Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Проданчук Микола Георгійович,** ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», директор.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Лук'янчук Віктор Дмитрович,** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», завідувач відділу фармакокінетики;

кандидат медичних наук **Курділь Наталія Віталіївна,** Українська військово-медична академія, професор кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту.

Захист відбудеться « 02 » __березня___ 2016 р. о _11.00_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.630.01 при ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» за адресою: 03127, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» за адресою: 03127, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6.

Автореферат розісланий « 29 » __січня__ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.630.01
кандидат медичних наук **А.І. Петрашенко**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі хронічних хвороб чільне місце посідає хронічна ниркова недостатність (ХНН), яка викликає значне погіршення якості життя, спричиняє високу інвалідизацію пацієнтів працездатного віку, призводить до високої смертності. Вона потребує тривалого застосування методів замісної ниркової терапії (ЗНТ), а в деяких ситуаціях – трансплантації нирок [Смирнов А.В., 2012]. З огляду на участь нирок у системі детоксикації, зрозуміло, що одним з провідних синдромів при ураженні цього органу є ендотоксикоз, зумовлений нирковою недостатністю, накопиченням у крові токсичних продуктів азотистого обміну (азотемія), порушенням кислотно-основного та осмотичного балансу [Ткаченко Б.И., 2009].

При хронічній нирковій недостатності важливе значення для збереження життя пацієнтів мають методи ЗНТ. Так, у 2012 р. в Україні понад 4,5 тис. пацієнтів отримували лікування із застосуванням програмних технологій ЗНТ – гемодіалізу та гемодіафільтрації, що дозволяє продовжити тривалість їхнього життя у середньому на 8-10 років. Однак при проведенні процедури ГД пацієнти контактують з великим об’ємом діалізату (до 300 л на тиждень). За таких умов навіть незначні зміни хімічного складу діалізату можуть спричинити виникнення градієнта концентрації на рівні напівпроникної мембрани масообмінника апарата для гемодіалізу, а також дифузію хімічних речовин з діалізату у кров’яне русло з наступним токсичним ефектом у хворого під час процедури [Никула Т.Д., 2005; Tonelli M., 2009]. У клінічній практиці за гострих отруєнь для елімінації багатьох токсичних речовин застосовують екстракорпоральні технології, однак елімінаційна активність даних методів щодо мікроелементів поки недостатньо вивчена [Bellomo R., 1996; Mathieu D., 1992].

Вищезазначене дозволяє зробити припущення: для пацієнтів, яким проводять тривале лікування з використанням ЗНТ, існує певний ризик надмірного накопичення та/або дефіциту мікроелементів, що може негативно впливати на якість їхнього життя, викликати ускладнення та клінічні наслідки ХНН на фоні даної лікувальної процедури [D’Haese P.C., 1996; Zima T., 1999].

Саме тому дослідження впливу діалізних технологій лікування на формування порушень вмісту мікроелементів та ендотоксикозу у хворих при ураженні нирок є актуальним завданням наукових досліджень у галузі медицини. Обґрунтування та розробка підходів до встановлення критеріїв коригування порушення вмісту мікроелементів у пацієнтів при ХНН сприятимуть підвищенню ефективності лікування, поліпшенню якості життя хворих, яким проводять ЗНТ.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДП

«Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» за темою: «Вивчення впливу різних методів лікування ендотоксикозу на розвиток системної запальної відповіді та поліорганної недостатності» (номер державної реєстрації 0112U001133, роки виконання 2012 – 2015).

Мета дослідження: визначити вплив діалізних технологій на характер порушень мікроелементного складу крові та параметри ендотоксемії у пацієнтів з ХНН V Д стадії.

Завдання роботи:

1. Дослідити вміст мікроелементів у крові дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії, яким проводять програмну ЗНТ.
2. Визначити вплив процедури гемодіалізу на вміст мікроелементів у крові хворих при ХНН V Д стадії.
3. Визначити вплив процедури гемодіафільтрації на вміст мікроелементів у крові хворих при ХНН V Д стадії.
4. Дослідити параметри ендотоксемії у дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії на тлі застосування ЗНТ.
5. Встановити кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними показниками та змінами вмісту мікроелементів у пацієнтів при ХНН V Д стадії.
6. На підставі аналізу отриманих даних обґрунтувати критерії проведення коригувальної терапії у випадку порушення мікроелементного складу крові у пацієнтів при ХНН V Д стадії.

Об'єкт дослідження. Порушення вмісту мікроелементів, розвиток ендотоксемії у хворих різного віку при ХНН V Д стадії, елімінаційні характеристики гемодіалізу та гемодіафільтрації, критерії щодо застосування коригувальної терапії.

Предмет дослідження. Вміст мікроелементів у крові у дорослих та дітей при ХНН V Д стадії, параметри ендотоксемії, клініко-лабораторні показники у пацієнтів при порушенні функцій нирок, гемодіаліз, гемодіафільтрація.

Методи дослідження. Лабораторні (біохімічні, мас-спектрометричні, токсикометричні, цитоморфологічні), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено особливості порушення вмісту мікроелементів крові (в тому числі барію, талію, цезію, рубідію, стронцію та берилію) у дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії. Вперше доведено, що перебіг даного захворювання супроводжується значними і різноспрямованими змінами концентрації мікроелементів у крові. Вперше виявлено особливості в рівнях мікроелементів у крові дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії. Встановлено залежність вмісту мікроелементів від тривалості застосування ЗНТ. Вперше показано, що у дітей у динаміці залежно від тривалості проведення ЗНТ у цільній крові підвищується рівень хрому.

Доведено, що ЗНТ впливає на показники ендотоксемії у дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії.

Вперше визначено селективні елімінаційні характеристики методів гемодіалізу та інтермітуючої гемодіафільтрації щодо 16 мікроелементів.

Досліджено кореляційні зв'язки між вмістом 16 мікроелементів та змінами клініко-лабораторних показників у пацієнтів при ХНН V Д стадії.

Вперше описано зміни клініко-лабораторних показників у пацієнтів при ХНН V Д стадії з відносно високою (понад 75 перцентиль) концентрацією хрому, стронцію, кадмію, обґрунтовано доцільність проведення коригувальної терапії порушення вмісту цих мікроелементів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено критерії для призначення коригувальної терапії порушень вмісту мікроелементів за умови досягнення вмісту у крові пацієнтів при ХНН V Д стадії: стронцію – 0,047 мг/дм^3, хрому – 0,228 мг/дм^3, кадмію – 0,002 мг/дм^3, алюмінію – 0,306 мг/дм^3, співвідношення алюмінію/цинку – понад 0,0037. Результати дослідження показали, що при таких концентраціях мікроелементів виникають неспецифічні клінічні прояви реакції інтоксикації. Рекомендовано лікарям-токсикологам, нефрологам, профпатологам спеціалізованих лікувально-профілактичних закладів застосовувати гемодіаліз з метою елімінації з кров'яного русла рубідію та стронцію, а гемодіафільтрацію – для видалення барію, цезію, миш'яку.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику Українського дитячого центру клінічної токсикології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України та «Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» (акти впровадження від 25.03.2014).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням здобувача. Дисертант самостійно провів патентний пошук, проаналізував сучасну вітчизняну та іноземну літературу з проблеми, що вивчається. Разом з науковим керівником сформулював мету і завдання дослідження, висновки й практичні рекомендації. Автор у співробітництві з працівниками Української дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» і ДУ «Інститут нефрології АМН України» з 2011 по 2013 р. провів дослідження з визначення вмісту мікроелементів у 213 пацієнтів. Дисертант самостійно удосконалив методи елементного аналізу у цільній крові для визначення вмісту мікроелементів, самостійно здійснив аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку отриманих результатів із застосуванням сучасного програмного забезпечення та статистичних методів, сформулював основні положення та висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на: III з'їзді токсикологів України (Україна, м. Київ, 2011); Науково-практичній конференції «Актуальні питання нефрології» (Україна, м. Ялта, 2012); VIII Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального

очищения крови в интенсивной терапии» (Російська Федерація, м. Москва, 2012); Науковій раді «Аналітична хімія» при Відділенні хімії НАН України (Україна, м. Гурзуф, 2012); European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (Польща, м. Краків, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: Перспективи співпраці та співробітництва» (Україна, м. Одеса, 2014).

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 5 наукових працях, опублікованих у фахових наукових виданнях, включених до затвердженого МОН України переліку, та 1 – у зарубіжному науковому виданні.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 144 сторінках друкованого тексту. Складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 20 рисунками, містить 38 таблиць. Список використаних джерел містить 201 посилання, в тому числі 55 – кирилицею, 146 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети та виконання завдань, визначених у дисертаційній роботі, проведено порівняльні дослідження вмісту мікроелементів (МЕ) у крові пацієнтів при ХНН V Д стадії. В основну групу дорослих пацієнтів включено 41 хворого, у групу порівняння – 62 донори (практично здорові особи); в основну групу пацієнтів дитячого віку включені 42 хворих, у групу порівняння – 23 умовно здорових дітей (без хронічних захворювань). Усім пацієнтам основної групи проводили ЗНТ з використанням методів гемодіалізу (ГД) та інтермітуючої гемодіафільтрації (ГДФ). Кров у дорослих пацієнтів і дітей відбирали у міждіалізний період (через 2 – 3 доби після проведення ЗНТ). У всіх пацієнтів визначали вміст 16 МЕ: берилію (Be), алюмінію (Al), хрому (Cr), марганцю (Mn), нікелю (Ni), міді (Cu), цинку (Zn), миш’яку (As), селену (Se), рубідію (Rb), стронцію (Sr), кадмію (Cd), цезію (Cs), барію (Ba), талію (Tl), свинцю (Pb). У зв’язку з наявністю даних літератури про можливі антагоністичні взаємодії також визначали показники співвідношень вмісту МЕ, а саме: Pb/Zn, Cd/Zn, Al/Se, Al/Zn, Cu/Zn [Скальний А.В., 2004]. Дослідження вмісту МЕ проводили методом мас-спектрометрії з індуктивно-зв’язаною плазмою на приладі компанії Bruker MS 820 (Австралія). Для підготовки проб використовували мікрохвильову піч CEM MARS 5 (США).

Дорослим пацієнтам і дітям проводили ЗНТ в умовах денного стаціонару. У середньому вік пацієнтів становив від 18 до 67 років (у середньому 50,3 ± 12,6 роки). Чоловіків було 20 (48,8 %), жінок – 21 (51,2 %). ГД застосовувався у 20 пацієнтів, в тому числі у 8 (40 %)

чоловіків і 12 (60 %) жінок, ГДФ – у 21 пацієнта, в тому числі у 12 (57 %) чоловіків і 9 (43 %) жінок.

Тривалість лікування дорослих хворих з приводу ХНН V Д стадії з використанням ЗНТ становила від 2 до 141 міс (у середньому 65 ± 41 міс).

Дітям лікування проводили в умовах стаціонару. Вік хворих дітей становив від 1 до 18 років (у середньому 14,6 ± 2,2 роки). Хлопчиків було 27 (64 %), дівчаток – 15 (36 %). ГД застосований у 27 дітей, в тому числі у 16 (57 %) хлопчиків та 11 (43 %) дівчаток; ГДФ – у 15 пацієнтів, з них 4 (27 %) хлопчиків та 11 (73 %) дівчаток. Тривалість лікування дітей з приводу ХНН V Д стадії з використанням ЗНТ становила від 1 до 51 міс (у середньому 23 ± 16 міс).

Для оцінки впливу ЗНТ (ГД та ГДФ) на вміст МЕ проведено 90 досліджень у крові пацієнтів дитячого віку на вході та виході з апаратів для проведення ГД і ГДФ (всього 1440 визначень МЕ). Кров відбирали на вході і виході з діалізатора на 5-й хвилині роботи ГД і ГДФ. Показники вмісту МЕ у воді, що застосовувалась для проведення процедури ГД у дорослих пацієнтів і дітей, відповідала вимогам Європейської фармакопеї щодо вмісту МЕ.

Також порівнювали вміст МЕ у пацієнтів, яким проводили різні модальності ЗНТ (ГД – у 20; ГДФ – у 21) у міждіалізний період (через 2-3 доби після проведення ЗНТ).

Загалом, вміст МЕ досліджували 258 разів (всього 3744 визначень МЕ).

Параметри ендотоксемії досліджували у 24 дітей та 105 дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії. Для визначення параметрів ендотоксемії застосовували індекси інтоксикації та виконували комплексне токсикометричне дослідження крові. Визначали індекси ендогенної інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Кальф-Каліфа (ЛІІ), гематологічний (ГІІ) та ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ). Під час проведення комплексного токсикометричного дослідження визначали: токсичність плазми крові хворих, розміри часток та молекул токсинів, що накопичилися на токсин-несучих фракціях плазми крові, цитолітичну активність фракцій плазми крові [Андрейчин М.А., 1998; Проданчук М.Г., 2004, 2005]. Виділення токсин-несучих фракцій з плазми виконували методом висолювання сульфатом амонію 50 % та 100 % концентрації. Виділення фракції, яка містить токсини з молекулами розміром 10-200 та менше 10 нм, здійснювали методом фільтрації через напівпроникні мембрани з діаметром пор 10 та 200 нм. Дослідження міцності зв’язку токсинів з токсин-несучими фракціями (альбуміновою, глобуліновою й цитомембранною) здійснювали методом 30 % дилюції фізіологічним розчином з наступною фільтрацією через фільтри з вищезазначеним діаметром пор [Проданчук М.Г. та ін., 2004, 2005].

Показники ендотоксикозу визначали до і через 10 діб проведення ЗНТ у пацієнтів при ХНН V Д стадії. Загалом було здійснено 166 досліджень 13 токсикометричних показників (всього 2158 визначень).

У 27 дітей при ХНН V Д стадії визначали такі лабораторні показники: кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), активність аланін- (АЛТ) та аспартат- (АСТ) амінотрансферази, альфа-амілази, вміст сечовини, креатиніну, загального білка та ПТГ. Кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та рівень гемоглобіну визначали на гематологічному аналізаторі Mindrey BC 2300; ШОЕ – апаратом Панченкова. За допомогою біохімічного аналізатора Mindrey BA 88 визначали активність АЛТ, АСТ, вміст сечовини, креатиніну, альфа-амілази загального білка, паратиреотропного гормону (ПТГ).

Статистична обробка результатів. Для статистичного аналізу використовували параметричні (Ст'юдента) та непараметричні (Манна – Уїтні, Уїлкоксона, Фрімана, Краскала – Уоліса) критерії. Для оцінки значущості зв'язків рівня МЕ та клініко-лабораторних показників застосовували кореляційний аналіз за методом Спірмена. Критичне значення коефіцієнту кореляції рангів Спірмена (для 27 хворих) становило 0,38 ($p<0,05$). Силу кореляційного зв'язку оцінювали за критерієм Чедока. Слабою вважали кореляцію від 0,1 до 0,3; помірною – від 0,3 до 0,5; значною – від 0,5 до 0,7; високою – від 0,7 до 0,9; дуже високою – від 0,9 до 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення вмісту мікроелементів у крові та параметри ендотоксемії у дорослих при ХНН V Д стадії. Графічне представлення результатів досліджень вмісту МЕ у дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії зображено на рис. 1. Серед есенціальних МЕ у дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії у порівнянні зі здоровими особами вміст цинку був достовірно збільшеним у 1,18 рази, марганцю – у 3,36 рази, а вміст селену – зменшеним у 1,15 рази ($p<0,05$).

Серед неесенціальних МЕ спостерігалось достовірне збільшення вмісту алюмінію – у 7,53 рази, кадмію – у 2,34 рази, хрому – в 2,62 рази, стронцію – в 1,49 рази, барію – у 6,92 рази, берилію – у 5,23 рази, свинцю – у 3,62 рази та зменшення вмісту миш'яку – у 3,49 рази, нікелю – у 3,20 рази, рубідію – у 2,16 рази ($p<0,05$).

Також у порівнянні з контрольними значеннями встановлене збільшення співвідношення Pb/Zn (у 3,1 рази), Cd/Zn (у 2,0 рази), Al/Zn (у 6,6 рази), Al/Se (у 10,7 рази) та зменшення As/Se (у 2,4 рази), Cu/Zn (у 1,1 рази) ($p<0,05$).

Концентрація решти досліджуваних МЕ у крові дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії була змінена недостовірно ($p>0,05$) у порівнянні з такими в умовно здорових осіб.

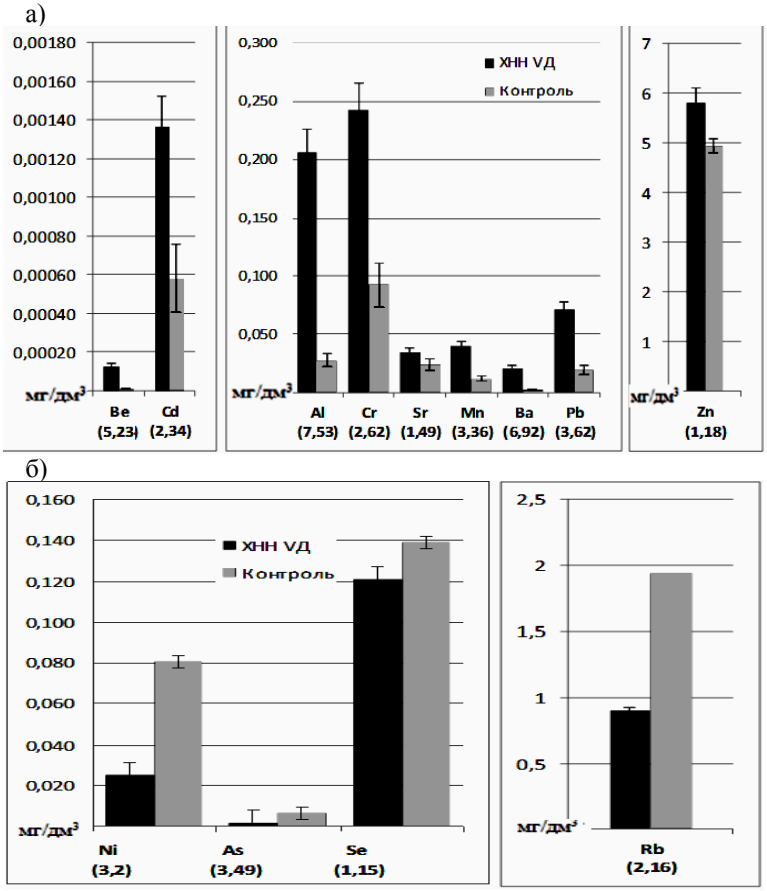


Рис. 1. МЕ, рівень яких достовірно (p<0,05) збільшений (а) та зменшений (б) у дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії.

Примітка. У дужках – кратність змін вмісту МЕ у порівнянні з контрольними значеннями; рази.

У дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії середній вміст алюмінію, хрому, стронцію та кадмію був вищим щодо показників фізіологічної норми (нормальний вміст алюмінію становить 0,114 мг/дм^3, хрому – 0,120 мг/дм^3, кадмію – 0,00080 мг/дм^3, стронцію – 0,031 мг/дм^3) [Toxicological profile for aluminum, 2008; Toxicological profile for chromium, 2012; McKelvey W., 2007; Toxicological profile for strontium, 2012].

У дорослих хворих при ХНН V Д стадії після застосування ЗНТ спостерігалося достовірне збільшення показника ЛІІ з 3,28 ± 0,07 до 3,53 ± 0,08 та зменшення показників ЯІІ з 0,92 ± 0,02 до 0,78 ± 0,02 та ГІІ з 2,99 ± 0,06 до 2,45 ± 0,1. Показники ЛІІ та ЯІІ у хворих відповідали середній тяжкості ендотоксемії, а ГІІ – тяжкій токсемії (за лабораторною градацією).

Токсин-індукована цитолітична активність плазми за лабораторною градацією ендотоксемії відповідала тяжкій токсемії (56,57 ± 0,93 % до застосування ЗНТ; 55,48 ± 1,51 % – після застосування ЗНТ (p>0,05).

У дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії токсини у кров'яному руслі накопичувались переважно на вільноциркулюючій фракції, при цьому розміри їхніх часток становили 10-200 нм (цитолітична активність становила 56,58 ± 1,14 % до застосування ЗНТ; 56,92 ± 1,87 % після початку ЗНТ (p>0,05). Найбільша пошкоджуюча активність була притаманна вільноциркулюючим токсинам з розміром часток 10 – 200 нм.

Після застосування ЗНТ мало місце підвищення цитолітичної активності у порівнянні з такою до початку лікування, глобулін-асоційованих токсинів з 36,18 ± 1,12 % до 41,0 ± 1,57 % та зниження вільноциркулюючих токсинів з 49,29 ± 1,12 % до 45,03 ± 1,3 % з розміром молекул менше 10 нм (p<0,05).

Таким чином, у дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії застосування ЗНТ супроводжується достовірним збільшенням показника ЛІІ, зменшенням показників ЯІІ, ГІІ; підвищенням цитолітичної активності глобулін-асоційованих токсинів та зниженням вільноциркулюючих токсинів з розміром молекул менше 10 нм (p<0,05).

Порушення вмісту мікроелементів у крові та параметри ендотоксемії у дітей при ХНН V Д стадії. Графічне представлення результатів досліджень вмісту МЕ у дітей при ХНН V Д стадії зображене на рис. 2. Серед есенціальних МЕ у дітей при ХНН V Д стадії у порівнянні з умовно здоровими особами вміст цинку був достовірно зменшеним у 1,46 рази (p<0,05).

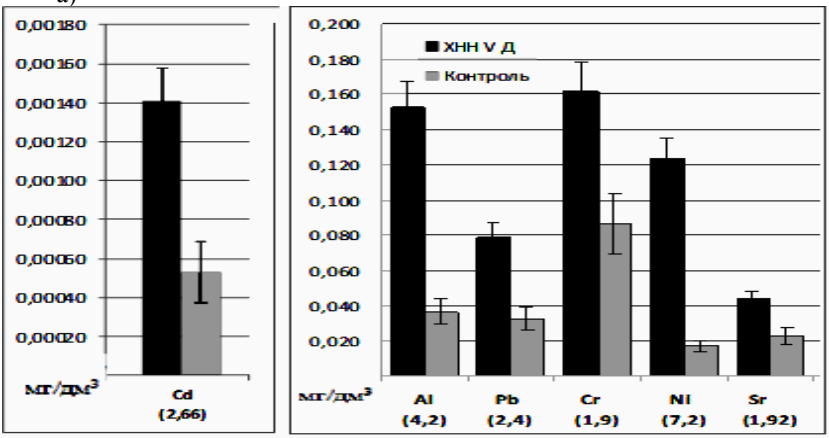
Серед неесенціальних МЕ достовірно збільшений у порівнянні з таким у контрольній групі був вміст алюмінію – у 4,22 рази, кадмію – у 2,66 рази, хрому – в 1,87 рази, стронцію – 1,92 рази, свинцю – у 2,44 рази, нікелю – у 7,19 рази; зменшений: миш'яку – у 9,45 рази, барію – 5,29 рази, рубідію – у 2,16 рази, цезію – у 1,24 рази (p<0,05).

Також у порівнянні з контрольними значеннями встановлено збільшення співвідношення Al/Se (у 5,2 рази), Al/Zn (у 4,3 рази), Pb/Zn (у 3 рази), Cd/Zn (у 6,0 рази) та зменшення As/Se (у 10,0 рази) (p<0,05).

Зміни концентрацій решти досліджуваних МЕ у крові дітей при ХНН V Д стадії були недостовірними (p>0,05) у порівнянні з такими у дітей контрольної групи.

У дітей при ХНН V Д стадії, як і у дорослих пацієнтів, середній вміст алюмінію, хрому, стронцію та кадмію був більшим за показники фізіологічної норми.

а)



б)

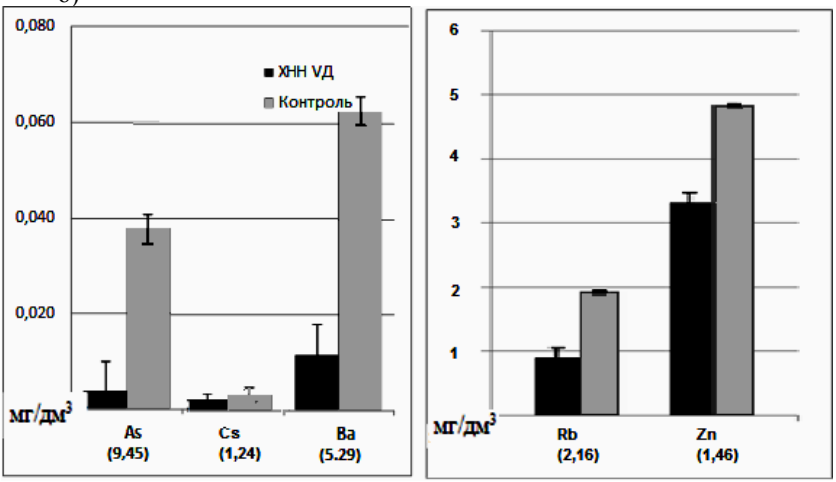


Рис. 2. МЕ, рівень яких достовірно (p<0,05) збільшений (а) та зменшений (б) у дітей при ХНН V Д стадії.

Примітка. У дужках – кратність змін вмісту МЕ у порівнянні з контрольними значеннями; рази.

Вміст цинку у крові дітей при ХНН V Д стадії виявився нижчим за показники фізіологічної норми (нормальний вміст цинку становить 4 мг/дм^3) [Скальний А.В., 2004].

У хворих дітей при ХНН V Д стадії після застосування ЗНТ спостерігалося достовірне збільшення показника ЛІІ з 3,16 ± 0,07 до 3,43 ± 0,08 та зменшення показників ЯІІ з 0,44 ± 0,01 до 0,37 ± 0,01 та ГІІ з 3,61 ± 0,08 до 3,03 ± 0,08. Показники ЛІІ та ЯІІ у хворих відповідали середній тяжкості ендотоксемії, а ГІІ – тяжкій токсемії (за лабораторною градацією).

Токсин-індукована цитолітична активність плазми за лабораторною градацією відповідала тяжкій токсемії (58,04 ± 1,8 % до застосування ЗНТ; 47,66 ± 2,11– після застосування ЗНТ ($p>0,05$).

У дітей при ХНН токсини у кров'яному руслі накопичувались переважно на вільноциркулюючій фракції, при цьому розміри їхніх часток були 10-200 нм (цитолітична активність становила 57,55 ± 3,07 % до застосування ЗНТ; 45,33 ± 2,69 % після початку ЗНТ). Найбільша пошкоджуюча активність була притаманна вільноциркулюючим токсинам з розміром часток 10 – 200 нм.

Слід зауважити, що достовірні відмінності цитолітичної активності до і після ЗНТ спостерігали у токсинів, що накопичуються на альбумінах з розміром молекул до 10 нм – зменшення з 46,88 ± 2,44 % до 35,2 ± 2,85 % та вільноциркулюючих токсинів з розміром часток 10-200 нм – зменшення з 57,55 ± 3,07 % до 45,33 ± 2,69 % ($p<0,05$).

Таким чином, у дітей при ХНН V Д стадії застосування ЗНТ супроводжується достовірним збільшенням показника ЛІІ, зменшенням показників ЯІІ, ГІІ; зниженням цитолітичної активності альбумін-асоційованих токсинів та зниженням вільноциркулюючих токсинів з розміром часток 10-200 нм ($p<0,05$).

Однією із можливих складових ендотоксикозу, що спостерігається у хворих при ХНН V Д стадії є порушення вмісту МЕ. Отримані результати щодо порушень вмісту МЕ подібні до даних інших дослідників, що відзначали підвищення рівня кадмію, хрому, свинцю [Tonelli M., 2009; Wallaeys B., 1986]. Також повідомлялось про те, що високий рівень алюмінію у крові при ХНН V Д стадії спостерігали як у хворих, яким проводили ГД, так і без такої [Thomson N.M., 1983; Marumo F., 1984].

Найбільше зростав вміст МЕ, яким притаманний аніонний шлях метаболізму, що можна пояснити їхньою фізіологічною елімінацією переважно нирками. Екскреція алюмінію нирками становить до 90 %, хрому – майже 95 %, кадмію та свинцю – 50-70 % [Priest N. D., 2004]. Переважно нирками виводяться також стронцій та нікель [Fadda G.Z.,1993]. Слід відзначити, що залежно від терміну перебування на ЗНТ, у крові пацієнтів збільшується вміст МЕ, для яких характерна ниркова елімінація (алюміній, хром), що підтверджує провідну роль нирок у накопиченні МЕ у пацієнтів при ХНН V Д стадії.

Проте деякі МЕ, яким притаманний катіонний шлях метаболізму (барій, цинк, мідь, марганець), виводяться не через нирки, а через травний канал. Отже, пригнічення елімінаційної здатності нирок не є безпосередньою причиною збільшення рівня цих МЕ у пацієнтів при ХНН V Д стадії. На нашу думку, фактором, що зумовлює збільшення вмісту МЕ у крові, є їхнє прискорене виведення з різних депо організму. Протягом життя МЕ, що надходять до організму людини з харчовими продуктами, питною водою та повітрям, накопичуються у кістковій тканині. Одним з патологічних станів, що супроводжує ХНН V Д стадії, є ренальна остеодистрофія, за якої відбувається масивний вихід МЕ у кров'яне русло. У дітей пул абсорбованих кістковою тканиною МЕ значно менший, ніж у дорослих, що, можливо, лежить в основі встановленої відмінності між рівнем МЕ у дорослих пацієнтів та дітей.

На наш погляд, зниження рівня есенціального МЕ – цинку, що спостерігається у хворих дітей, пов'язане з патологічними станами, що супроводжують уремію: незбалансованим харчуванням, дисфункцією кишечника, частими інфекційними захворюваннями.

Незважаючи на те, що селен переважно виводиться нирками, в крові хворих при уремії спостерігали незначне зниження його рівня. На нашу думку, це може бути пов'язане з тим, що селен є структурною одиницею одного з основних антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази. Вірогідна мобілізація селену для участі у протизапальних реакціях організму, що підтверджується результатами дослідження стану перекисного окиснення ліпідів у пацієнтів при ХНН V Д стадії [Richard M.J., 1991].

Іншим чинником, що впливає на рівень МЕ у хворих при ХНН, є селективні властивості методів ГД і ГДФ, які оцінювали під час наступного етапу дослідження.

Вплив інтермітуючої гемодіафільтрації (ГДФ) та гемодіалізу (ГД) на вміст мікроелементів у пацієнтів при ХНН V Д стадії. Вплив ГД на склад МЕ в крові у хворих при нирковій недостатності досліджували шляхом визначення їхнього вмісту на вході та виході з діалізаторів під час проведення процедури. Результати дослідження демонстрували, що застосування ГД супроводжувалось достовірним ($p<0,05$) збільшенням вмісту у крові дітей при ХНН V Д стадії алюмінію (на 130 %) і кадмію (на 65,1 %), а також достовірним зменшенням вмісту рубідію (на 11,0 %) та стронцію (на 20,3 %).

При визначенні впливу ГДФ на склад МЕ у крові хворих при ХНН V Д стадії встановлено, що застосування ГДФ супроводжувалося достовірним ($p<0,05$) зменшенням на виході з гемодіафільтрів вмісту цезію (на 14,5 %), миш'яку (на 51,5 %), барію (на 41,1 %). Таким чином, при застосуванні ГД селективно виводяться рубідій, стронцій, а при застосуванні ГДФ – миш'як, цезій, барій.

Опосередкований вплив ЗНТ на вміст МЕ у крові оцінювали шляхом порівняння вмісту МЕ у 41 дорослого пацієнта у міждіалізному періоді, яким проводили програмне лікування ГД та ГДФ.

Встановлено, що в групі пацієнтів, яким проводили програмну ГДФ, вміст міді був достовірно меншим (на 15,2%) у порівнянні з такими у пацієнтів, яким здійснювали ГД (p<0,05). Різниця вмісту решти есенціальних МЕ не була достовірною (рис. 3).

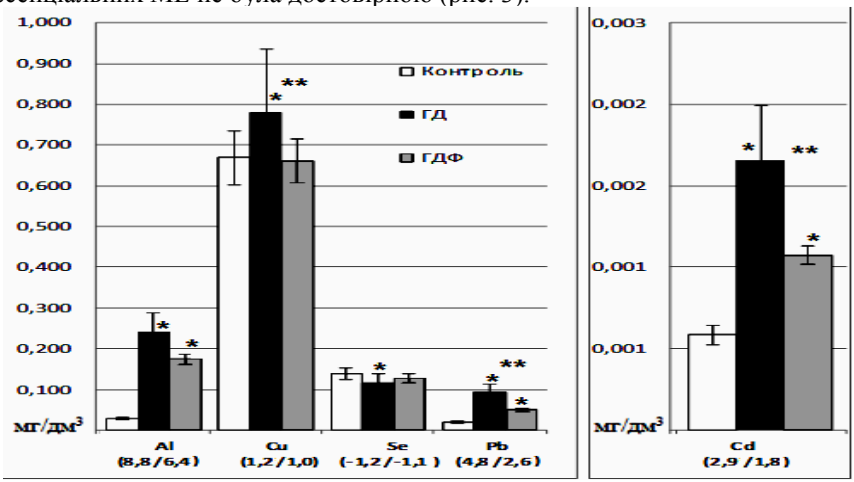


Рис. 3. Рівень МЕ, який вірогідно (p<0,05) відрізнявся у пацієнтів, яким проводили ГД та ГДФ та його порівняння з таким у здорових осіб.

Примітки:

1) у дужках – кратність змін вмісту МЕ у порівнянні із контрольними значеннями (ГД/ГДФ);

2) * – різниця вмісту МЕ вірогідна у порівнянні з такими у контрольній групі (донорами крові) (p<0,05);

3) ** – вірогідна різниця вмісту МЕ у групі пацієнтів, яким проводили ГД у порівнянні з такими у пацієнтів, яким здійснювали ГДФ (p<0,05).

Серед неесенціальних МЕ було встановлено, що в групі пацієнтів, яким проводили програмний ГД, відбувалось достовірне збільшення вмісту кадмію (на 35,4%) та свинцю (на 46,8 %) у порівнянні з таким у пацієнтів, яким здійснювали ГДФ (p<0,05). Також у групі пацієнтів, яким проводили програмний ГД, відзначали стійку тенденцію до збільшення вмісту алюмінію (на 27,7 %) у порівнянні з пацієнтами, які лікувались ГДФ (p>0,05).

При проведенні порівняння зі здоровими особами виявилось, що на фоні застосування ГД у пацієнтів при ХНН V Д стадії достовірно збільшується вміст алюмінію у 8,6 рази, кадмію – у 2,9 рази, свинцю – у 4,8 рази, міді – у 1,2 рази та зниження селену – у 1,2 рази ($p<0,05$). При застосуванні ГДФ у пацієнтів при ХНН V Д стадії, порівнюючи зі здоровими особами, відбувається достовірне збільшення вмісту алюмінію у 6,4 рази, кадмію у 1,8 рази, свинцю у 2,6 рази ($p<0,05$).

На основі аналізу одержаних результатів можна зробити припущення, що під час ГД має місце дифузія МЕ як з кров'яного русла в діалізат (рубідій, стронцій), так і з діалізату у кров'яне русло (алюміній, кадмій). В той же час при застосуванні ГДФ відбувається тільки перехід МЕ з кров'яного русла у діалізат. Показники вмісту МЕ у воді, що застосовувалась для проведення процедури ГД у дорослих пацієнтів і дітей, відповідала вимогам Європейської фармакопеї. У зв'язку з цим, на нашу думку, можливим джерелом надходження алюмінію та кадмію у кров'яне русло при проведенні ГД, є концентрат бікарбонату або кислот, з якого готується діалізний розчин. Таким чином, отримані результати обґрунтовують необхідність заміни програмного ГД на ГДФ за надмірного вмісту у крові алюмінію та кадмію у пацієнтів при ХНН V Д стадії.

Дослідження взаємозв'язку між порушенням вмісту МЕ та змінами клініко-лабораторних показників. Обґрунтування критеріїв корекції порушень вмісту МЕ у пацієнтів при ХНН V Д стадії. Результати дослідження засвідчують, що при збільшенні терміну лікування дітей з використанням програмної ЗНТ, підвищується вміст алюмінію та хрому в крові ($p<0,05$). Найбільшою мірою це спостерігається за тривалості ЗНТ від одного до трьох років. Так, за тривалості ЗНТ до 1 року вміст алюмінію в крові становив у середньому 0,0782 ± 0,042 мг/дм^3, хрому – 0,107 ± 0,020 мг/дм^3, цинку – 2,92 ± 0,27 мг/дм^3; через 1 – 3 роки рівень алюмінію становив у середньому 0,187 ± 0,036 мг/дм^3, хрому – 0,188 ± 0,0257 мг/дм^3, цинку – 3,58 ± 0,27 мг/дм^3; понад 3 роки – алюмінію 0,0986 ± 0,031 мг/дм^3, хрому – 0,193 ± 0,033 мг/дм^3, цинку – 3,70 ± 0,22 мг/дм^3. У динаміці у крові дітей при ХНН V Д стадії (у 9 пацієнтів протягом 325 діб спостереження) мало місце достовірне підвищення вмісту хрому ($p<0,05$).

У дітей при ХНН V Д стадії встановлено помірну (від $r = 0,3$ до $r = 0,5$ за критерієм Чедока) кореляцію: між зменшенням рівня гемоглобіну та високим рівнем алюмінію ($r = -0,39$); зменшенням вмісту білка та низьким рівнем хрому ($r = 0,44$); збільшенням кількості лейкоцитів та високим рівнем хрому ($r = 0,42$) і стронцію ($r = 0,40$). Значну (від $r = 0,5$ до $r = 0,7$ за критерієм Чедока) кореляцію відзначено: між збільшенням кількості лейкоцитів та високим рівнем миш'яку ($r = 0,59$); підвищенням активності альфа-амілази та високим рівнем кадмію ($r = 0,41$); зменшенням вмісту білка та високим рівнем барію ($r = -0,58$). Єдиним есенціальним МЕ, зменшення вмісту якого достовірно корелювало зі змінами клініко-

лабораторних показників, був цинк, низький рівень якого значимо корелював зі зниженням рівня гемоглобіну (r = 0,44) та зменшенням кількості еритроцитів (r = 0,51), а також збільшенням ШОЕ (r = 0,41).

За результатами кореляційного аналізу не виявлені статистично значимі зв'язки між рівнем МЕ та активністю АЛТ, АСТ, вмістом сечовини, креатиніну та ПТГ.

Таким чином, встановлено зв'язок між низьким рівнем цинку, високим рівнем алюмінію та пригніченням утворення гемоглобіну. Негативний вплив алюмінію на утворення гемоглобіну підтверджений у літературі, автори пояснюють це пригніченням засвоєння заліза (за рахунок конкурентної взаємодії) та активацією процесів перекисного окиснення в еритроцитах [Donnelly S.M., 1990; Jain S.K., 1995]. За дефіциту цинку, який бере участь у процесах кровотворення, можливе виникнення анемії, що спостерігається у пацієнтів при ХНН V Д стадії [T. Fukushima, 2009]. Крім того, цинк транспортується еритроцитами, отже, при зменшенні їхньої кількості, що відбувається у хворих при уремії, зменшується концентрація МЕ у крові [M.S. Ryu, 2008].

На фоні хронічного системного запалення, що супроводжує ХНН V Д стадії, відбувається перехід білка з кров'яного русла у міжклітинний простір. При зниженні онкотичного тиску загущується кров. Саме цим і пояснюється підвищення рівня барію через низький рівень білка крові. З іншого боку, хром у крові зв'язується з білками [Sun Y., 2000], що є причиною встановленого позитивного кореляційного зв'язку між вмістом хрому та рівнем загального білка.

За кількістю лейкоцитів оцінюють стан і ступінь відповіді детоксикаційних захисно-адаптогенних систем організму на дію несприятливого етіологічного чинника. Можна припустити, що встановлений нами зв'язок між кількістю лейкоцитів та вмістом хрому, миш'яку і стронцію свідчить про вираженість цієї відповіді на порушення вмісту МЕ.

Одним з шляхів визначення порогового показника вмісту МЕ у біологічних субстратах є застосування перцентильних шкал, що часто застосовують у наукових дослідженнях для визначення розміру груп ризику [Лимин Б.В., 2003; Матвеева Н.А., 2002; Скальная М.Г., 2004; Campbell C., 2010]. Європейська агенція з хімічних токсикантів (ECHA) з метою забезпечення помірної похибки для встановлення індикативних показників надходження токсикантів рекомендує оцінювати рівень 75 перцентилі [ECHA, 2015].

Першим етапом обґрунтування критеріїв корекції порушень вмісту МЕ є визначення показника 75-ї перцентилі. Перцентильний аналіз проводили щодо МЕ, рівень яких у дорослих пацієнтів і дітей при ХНН V Д стадії перевищував показники фізіологічної норми за даними (алюміній, хром, кадмій, стронцій) (табл.1).

Також було проведене визначення 75-ї перцентилі для співвідношень МЕ, показники яких були збільшені у дорослих пацієнтів і

дітей при ХНН V Д стадії: Al/Zn, Cd/Zn, Pb/Zn, Al/Se (табл. 2). Визначення показника 75-ї перцентилі проводили на основі досліджень вмісту МЕ у 41 дітей при ХНН V Д стадії.

Таблиця 1

Вміст МЕ у крові дітей при ХНН V Д стадії, що відповідає 75 перцентилі

МЕ	Показник 75-ї перцентилі, мг/дм^3	Кратність підвищення вмісту МЕ у порівнянні з середніми показниками контрольної групи; рази
Cr	0,228	2,63
Al	0,306	8,50
Sr	0,0469	2,07
Cd	0,0018	3,40

Таблиця 2

Співвідношення МЕ у крові дітей при ХНН V Д стадії, що відповідає 75-й перцентилі

Співвідно-шення МЕ	Показник 75-ї перцентилі, мг/дм^3	Кратність підвищення вмісту МЕ у порівнянні з середніми показниками контрольної групи; рази
Al/Zn	0,00374	9,60
Al/Se	0,150	17,7
Pb/Zn	0,0282	2,31
Cd/Zn	0,000498	2,08

На другому етапі роботи проведено аналіз змін клініко-лабораторних даних у дітей при ХНН V Д стадії окремо у групах з вмістом МЕ щодо показника 75-ї перцентилі (табл. 3-4). Були досліджені клініко-лабораторні дані, що достовірно корелювали з вмістом МЕ (кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст гемоглобіну, білка, активність альфа-амілази, показник ШОЕ). Результати дослідження показали, що у дітей при ХНН V Д стадії, у яких вміст хрому та стронцію перевищував поріг високого ризику (75-а перцентиль), спостерігали достовірне збільшення кількості лейкоцитів. При перевищенні показника 75-ї перцентилі вмісту кадмію достовірно зростала активність альфа-амілази, а при високому вмісті алюмінію та співвідношенні Al/Zn відбувалось достовірне зменшення рівня гемоглобіну ($p<0,05$).

При ХНН V Д стадії відбуваються зміни клініко-лабораторних показників при перевищенні вмісту стронцію – 0,047 мг/дм^3, хрому – 0,228 мг/дм^3, кадмію – 0,002 мг/дм^3, алюмінію – 0,306 мг/дм^3,

співвідношення алюмінію/цинку – понад 0,0037. Саме ці значення досліджених змін клініко-лабораторних показників вмісту МЕ, що перевищують 75-у перцентиль, слід вважати пороговими і рекомендувати використовувати як критерії для призначення коригувальної терапії порушення вмісту МЕ пацієнтам з ХНН V Д стадії.

Таблиця 3

Зміни клініко-лабораторних показників у дітей при ХНН V Д стадії при перевищенні вмісту МЕ показника 75-ї перцентилі

МЕ	Перцентилі	Гемоглобін, г/дм^3	Лейкоцити, х 10^9/дм^3	Альфа-амілаза, Од
Al	більше 75	68,6 ± 2,2*	4,9 ± 0,64	96 ± 21
	менше 75	80,2 ± 3,9	6,2 ± 4,3	122 ± 17
Cr	більше 75	74,2 ± 3,6	6,9 ± 0,52*	139 ± 37
	менше 75	78,8 ± 3,5	5,6 ± 0,4	108 ± 14
Sr	більше 75	80,6 ± 3,9	6,3 ± 0,4*	107 ± 16
	менше 75	68,1 ± 2,9	4,4 ± 0,5	109 ± 25
Cd	більше 75	79,3 ± 5,7	6,7 ± 1,1	153 ± 24*
	менше 75	75,3 ± 3,5	5,4 ±0,3	93 ± 15
	менше 75	74,4 ± 2,38	6,3 ± 1,08	127 ± 22

Примітка. * – різниця показників вірогідна у порівнянні з такими при вмісті МЕ менше 75-ї перцентилі ($p<0,05$)

Таблиця 4

Зміни клініко-лабораторних показників у дітей при ХНН V Д стадії при перевищенні співвідношенні МЕ показника 75-ї перцентилі

МЕ	Перцентилі	Гемоглобін, г/дм^3	Лейкоцити, х 10^9/дм^3	Альфа-амілаза, Од
Al/Zn	більше 75	69,5 ± 2,1*	4,9 ± 0,57	106 ± 21
	менше 75	78,8 ± 4,2	6,2 ± 0,5	105 ± 18
Al/Se	більше 75	77,2 ± 3,4	5,6 ± 0,4	97 ± 23
	менше 75	74,4 ± 5,77	5,8 ± 0,60	110 ± 17
Pb/Zn	більше 75	74,2 ± 3,4	5,7 ± 0,5	114 ± 18
	менше 75	80,3 ± 5,99	5,9 ± 0,48	107 ± 20
Cd/Zn	більше 75	77,4 ± 4,1	5,5 ± 0,3	104 ± 17
	менше 75	74,4 ± 2,38	6,3 ± 1,08	127 ± 22

Примітка. * – різниця показників вірогідна у порівнянні з такими при вмісті МЕ менше 75-ї перцентилі ($p<0,05$)

Таким чином, при виконанні роботи встановлено: застосування діалізних технологій лікування (ГД, ГДФ) у пацієнтів при ХНН V Д впливає на вміст у крові неесенціальних мікроелементів та на показники ендотоксемії. В свою чергу, підвищення вмісту алюмінію, кадмію, хрому та стронцію у крові, що відбувається при даному захворюванні, як у дітей, так і дорослих супроводжується змінами клініко-лабораторних показників та вимагає адекватних дій з боку спеціалістів лікувально-профілактичних закладів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної наукової задачі – встановлення впливу діалізних технологій на характер порушень мікроелементного складу крові та параметри ендотоксемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

1. Перебіг хронічної ХНН V Д стадії у дорослих пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами супроводжується достовірним збільшенням у крові вмісту алюмінію (у 7,53 рази), кадмію (у 2,34 рази), хрому (у 2,62 рази), стронцію (у 1,49 рази), свинцю (у 3,6 рази), берилію (у 5,23 рази), барію (у 6,92 рази), та зменшенням вмісту нікелю (у 3,20 рази), миш'яку (у 3,49 рази), рубідію (у 2,16 рази) ($p<0,05$). Серед есенціальних МЕ спостерігається збільшення вмісту цинку (в 1,18 рази), марганцю (у 3,36 рази) та зменшення рівню селену (в 1,15 рази).

2. У дітей при ХНН V Д стадії у порівнянні з здоровими особами виявлене достовірне збільшення вмісту в крові алюмінію (у 4,22 рази), кадмію (у 2,66 рази), хрому (у 1,87 рази), стронцію (у 1,92 рази), свинцю (у 2,44 рази), нікелю (у 7,19 рази) та зменшення вмісту миш'яку (у 9,45 рази), барію (у 5,29 рази), рубідію (у 2,16 рази), цезію (у 1,24 рази) ($p<0,05$). Серед есенціальних МЕ спостерігалось зменшення вмісту цинку (в 1,5 рази), рівень якого був нижче за показники фізіологічної норми.

У дорослих і дітей при ХНН V Д стадії вміст алюмінію, кадмію, хрому і стронцію був більшим за показники фізіологічної норми.

3. Проведення процедури ГД у дітей при ХНН V Д стадії призводить до достовірного збільшення в крові вмісту алюмінію (на 130 %) і кадмію (на 65,1 %), зменшення вмісту рубідію (на 11,0 %), стронцію (на 20,3 %) на виході з гемодіалізаторів ($p<0,05$). Проведення процедури ГДФ призводить до достовірного зниження рівня в крові цезію (на 14,5 %), миш'яку (на 51,5 %), барію (на 41,1 %) на виході з гемодіафільтрів ($p<0,05$).

У міждіалізному періоді у дорослих пацієнтів при ХНН V Д стадії, яким здійснювали ГД, вміст кадмію у крові був на 35,4 %, і свинцю – на 46,8 % більшим, ніж у пацієнтів, яким проводили ГДФ ($p<0,05$).

4. Перебіг хронічної ХНН V Д стадії у дорослих і дітей супроводжується накопиченням у кров'яному руслі вільноциркулюючих ендотоксинів з розміром часток 10-200 нм, які за показниками

розрахункових індексів токсичності зумовлюють виникнення ендотоксемії середньої тяжкості; а за показниками токсиніндукованої цитолітичної активності плазми – тяжкої ендотоксемії.

5. Встановлено кореляційний зв'язок: між зменшенням рівня гемоглобіну та високим рівнем алюмінію (r = -0,39); зменшенням вмісту білка та низьким рівнем хрому (r = 0,44); підвищенням активності альфа-амілази та високим рівнем кадмію (r = 0,41); збільшенням кількості лейкоцитів та високим рівнем хрому (r = 0,42) і стронцію (r = 0,40); збільшенням кількості лейкоцитів та високим рівнем миш'яку (r = 0,59), зменшенням вмісту білка та високим рівнем барію (r = -0,58). Єдиним есенціальним МЕ, зменшення вмісту якого достовірно корелювало зі змінами клініко-лабораторних показників, був цинк, низький рівень якого значимо корелював зі зниженням рівня гемоглобіну (r = 0,44) та зменшенням кількості еритроцитів (r = 0,51), а також збільшенням ШОЕ (r = 0,41).

6. Критеріями призначення коригувальної терапії при ХНН V Д стадії є перевищення вмісту в крові алюмінію – 0,306 мг/дм^3, хрому – 0,228 мг/дм^3, кадмію – 0,002 мг/дм^3, стронцію – 0,047 мг/дм^3; співвідношення алюмінію/цинку – понад 0,0037.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Спеціалістам-нефрологам та токсикологам рекомендується проводити корекцію вмісту мікроелементів у пацієнтів при ХНН V Д стадії за умов перевищення вмісту у цільній крові порогових концентрацій (стронцію – 0,047 мг/дм^3, хрому – 0,228 мг/дм^3, кадмію – 0,002 мг/дм^3, алюмінію – 0,306 мг/дм^3 та співвідношення алюмінію/цинку – понад 0,0037).

2. У пацієнтів, яким здійснюють програмний гемодіаліз, за надмірного вмісту у крові алюмінію і кадмію рекомендується застосовувати гемодіафільтрацію.

3. Екстракорпоральним методом вибору для забезпечення елімінації із кров'яного русла рубідію, стронцію є гемодіаліз, а цезію, миш'яку, барію – гемодіафільтрація.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

– в наукових періодичних фахових виданнях України

1. Порушення обміну есенційних мікроелементів у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок V Д стадії, які перебувають на замісній нирковій терапії / [О. О. Макаров, Б. С. Шейман, М. Г. Проданчук, М. В. Кулизький, Є. О. Писарев, Д. В. Перетятко, В. О. Вихор] // Пробл. харчування. – 2012. – № 3–4. – С. 40–44.

Дисертантом проведено хіміко-аналітичні дослідження, їхню статистичну обробку, а також узагальнення результатів, підготовлено матеріал для публікації.

2. Зміни рівнів неесенційних мікроелементів у цільній крові дорослих пацієнтів із ХХН V Д ст., які лікуються гемодіалізом / [О. О. Макаров, Б. С. Шейман, М .В. Кулизький, Є. О. Писарев, Д. В. Перетятко, В. О. Вихор, М. Г. Проданчук] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2013. – № 2 (38). – С. 46–50.

Здобувачем проведено дослідження вмісту МЕ, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовлено матеріал для публікації.

3. Вплив діалізних технологій лікування на мікроелементний склад цільної крові у пацієнтів із ХХН V Д ст. / [М. Г. Проданчук, О. О. Макаров, Б. С. Шейман, О. Г. Васильєва, О. О. Урін, М. В. Кулизький] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2013. – № 3 (39). – Додаток 1. – С. 112–117.

Дисертантом проведено хіміко-аналітичні дослідження, їхню статистичну обробку, а також узагальнення результатів, підготовлено матеріал для публікації.

4. Динаміка вмісту мікроелементів у цільній крові дітей із хронічною хворобою нирок V Д стадії / [М. Г. Проданчук, О. О. Макаров, Б. С. Шейман, О. Г. Васильєва, Г. Б. Боднар] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. № 4 (40). – С. 33–38.

Здобувачем проведено дослідження вмісту МЕ, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовлено матеріал для публікації.

5. Макаров О. О. Клініко-лабораторні зміни у дітей з ХХН V Д стадії при порушенні балансу мікроелементів / О. О. Макаров // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015. – №. 1–2 (68–69). – С. 77–82.

– у наукових періодичних виданнях інших держав та виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз

6. Disturbances of trace element metabolism in ESRD patients receiving hemodialysis and hemodiafiltration / [M. Prodanchuk, O. Makarov, E. Pisarev, B. Sheiman, M. Kulyzkiy] // Central Eur. J. Urology. – 2013. – Vol. 66 (4). – P. 472–476.

Дисертантом проведено дослідження вмісту МЕ, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовлено матеріал для публікації.

– в інших наукових виданнях

7. Макаров А. А. Микроэлементный состав крови у детей с почечной недостаточностью и селективные детоксикационные свойства метода гемодиализа / А. А. Макаров, Б. С. Шейман, Е. Г. Васильева //

Сучасні проблеми токсикології – 2011. – № 5 (55) (Матеріали III з'їзду токсикологів України. – Київ, 2011). – С. 192–193.

8. Макаров А. А. Элементный состав крови детей с хронической почечной недостаточностью находящихся на программном лечении с использованием диализных технологий / [А. А. Макаров, Б. С. Шейман, Н. Г. Проданчук, Е. Г. Васильева] // Сборник тезисов II конгресса нефрологов новых независимых государств. – Алматы, Казахстан, 2012. – С. 179–180.

9. Проданчук М. Г. Мікроелементний баланс та стан детоксикаційних систем організму у хворих з хронічною нирковою недостатністю / [М. Г. Проданчук, О. О. Макаров, Є. О. Пісарєв, Б. С. Шейман] // Микроэлементы в медицине, ветеринарии, питании: перспективы сотрудничества и развития: материалы симпозиума. – Одеса, 2014. – С. 214–216.

АНОТАЦІЯ

Макаров О.О. Порушення мікроелементного складу крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та ендотоксикозом на фоні застосування діалізних технологій лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія. – Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». – Київ, 2016.

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у встановленні впливу діалізних технологій на характер порушень мікроелементного складу крові та параметри ендотоксемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю V Д стадії.

Доведено, що перебіг хронічної ниркової недостатності V Д стадії у дорослих і у дітей супроводжується підвищенням вмісту алюмінію, хрому, кадмію, стронцію, концентрації яких перевищують показники фізіологічної норми, а також проявляється вираженими ознаками тяжкої ендотоксемії, що зумовлено переважним накопиченням у кров'яному руслі вільноциркулюючих ендотоксинів з розміром часток 10-200 нм.

Показано, що застосування гемодіалізу призводить до елімінації з крові рубідію, стронцію та збільшення вмісту алюмінію і кадмію, а гемодіафільтрація – до видалення барію, цезію, миш'яку. Критерієм призначення коригувальної терапії через порушення вмісту мікроелементів при хронічній нирковій недостатності V Д стадії є перевищення вмісту у цільній крові стронцію – 0,047 мг/дм^3, хрому – 0,228 мг/дм^3, кадмію – 0,002 мг/дм^3, алюмінію – 0,306 мг/дм^3 та співвідношення алюмінію/цинку – понад 0,0037. Саме за таких концентрацій мікроелементів розвиваються неспецифічні клінічні прояви інтоксикації, спричиняючи погіршення перебігу захворювання.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, мікроелементи, гемодіаліз, гемодіафільтрація, замісна ниркова терапія, ендотоксемія.

АННОТАЦИЯ

Макаров А.А. Нарушение микроэлементного состава крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью и эндотоксикозом на фоне применение диализных технологий лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – токсикология. – Государственное предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины». – Киев, 2016.

В диссертационной работе приведены решения актуальной научной задачи, которая заключается в установлении влияния диализных технологий на характер нарушений микроэлементного состава крови и параметры эндотоксемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью V Д стадии.

Доказано, что течение хронической почечной недостаточности V Д стадии у взрослых и у детей сопровождается повышением содержания алюминия, хрома, кадмия, стронция, концентрации которых превышали значение физиологической нормы, а также сопровождается выраженными признаками тяжелой эндотоксемии, что обусловлено преимущественным накоплением в кровяном русле свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм.

Показано, что применение гемодиализа приводит к элиминации из крови рубидия и стронция, а гемодиафильтрации – к удалению бария, цезия, мышьяка. Критерием назначения корригирующей терапии по поводу нарушения содержания микроэлементов при хронической почечной недостаточностью V Д стадии является превышение содержания в цельной крови стронция – 0,047 мг/дм^3, хрома – 0,228 мг/дм^3, кадмия – 0,002 мг/дм^3, алюминия – 0,306 мг/дм^3 и соотношение алюминия/цинка – более 0,0037. Именно при таких концентрациях микроэлементов развиваются неспецифические клинические проявления интоксикации, вызывая ухудшение течения заболевания.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, микроэлементы, гемодиализ, гемодиафильтрация, заместительная почечная терапия, эндотоксемия.

ANNOTATION

Makarov O. O. Disturbances of blood trace element content in patients with chronic renal failure and endotoxicosis during treatment using dialysis technologies. – Manuscript.

The dissertation for candidat's degree of medical sciences, specialty 14.03.06 – toxicology. – SE «Academician L.I. Medved's Research Centre for Preventive toxicology, food and chemical safety, Ministry of Health of Ukraine» – Kyiv, 2016

The dissertation is devoted to the determination of influence of dialysis technologies on character of trace elements disorders and the endotoxemia parameters in chronic kidney disease V D stage patients.

In chronic kidney disease V D stage patients different factors affect whole blood and serum concentrations of trace elements like increased oral intake, failure of renal excretion, degree of renal failure and metabolic alterations associated with renal failure.

We found that the chronic kidney disease V D in children and adult patients is accompanied by significant changes of trace elements level in blood.

In adults with chronic kidney disease V D the blood level of aluminum, cadmium, chromium, strontium, barium, beryllium, lead, manganese, zinc were increased; selenium – decreased in comparison with control. In children with chronic kidney disease V D the blood levels of aluminum, cadmium, chromium, strontium, nickel, lead were increased; zinc, arsenic, barium, rubidium, cesium – were decreased in comparison with control. In both adults and children with chronic kidney disease V D aluminum, cadmium, chromium, strontium were increased and exceed normal physiological values. Besides, we determined that the disease is accompanied by a signs of severe endotoxemia, that due to the preferential accumulation of free circulated endotoxins with particle size of 10-200 nm in the bloodstream.

The using of hemodialysis is accompanied by elimination from the bloodstream of rubidium, strontium and accumulation of aluminum and cadmium. The using of hemodiafiltration leads to decreasing of cesium, arsenic and barium levels. So, there were concluded that using of hemodiafiltration is more preferable in chronic kidney disease V D patients with high aluminum and cadmium levels.

Based on the findings of correlations between the whole bloods trace element content and clinical and laboratory parameters it was substantiated correction criteria of trace element content disorders.

In patients exceed 75 percentile of concentration of aluminum the hemoglobin level decreasing; cadmium – alpha amylase activity increasing; chromium, strontium – leukocytes quantity increasing was observed. So, clinical-laboratory changes took places in chronic kidney disease V D patients with elevated blood level of aluminum – 0,306 mg/dm^3, cadmium – 0,002 mg/dm^3, chromium – 0,228 mg/dm^3, strontium – 0,047 mg/dm^3 and aluminum / zinc ratio – higher than 0,0037. These measures should be used as threshold trace elements doses for correction therapy administration in chronic kidney disease V D patients.

Key words: chronic kidney disease, trace elements, hemodialysis, hemodiafiltration, renal replacement therapy, endotoxemia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
ГД – гемодіаліз
ГДФ – гемодіафільтрація
ГІІ – гематологічний індекс інтоксикації
ЗНТ – замісна ниркова терапія
ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
МЕ – мікроелемент
ПТГ – паратиреотропний гормон
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ЯІІ – ядерний індекс інтоксикації

Підписано до друку 25.01.2016 р. Формат 60×84/16. Обсяг 0,9 авт. арк. Зам. №3. Наклад 100.

Друкарня НМУ, Київ – 57, проспект Перемоги, 34