

ПОРУШЕННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ОБМІНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

Т.Д. Никула, В.Е. Красюк, І.В. Красюк

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, академік АН вищої освіти України, проф. Т.Д. Никула) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Мікроелементи (МЕ) – це група хімічних елементів, що містяться в тканинах живих організмів у дуже малих кількостях і в концентрації 0,01% та менше. За значенням для життєдіяльності організму МЕ розділяють на:

1) есенціальні (ЕМЕ, життєво необхідні); класичними ЕМЕ є залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, йод, фтор, молібден, селен, кремній, бром, ванадій, миш'як, літій (усього 15); серйозними кандидатами в ЕМЕ є кадмій, свинець, олово, бор, рубідій, цезій;

2) умовно есенціальні, якими є нікель, вісмут, срібло, бор, алюміній, стронцій;

3) токсичні мікроелементи (ТМЕ): кадмій, свинець, алюміній, талій, миш'як, сурма, вісмут, а також берилій, барій, ртуть [9].

За оцінками ВООЗ, ТМЕ, з групи важких металів віднесені до найнебезпечніших забруднювачів довкілля й визнані факторами сучасної токсичної та канцерогенної небезпеки. Медична практика потребує чіткого й обґрунтованого розподілу всіх МЕ на дві групи – есенціальні й токсичні [19].

Однак уже при незвичних збільшеннях у організмі концентрації одного або декількох металів починають проявлятися відомі всім із підручників з хімії явища антагонізму чи синергізму. Одні мікроелементи здатні порушувати метаболізм інших, есенціальних або інертних для організму, і в такий спосіб проявляти ще один із компонентів своєї токсичності. Слід також пам'ятати про здатність деяких мікроелементів потенціювати токсичність інших при їх комбінованій дії на організм [12, 17].

Хронічна недостатність ЕМЕ в організмі закономірно проявляється патологією, яка супроводжується суттєвими порушеннями метаболізму і вираженими клінічними та морфологічними зміна-

ми. Хронічна мікроелементна недостатність викликає два типи змін: з одного боку, це метаболічні порушення різних видів обміну, з другого – виражені імунні розлади, що супроводжуються зниженням імунної резистентності організму. Мікроелементний дефіцит ніколи не буває ізольованим, а завжди характеризується мікроелементним дисбалансом і проявляється суттєвим порушенням різних видів обміну [13].

Найбільш визначними є питання біологічної ролі цинку. Роль цинку в фізіології нирок обумовлена його незамінністю для діяльності ряду цинк-залежних ферментів. Він необхідний для синтезу ДНК, РНК, білків, а також має стабілізуючу дію на проникність клітинних мембран. Цинку належить важлива роль в імунній відповіді. Недостатність цього МЕ в лабораторних тварин супроводжується пригніченням утворення антитіл, зниженням кількості лімфоцитів, циркулюючих в крові, та суттєвим зменшенням маси тимусу [23].

Екскреція цинку нирками має важливе значення в гомеостазі. Механізми виділення цинку нирками вивчені поки мало, але можна думати, що вони підпорядковуються загальним закономірностям іонорегулюючої функції нирок, в основі яких лежать зміни рівня реабсорбції [10].

У хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) рівень цинку в крові знижений, як у волоссі, так і в корковому шарі нирок. Гемодіаліз та пересадка нирки супроводжуються підвищеним рівнем цинку в плазмі крові [2].

Встановлено, що мідь – це незамінний компонент багатьох ферментів і білків, що відіграють важливу роль в окислювально-відновлювальних реакціях. При дефіциті міді відмічається посилення перекисного окислення у мітохондріях і мікросомах печінки пацюків при одночасному зниженні активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Мідь має виражені протизапальні властивості, пом'якшує прояв деяких аутоімунних захворювань [24].

Обмін міді при нирковій патології вивчено мало. У хворих з ХНН знижується рівень міді в сироватці крові та падає активність церулоплазміну. Також знижений вміст міді в формених елементах у таких хворих. Пересадка нирки супроводжується зниженням

вмістом міді [6].

Кобальт також є фізіологічно-активним ЕМЕ, оскільки впливає на кровотворення і обмін речовин.

Особливу увагу привертає до себе участь кобальту в кровотворенні. Виявлено, що біологічна роль кобальту в значному ступені зв'язана з його участю в каталітичній ферментативній функції вітаміну В12, складовою частиною якого він є. В той же час одним з механізмів стимуляції еритропоезу є вплив кобальту на синтез еритропоетину [14].

Відомо, що надлишок МЕ в середовищі може призводити до їх більш-менш вираженого накопичення в організмі, причому це не завжди викликає клінічно виражені відповідні реакції. Кожен елемент має притаманний йому діапазон безпечної експозиції, який підтримує оптимальні тканинні концентрації та функції, а також токсичний діапазон, коли безпечний ступінь його експозиції перевищено [5].

Проведені дослідження засвідчили, що біля промислових підприємств чорної та кольорової металургії й машинобудування, які розміщуються серед житлових масивів міст, концентрації деяких мікроелементів перевищують фонові показники: свинцю – у 14-50 разів, цинку – у 30-4000 разів і нікелю – у 8-63 рази. Надзвичайно небезпечним стало антропогенне забруднення ґрунтів важкими металами. В Україні щороку на поля вносять більше 170 тисяч тонн хімічних засобів для захисту рослин і стільки ж добрив, внаслідок чого у ґрунт потрапляє 1 800 тонн свинцю, 2 200 тонн цинку, 400 тонн кадмію [3].

Організм людини реагує на мікроелементне забруднення не тільки хворобами, а в першу чергу – ознаками дезадаптації. Під дією токсичного мікроелементного фактора малої інтенсивності в зонах техногенного забруднення виникає дисбаланс імунологічних показників та функціональні порушення імунітету. Виразність дисбалансу імунологічних показників і ступінь функціональних порушень імунітету корелюють з рівнем техногенного забруднення довкілля [18].

Токсичні нефропатії становлять приблизно 1/5 частину всіх ниркових захворювань. Реєструється подальше збільшення випадків захворюваності у зв'язку із зростанням кількості патогенних

чинників, а також збільшенням діагностичних можливостей. Найчастіше токсичні нефропатії виникають унаслідок надходження в організм хімічних речовин, які застосовують у народному господарстві та побуті, у т.ч. металів та їх солей – свинець, ртуть та інших МЕ [21, 27].

За останні роки значно зросла зацікавленість кадмієм, як одним із продуктів радіоактивного розпаду, що накопичується в організмі людини і тварин, токсичним елементом і антиметаболітом ряду хімічних елементів, а з недавніх пір, очевидно, – і як життєво необхідним компонентом організму [15].

При фонових концентраціях кадмію в навколишньому середовищі він накопичується в нирках, виведення його з організму ускладнене [4].

Увагу до дослідження нікелю визначало прагнення з'ясувати його біологічну роль та значення в патогенезі захворювань.

Нікель, як і інші елементи, найчастіше концентрується в органах і тканинах, де відбуваються інтенсивні обмінні процеси і де зосереджений біосинтез гормонів, вітамінів та інших біологічно активних сполук. Нікель за своїми хімічними властивостями, близький до кобальту, а кобальт, як відомо, впливає на гемопоез [16].

Встановлено, що нікель знаходиться у сироватці в трьох хімічних формах: зв'язаною з альбумінами, зв'язаною з α -макроглобулінами (нікельплазмін). Варто зазначити, що до цього часу роль нікелю в фізіологічних реакціях невідома, є лише поодинокі дані про зміни його концентрації при різних патологічних станах [1].

Біологічна дія нікелю на тваринний організм пояснюється, очевидно, тим, що він бере участь у структурній організації та функціонуванні основних клітинних компонентів – ДНК, РНК та білка. Виявлено розриви поодиноких ниток ДНК в нирках під дією цього МЕ. Існують дані, що нікель може виступати в ролі індикатора деяких цитокінів, які забезпечують як гелперну, так і супресорну ланки клітинного імунітету [4].

До числа механізмів токсичного впливу свинцю відноситься інгібування активності цинковмісних ферментів, аденілатциклази. Ймовірно, свинець порушує трансмембранний транспорт кальцію [17, 21].

Свинець має великий вплив на мембрани клітин і мітохондрії. Ці органели зазнають як функціональних, так і ультраструктурних змін [22].

Дані про механізм дії токсичних металів при нефропатіях досить різноманітні та суперечливі. Впродовж тривалого часу пошкоджувальна дія токсичних металів розглядалась як порушення активності ферментних систем та складної ферментної сполученості. У світлі найновіших даних стає все зрозумілішим уявлення про те, що дія МЕ на організм в цілому здійснюється через рецепторний апарат деяких клітин та тканин, за рахунок зміни активності мембранозв'язаного ферменту – аденілатциклази, що регулює багато ланок внутрішньоклітинного метаболізму [11, 26].

У клінічній діагностиці особливу увагу слід звернути на динаміку прояву клінічних симптомів порушення обміну МЕ. Великого значення набуває комплексна оцінка суб'єктивних та об'єктивних даних. Обмін МЕ в організмі тісно пов'язаний з активністю металопротеїдів і в такий спосіб може стимулювати або пригнічувати життєво важливі біохімічні процеси [17]. Понад третина всіх відомих ферментів для повного прояву своєї каталітичної активності потребують присутності мінеральних кофакторів. Дія МЕ у складі фізіологічно активних речовин проявляється їх впливом на обмінні процеси й у першу чергу – на внутрішньоклітинний обмін та процес тканинного дихання, на ріст і репродуктивні функції. Більшість МЕ є компонентами білків, що входять до складу ферментів, вітамінів (коферментів), гормонів, дихальних пігментів (гемоглобіну, міогемоглобіну, гемоціаніну та інших). Саме метали, що входять до структур біохімічних молекул та їх сполук, визначають просторову конфігурацію білків або гормонів, роблять активними ферменти або вітаміни. Провідну роль у патогенезі мікроелементозів відіграє ферментопатія, яка розвивається повільно з поступово наростаючим пригніченням метаболічних процесів, що мають життєво важливе значення [1, 4, 5, 25].

У патогенезі порушень МЕ обміну важливу роль відіграють порушення в системі елімінації, що виконує функції захисту організму від накопичення надлишку мікроелементів. Якщо ж якась частка токсиканту потрапила в кров, то надлишок МЕ виводиться. Тобто, свою функцію система елімінації здійснює шляхом блоку-

вання процесів усмоктування, збільшенням виділення надлишку або переведенням його в неактивну форму чи депонуванням. У такий спосіб система елімінації забезпечує в організмі мікроелементний гомеостаз [20]. Поява дефекту в будь-якій ланці системи елімінації призводить до порушення мікроелементного гомеостазу й розвитку патологічного процесу. Оскільки нирки є важливою ланкою в цій системі, мікроелементні порушення виникають та поглиблюються при погіршенні їх функції [7, 8].

Цинк, мідь і кобальт є ЕМЕ, що беруть участь (безпосередньо, чи як активатори білкових молекул) практично у всіх життєво важливих процесах, які відбуваються в організмі. Очевидно, що зміни в їх вмісті суттєво впливають на різноманітні біохімічні процеси, а отже і в цілому на виникнення, розвиток і перебіг патологічного процесу в нирках [24].

Дані про механізм дії токсичних металів досить різноманітні та суперечливі. Упродовж тривалого часу пошкоджувальна дія токсичних металів розглядалась як порушення активності ферментних систем. У світлі найновіших досліджень стає все зрозумілішим уявлення про те, що дія МЕ на організм в цілому здійснюється через рецепторний апарат деяких клітин та тканин, за рахунок зміни активності мембранозв'язаного ферменту – аденілатциклази, що регулює багато ланок внутрішньоклітинного метаболізму. Загалом дані про вплив токсичних металів свідчать, що ТМЕ свинець, нікель і кадмій можуть пошкоджувати нирки або сприяти розвитку деяких симптомів нефропатій.

Таким чином, мікроелементний дисбаланс при захворюваннях нирок є багатокомпонентним процесом, до якого залучаються майже всі ланки патологічних змін з активізацією багатьох факторів та систем. Необхідне подальше вивчення можливих механізмів розвитку мікроелементних порушень та їх впливу на виникнення, розвиток і перебіг ХХН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кокаев Р.И. Способ моделирования хронической токсической нефропатии: патент на изобретение Российской Федерации № 2253153 / Р.И. Кокаев, В.Б. Брин // Опубликовано в бюл. 27.05.2005 г.
2. Красюк І.В. Вплив хронічного гемодіалізу на вміст мікроеле-

- ментів у крові хворих на хронічний гломерулонефрит / І.В. Красюк // Актуальні питання нефрології: Збірник наукових праць, випуск 3.- Київ: Задруга, 1999.- С.74-79.
3. Особенности токсических нефропатий, вызванных солями ртути, платины, кадмия, золота: Проблемы патологии в эксперименте и клинике / Магальяс В.Н. и др.- Львов.- 1991.- Т. 13.- С. 47-48.
 4. Николаев В.А. Токсикология кадмия, Проблемы стоматологии и нейростоматологии / В.А. Николаев, И.Ю. Лебедеенко. М., 1999.- № 1.- С. 48-53.
 5. Никула Т.Д. Токсичні нефропатії: Клінічна нефрологія / за ред. Л.А. Пирога / Тарас Денисович Никула.- К.- Здоров'я, 2004.- С. 379-384.
 6. Никула Т.Д. Елімінація мікроелементів при лікуванні гемодіалізом / Т.Д. Никула, І.В. Красюк, Е.К. Красюк // Укр. журн. нефрології та діалізу.- 2005.- № 3 (Додаток).- С. 32.
 7. Никула Т.Д. Клінічне значення визначення елімінації мікроелементів у хворих з хронічною нирковою недостатністю при лікуванні гемодіалізом / Т.Д. Никула, І.В. Красюк, Е.К. Красюк // Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 11) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.- Київ: Задруга, 2005. – С. 88-92.
 8. Никула Т.Д. Спосіб визначення елімінації мікроелементів при лікуванні гемодіалізом / Т.Д. Никула, І.В. Красюк, Е.К. Красюк: Деклараційний патент на винахід України № 70243 А від 15.09.2004 р. / опублік. в бюл. № 9, 2004.
 9. Общая патология гипомикроэлементозов /А.А. Жаворонков, Л.М. Михалева, Л.В. Кактурский и др. //Архив патологии.- 1997. - № 2 .-С. 8-11.
 10. Павлов С.Б. Нарушение обмена меди и цинка у больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза и почечной недостаточности / С.Б. Павлов // Урология и нефрология. – 1998. - № 1. – С. 7-9.
 11. Экопатология почек и индивидуальная чувствительность к солям тяжелых металлов /М.С. Игнатова, Е.А. Харина, В.А. Спицин и др. // Тер. архив. -1997.- № . - С. 44-49.
 12. Bioavailability and interactions // Trace elements in human nutri-

- tion and health.-Genewa: WHO, 1996. - P. 28-39.
13. Cortes Toro E. Biological and environmental reference materials for trace elements, nuclides and organic microcontaminants / Toro E. Cortes, R.M. Parr, S.A. Clements.- Vienna: Internanional Atomic Energy Agency, 1990.-128 p.
 14. Fishbane S. Iron management in and-stage renal disease / S. Fishbane, J.K. Maesaca // Am. J. Kidney. Dis. - 1996. - Vol. 26, N1. - P. 41-46.
 15. Frus L. Reduced cadmium levels in human kidney cortex in Sweden / L. Frus, L. Peterson, C. Efiting // Environ. Health. Perspect. - 1998. - V. 106, № 4. - P. 175-178.
 16. Huang J.W. - Trace elements in blood and dialysate among continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective, multicenter collaborative study / J.W. Huang, K.Y. Hung, S.H. Lee // Dial. Transplant. - 2000. - V. 29. - P.62-8.
 17. Krachler M. Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients / M. Krachler, G.H. Wirnsberger // Blood Purif.- 2000.- Vol. 18, N 2.- P. 138-143.
 18. Determination of high molecular mass Al species in serum and spent CAPD fluids of dialysis patients combining SEC and anion-exchange FPLC with ETAAS detection / [Kralj B., . ŠčančarJ., Križaj I. Et al.] // J. Anal. At. Spectrom. - 2004. - V. 19.- P. 101-106.
 19. Lead, cadmium and mercury // Trace elements in human nutrition and health.- Genewa: WHO, 1996. - P. 200-209.
 20. Milačič R. - Determination of trace elements in a large series of spent peritoneal dialysis fluids by atomic absorption spectrometry // Milačič R. and Benedik M. // J. Pharm. Biomed. Anal.-1999. - V. 18. - P. 1029-1035.
 21. Rosello J. Nephron target sites in cronic exposure to lead / Rosello J., Gelpi E., Mutti A. // Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.-Vol. 9.- P.1740-1746.
 22. Saito K. Concetration of cadium, manganese, lead, copper and zink in the blood of Hokkaido residents // Dynamics of trace elements in human body and diseases / Saito K., Sasaki T., Sato Y. / Ed.: K. Saito.- Sapporo: Hokkaido Univ. School Med., 1994.- P. 1 - 8.

23. Problems related to determination of trace elements in spent continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids by electrothermal atomic absorption spectrometry / [Ščančar J., Milačič, R., Benedik M., Bukovec P.] // Clin. Chim. Acta. – 1999. – V. 283. – P. 139-150.
24. Total metal concentrations in serum of dialysis patients and fractionation of Cu, Rb, Al, Fe and Zn in spent continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids / [Ščančar J., Milačič R., Benedik M., Križaj I.] // Talanta. – 2003. – V. 59. – P. 355-364.
25. Tam V.K.K. Nephrotic syndrome and renal insufficiency with lithium therapy / Tam V.K.K., Green J., Schwieger J. // Am. J. Kidney. Dis. – 1996. - Vol. 27. – P. 715-720.
26. Tsukamoto Y. Search for the unknown trace element abnormalities in uremia / Tsukamoto Y., Iwanami S., Ishida O. // Dynamics of trace elements in human body and diseases / Ed.: K. Saito.- Sapporo: Hokkaido Univ. School Med., 1994 .- P. 129-132.
27. Verberc M.M. Environmental lead and renal effects in children / Verberc M.M., Williams T.E., Verplanke A.J. // Arch. Environ. Health.- 1996.- Vol. 51, N1.- P. 83-87.

SUMMARY

DISORDERS OF MICROELEMENT METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Nykula T.D., Krasiuk V.E, Krasiuk I.V.

(Kyiv)

The article presents the investigation of changes of microelement metabolism in the patients with chronic kidney disease. The dysmicroelementemia is demonstrated in patients with chronic kidney disease being dependent of the clinical indexes of the disease and break the processes of vital functions.

