5 разів) було встановлено для арсену та барію; зниження від 1,5 до 5 разів — для хрому, рубідію та стронцію; зменшення до 1,5 раза — для ванадію, цезію та цинку.

Мікроелементи, зміни вмісту яких у цільній крові дітей із ХХН VД ст. були статистично недостовірні ($p > 0,05$) у порівнянні з такими в пацієнтів контрольної групи, були представлені берилієм, бором, алюмінієм, марганцем, міддю, селеном, ртуттю і талієм.

Обговорення. Відомо, що у пацієнтів з хронічним ураженням нирок провідним фактором, який впливає на вміст мікроелементів, є ступінь порушення ниркових функцій, що обумовлює зниження швидкості клубочкової фільтрації, а при найвищому ступені цих порушень (етап діалітичних технологій

Таблиця 1

Вміст мікроелементів у цільній крові дітей основної та контрольної груп

Мікроелемент	Середні значення концентрацій у контрольній групі, мг/дм ³	Середні значення концентрацій у основній групі, мг/дм ³	Кратність змін рівнів мікроелементів (разів)	Рівень значущості «р»
Бор	0,0513 ± 0,0136	0,0909 ± 0,013	+1,77	0,116
Марганець	0,0327 ± 0,0113	0,0345 ± 0,020	+1,05	0,069
Кобальт	0,00022 ± 0,0001	0,00082 ± 0,0001	+3,80*	0,003
Нікель	0,0171 ± 0,0126	0,123 ± 0,035	+7,19*	0,008
Селен	0,105 ± 0,0163	0,106 ± 0,005	+1,01	0,702
Кадмій	0,00053 ± 0,0005	0,0014 ± 0,0002	+2,66*	<0,001
Талій	0,00027 ± 0,0001	0,000014 ± 0,00001	+20,1	0,086
Свинець	0,0324 ± 0,0102	0,0789 ± 0,0064	+2,44*	<0,001
Берилій	0,00007 ± 0,00005	0,00006 ± 0,00004	-1,14	0,165
Алюміній	0,265 ± 0,091	0,152 ± 0,025	-1,74	0,058
Ванадій	0,0639 ± 0,0053	0,0429 ± 0,005	-1,49*	0,002
Хром	0,262 ± 0,02389	0,162 ± 0,017	-1,62*	<0,001
Мідь	0,968 ± 0,09496	0,839 ± 0,036	-1,15	0,063
Цинк	4,83 ± 0,579	3,31 ± 0,160	-1,46*	<0,001
Арсен	0,0379 ± 0,013	0,004 ± 0,001	-9,45*	<0,001
Рубідій	1,90 ± 0,24	0,706 ± 0,025	-2,69*	<0,001
Стронцій	0,0881 ± 0,0198	0,0436 ± 0,0018	-2,02*	<0,001
Цезій	0,00136 ± 0,00026	0,0011 ± 0,0002	-1,24*	0,026
Барій	0,0626 ± 0,0292	0,0118 ± 0,003	-5,29*	0,015
Ртуть	0,00093 ± 0,00074	0,00039 ± 0,00007	-2,40	0,829

Примітка: * — статистично значимі зміни ($p < 0,05$)

лікування) — використання методів замісної ниркової терапії [3, 6]. Порушення елімінаційної функції нирок може бути причиною збільшення вмісту діалізабельних (які елімуються через нирки) МЕ в крові в цілому (кобальту, нікелю та свинцю — нирковий шлях елімінації для яких становить до 20%), та рівнів кадмію зокрема (з переважно нирковим шляхом елімінації) [7].

При проведенні дослідження мікроелементного статусу у 42 пацієнтів дитячого віку основної групи та 23 — контрольної нами було встановлено, що у хворих з ХХН ВД ст. спостерігаються різнонаправлені зміни у вмісті мікроелементів у цільній крові. Зокрема відбувається зниження рівня неесенційних МЕ (арсен, ванадій, хром, рубідій, цезій, стронцій та барій) та есенційних МЕ (цинк). Цей факт суперечить даним, що були отримані при проведенні аналогічних досліджень у дорослих із ХХН ВД ст. [9], що потребує окремого осмислення. Безсумнівно, що на рівні МЕ впливають також методи замісної ниркової терапії (ГД та ГДФ), чим може бути пояснене зниження їхньої концентрації у цільній крові. Крім того, не можна виключити вплив гіпопротеїнемії (що спостерігалася у дітей із ХХН ВД ст.) на зниження концентрації МЕ в цільній крові, що потенційно може призводити до компартментизації (перешкоджання виходу із депо) останніх у тканинах.

У хворих на ХХН ВД ст. встановлено статистично значиме збільшення рівнів кобальту, нікелю, кадмію та свинцю. Однією із провідних причин накопичення МЕ в організмі хворих на ХХН ВД ст. дітей, є порушення елімінації МЕ внаслідок ураження нирок [3, 6]. Іншим фактором, що може призводи-

ти до збільшення вмісту МЕ у крові, є прискорений вихід останніх із різних компартментів організму, зокрема внаслідок ренальної остеодистрофії, яка часто спостерігається при даній патології [8]. Також не можна виключити безпосередній вплив методів ЗНТ, що зумовлюють прискорену дифузію з води деяких МЕ під час процедури ГД і ГДФ [10].

Таким чином, отримані нами результати свідчать про доцільність розробки напрямків коригуючої терапії порушень мікроелементного гомеостазу у дітей хворих на ХХН ВД ст.

Висновки. Перебіг ХХН ВД ст. у пацієнтів дитячого віку супроводжується значними і різнонаправленими змінами концентрацій мікроелементів у крові:

- Встановлено достовірне переважне накопичення кобальту, кадмію, свинцю та нікелю у цільній крові хворих.
- Встановлено достовірне переважне зменшення ванадію, хрому, арсену, стронцію, барію, рубідію та цинку у цільній крові хворих.
- Актуальним напрямком лікувально-профілактичних заходів у дітей із ХХН ВД ст. із дефіцитом вмісту цинку та хрому в крові є розробка програми консервативної корекції із застосуванням у харчовому раціоні продуктів, збагачених цинком, або призначення цинквмісних лікарських препаратів.
- Актуальним напрямком лікувально-профілактичних заходів у дітей із ХХН ВД ст. із підвищеним вмістом свинцю, кадмію та нікелю в крові є розробка програми консервативної корекції із застосуванням сорбційних технологій лікування (ентеро-, гемосорбція) та хелатуючої терапії (специфічні комплексопи: ДМСК, D-пеніциламін, купреніл, ЄДТА, унітіол і т.п.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородулин В.И. Большой медицинский энциклопедический словарь /В.И. Бородулин, А.В. Тополянский. –Москва: «Рипол Классик», 2007. –960 с.
2. 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.
3. 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.
4. Alfrey A.C. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication/A.C. Alfrey., G.R. Le Gendre, W.D. Kaehny// N. Engl. J. Med., 1976 –Vol. 294. С. 184-188.
5. Шейман Б.С. Механізми формування токсикозу у дітей з поліорганною недостатністю та вибір методів еферентної терапії / Б.С. Шейман. –Київ, 2002.
6. Harold H. Trace elements in uraemia and haemodialysis/ H. Harold, M.D. Sandstead// Am.J.Clin.Nutr.1980 –Vol. 33. С. 1501–1508.
7. Agency for Toxic Substances & Diseses Registr <http://www.atsdr.cdc.gov>
8. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине/А.В. Скальный, И.А. Рудаков. –Москва: Оникс 21 век, 2004. –272 с.
9. Макаров О.О. Порушення обміну есенційних мікроелементів у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок ВД стадії, які перебувають на замісній нирковій терапії/ О.О. Макаров, Б.С. Шейман, М.Г. Проданчук, Б.С. М.В.Кулизький // Проблеми харчування. — 2012. –№ 3–4.
10. Zima T Trace elements in end-stage renal disease. Clinical implication of trace elements. / T. Zima, V. Tesar, O. Mestek, K.Nemecek // Blood Purif, 17 –1999, 187–198 с.

Надійшла до редакції 21.08.2013