

УДК 616.24-073.75-078

**ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ЯК ОДИН  
ІЗ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ  
РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ  
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ**

**В. І. Зозуляк**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Матейка, 53; тел. +380 (3422) 2-53-62*

*У 173 хворих на туберкульоз досліджено обмін мікроелементів (Cu, Cr, Fe, Mg, Co, Cd, Li, K, Na), їх добові баланси, а також активність в крові металоферментів: церулоплазміну, каталази, карбоангідрази, насиченості трансферину залізом і хромом. Крім того, досліджена в плазмі крові активність вільнорадикальних реакцій (хемілюмінесценція). Встановлено, що у хворих розвивається ендogenousний дефіцит мікроелементів і збільшення інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Описано патогенез синдрому дизмікроелементозу, його діагностику та клініку, лікування та профілактику.*

***Ключові слова:** дизмікроелементоз, туберкульоз, запальний процес, мінеральний обмін.*

Епідемія туберкульозу в Україні щороку забирає 9-10 тисяч жертв. Ці людські втрати завдають країні значних економічних, моральних та соціальних збитків, а також підтримують безперервність інфекційного процесу серед населення.

Туберкульоз призводить до порушення обміну всіх видів речовин в організмі хворої людини, у тому числі вітамінного і мінерального. В сучасних умовах широко використовується в комплексному лікуванні туберкульозу корекція порушеного білкового, вуглеводного та вітамінного обмінів. Порушення мінерального обміну і, зокрема, мікроелементного при туберкульозі ще не знайшло глибокого і всебічного вивчення. Справа у тому, що дослідники мало вивчали, або не оцінювали зміни обміну есенціальних мікроелементів, у залежності від їх участі в окремих ланках патогенезу, не враховували особливості їх добових балансів у хворих та мало звертали увагу на пошук нових патогенетичних середників лікування мікроелементного походження з метою підвищення ефективності хіміотерапії.

Враховуючи сучасний рівень знань про біологічну роль есенціальних мікроелементів, їх взаємозв'язок в гомеостазі організму з ферментними системами, вітамінами, функцією залоз ендокринної системи, перебігом вільно радикальних реакцій, є всі підстави стверджувати, що за

допомогою мікроелементів (залізо, цинк, кобальт, мідь, марганець, хром) можна підвищувати імунні захисні сили організму при туберкульозі. Таке твердження базується на достовірно встановлених фактах про роль та значення мікроелементів у гемоглобіноутворенні та еритроцитоутворенні, активуванні оксидаз та антиоксидантних ферментів, синтезі білка та нуклеїнових кислот (1;2).

Метою даного дослідження було вивчення особливостей обміну мікроелементів та залежних від них металоферментів у хворих на туберкульоз легень та патогенетична корекція виявлених порушень з метою підвищення ефективності лікування та профілактики.

Матеріали та методи. Обстежили 173 хворих на різні форми туберкульозу легень за допомогою лабораторних, бронхологічних, бактеріоскопічних, бактеріологічних, рентгенологічних, біохімічних і клінічних методів. Крім того, визначили в динаміці обмін есенціальних мікроелементів і залежних від них металоферментів і металопротеїдів, а також інтенсивність перебігу вільнорадикальних реакцій (процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та біохімічні показники печінки. Всі показники порівнювали з даними групи контролю. На завершення дослідження проведено корекцію обміну мікроелементів та залежних від них металоферментів і металопротеїдів. З метою поліпшення окисно-відновних процесів, стимуляції імунної системи, еритропоезу, детоксикації, а також ліквідації гіпомікроелементозу застосовано запропонований нами спосіб (В. І. Зозуляк) патогенетичної терапії туберкульозу легень за допомогою розчинів препаратів мікроелементів (міді і кобальту)(3;4). Статистичну обробку даних проводили за методом поєднаних пар з вирахуванням середньої різниці показників у здорових осіб та хворих з використанням критеріїв Стьюдента.

Результати та обговорення. На підставі аналізу власних досліджень та даних літератури нами розроблена класифікація порушень мікроелементного обміну при туберкульозі легень (табл.1).

#### I. Погіршення надходження есенціальних біометалів з їжею

1.1. Недостатня кількість тваринних та рослинних продуктів, багатих на есенціальні мікроелементи;

1.2. Надходження в організм з їжею металів-антагоністів до есенціальних техногенного, радіаційного, сільськогосподарського забруднення.

#### II. Погіршення всмоктування біометалів у травному каналі

2.1. Пригнічення всмоктування біометалів у ентероцитах кишечника за інтоксикації специфічного процесу;

2.2. Порушення всмоктування біометалів у разі супутніх захворювань травного каналу: атрофічний гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, коліти.

III. Збільшення потреби у біометалах через участь їх у обмінних та адаптоційно-приспосувальних процесах при деструктивному туберкульозі легень

3.1. Втрата біометалів у разі розпаду легеневої тканини та легневих кровотеч;

3.2. Підвищення потреби в біометалах для побудови металоферментів та концентрації їх у крові для виконання антиоксидантних, гемопоетичних і імунних функцій тощо.

IV. Порушення транспорту біометалів та синтезу комплексів метал-тіонеїн у печінці

4.1. Пригнічення синтезу комплексів метал-тіонеїн у разі туберкульозної інтоксикації та тривалого застосування антимікобактеріальних препаратів;

4.2. Порушення транспорту біометалів у крові через підвищення вмісту недоокислених продуктів та токсинів при туберкульозі.

V. Підвищення екскреції біометалів при деструктивному туберкульозі легень

5.1. Значне виведення біометалів з сечею та калом, негативні добові баланси есенціальних мікроелементів при туберкульозі;

5.2. Порушення реабсорбції біометалів у ниркових канальцях під час тубінтоксикації та захворювань нирок (пієлонефрит, амілоїдоз, нирково-кам'яна хвороба, туберкульоз).

VI. Розвиток дизмікроелементозу

6.1. У разі порушення обміну мікроелементів у хворих на деструктивний туберкульоз легень;

6.2. У разі ускладнень туберкульозу: легеневі кровотечі, амілоїдоз нирок, печінки, легеневе серце, цироз легень.

Періоди: А. Латентний  
Б. Клінічних виявів

Стадії: а) Компенсації  
б) Субкомпенсації  
в) Декомпенсації

Як видно з таблиці 1 в класифікації порушення мікроелементного обміну враховано недостатнє поступлення біометалів з їжею, погане їх засвоєння в шлунково-кишковому тракті, збільшення їх потреби в хворому організмі, підсилене їх виведення назовні, пригнічення синтезу в печінці комплексів метал-тіонеїн, порушення транспорту біометалів в крові через підвищення вмісту недоокислених продуктів. Крім того, виділено синдром дизмікроелементозу описано його періоди та стадії. Класифікація дозволяє визначити стан обміну біометалів в організмі хворого на туберкульоз та сприяти усуненню цього стану.

Встановлено, що специфічний процес у організмі хворого зумовлює значне порушення обміну есенціальних мікроелементів та залежних від них металоферментів. Так, у хворих до лікування виявлено статис-

тично вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) концентрації в крові міді, хрому, марганцю, заліза, цинку, кобальту, кадмію, літію, калію (рис. 1). Після лікування антибактеріальними препаратами із застосуванням патогенетичної терапії мікроелементними препаратами помічено вірогідну ( $p < 0,01$ ) нормалізацію показників досліджуваних елементів.

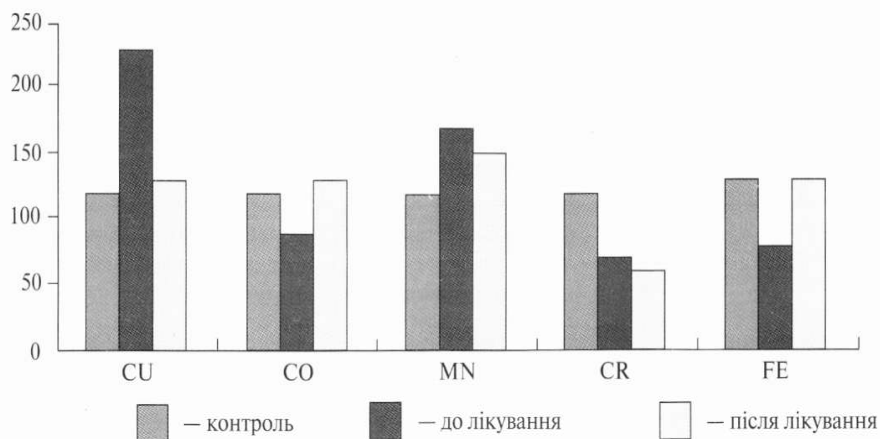


Рис.1. Динаміка вмісту мікроелементів у крові хворих під час корекції лікування біометалами, %

Також було встановлено статистично вірогідне ( $p < 0,01$ ) підвищення активності церулоплазміну, каталази, карбоангідрази та насичення трансферину залізом (рис.2). Після лікування в крові цих хворих активність досліджуваних елементів знижувалася і наближалася до норми.

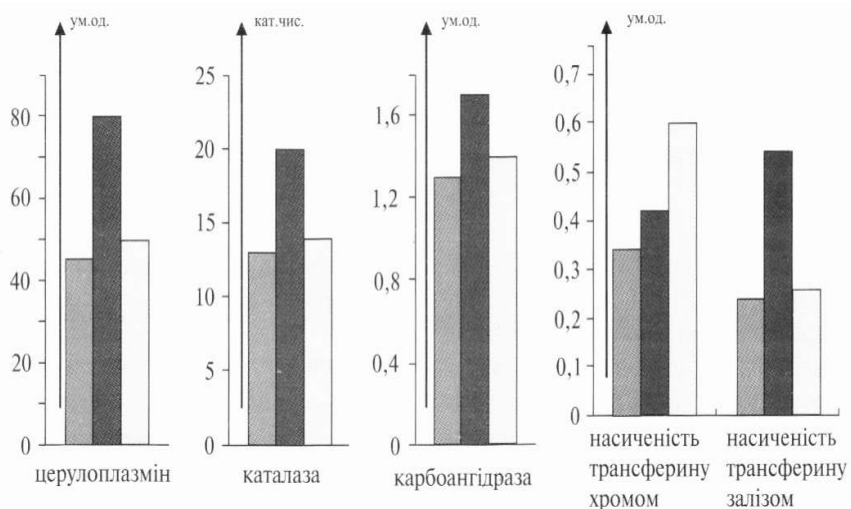


Рис.2. Динаміка активності металоферментів у хворих під час корекції біометалами

У процесі обстеження хворих встановлено вірогідні негативні добові баланси мікроелементів: міді, заліза, хрому, цинку, кобальту, літію (табл.2). У здорових людей (контроль) добові баланси вказаних мікроелементів позитивні. Найвиразніший негативний добовий баланс встановлено у мікроелементів міді, кобальту, цинку, хрому, марганцю. Менш виразний констатовано у мікроелементів заліза та літію. У кадмію встановлено позитивний баланс.

Виявлено, що інтенсивність вільнорадикального окислення в плазмі крові хворих зростає. Статистично вірогідно зростають світлосума світіння, амплітуда швидкого та повільного спалаху. Такі зміни показників хемілюмінесценції найвиразніші у хворих з поширеними специфічними змінами в легенях та інтенсивним бактеріовиділенням. Аналіз змін вільнорадикальних реакцій свідчить про значну активність у хворих перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Водночас помічено й виразне пригнічення активності антиоксидантної системи крові (АОС).

Таблиця 2. Баланс Cu, Fe, Cr, Mg, Zn, Li, Cd, Co в організмі здорових і хворих на деструктивний туберкульоз легень, мг/добу

Елемент/ група	Надходження з їжею	Виділення з сечею	Виділення з калом	Загальна кількість	Баланс	Відсоток утримання
Cu						
здорові	1,538±0,192	0,024±0,003	1,011±0,139	1,042±0,137	+0,503±0,066	+32,9±2,4
хворі	1,659±0,107	0,091±0,009	1,907±0,142	1,907±0,142	-0,340±0,053	-20,0±2,9
Fe						
здорові	47,6±3,6	0,277±0,023	32,9±3,6	33,9±3,6	+14,4±0,7	+31,6±3,4
хворі	45,2±2,2	0,545±0,058	45,3±2,4	45,8±2,4	-0,6±1,6	-1,6±3,4
Cr						
здорові	143,0±5,4	17,5±1,4	103,6±5,7	121,1±5,4	+21,9±2,4	+15,4±1,6
хворі	145,0±7,9	34,3±3,8	117,5±11,0	151,8±9,0	-6,4±12,2	-6,1±7,3
Mg						
здорові	3,958±0,191	0,100±0,007	3,505±0,198	3,604±0,199	+0,353±0,038	+9,15±1,14
хворі	4,257±0,145	0,125±0,013	4,358±0,161	4,478±0,162	-0,222±0,038	-5,17±0,80
Zn						
здорові	11,71±0,73	0,38±0,06	9,96±0,66	10,34±0,68	+1,37±0,19	+11,7±1,5
хворі	11,98±0,45	0,85±0,12	14,71±0,58	15,56±0,58	-3,58±0,62	-31,1±5,9
Li						
здорові	1,95±0,25	1,60±0,26	0,10±0,02	1,70±0,26	+0,25±0,05	+15,5±3,7
хворі	2,13±0,21	2,76±0,23	0,14±0,02	2,90±0,25	-0,77±0,09	-38,9±6,9
Cd						
здорові	190,0±18,0	127,0±12,0	23,0±2,0	150,0±12,0	+39,9±10,1	+18,1±4,3
хворі	196,0±16,0	137,0±11,0	28,0±3,0	165,0±11,0	+31,1±12,1	+13,8±4,9
Co						
здорові	225,21±5,36	5,66±0,28	79,94±1,77	85,60±1,76	+140,28±6,77	+61,97±1,6
хворі	211,76±5,48	12,7±1,64	204,07±5,07	216,77±5,76	-4,56±1,09	-2,35±0,49

У разі застосування патогенетичної терапії мікроелементними препаратами на тлі базової антибактеріальної терапії значно зросла ефективність лікування. Так, збільшувався показник абацилювання мокротиння до 100% порівняно з контролем (93,7%), підвищувався показник загоювання каверн (91,6%), тоді як у контролі він дорівнював 76,0%. Різниця показників загоєння каверн статистично вірогідна ( $p < 0,01$ ). У досліджуваній групі хворих значно скорочувався термін стаціонарного лікування.

Біомеханізм патогенетичної дії мікроелементів при деструктивному туберкульозі легень показано на рис.3. Участь мікроелементів у складних біохімічних процесах обміну речовин, регулюванні еритропоезу, мієлопоезу, підвищення імунологічної реактивності процесів значно прискорюють розсмоктування специфічних інфільтратів, а також сприяють зростанню відсотка випадків загоєння каверн.

У хворих на туберкульоз розвивається одне з тяжких ускладнень – синдром гіпомікроелементозу есенціальних мікроелементів.

Синдром гіпомікроелементозу – це ендogenousний дефіцит в організмі есенціальних мікроелементів, який розвивається внаслідок специфічного процесу і призводить до погіршення перебігу хвороби, зниження ефективності її лікування, високої інвалідизації та несприятливого прогнозу.

У здоровому організмі відбувається окисне окислення ліпідів, яке закінчується утворенням води і вуглекислоти (цикл Кребса). При туберкульозі внаслідок тубінтоксикації переважає перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), кінцевими продуктами якого є недоокиснені речовини, супероксид іонів. Недоокиснені продукти блокують клітинні мембрани, зумовлюють інтоксикацію. Організм для окиснення супероксид іонів та виведення їх з організму синтезує природні антиоксиданти – білки гострої фази: церулоплазмін, каталазу, карбоангідразу, трансферин, основною складовою частиною яких є есенціальні мікроелементи (мідь, кобальт, залізо, цинк, марганець, хром). З часом депо мікроелементів через підвищений метаболізм їх вичерпується, а в організмі розвивається стан дизмікроелементозу.

Основними клініко-біохімічними ознаками синдрому дизмікроелементозу є: негативний добовий баланс мікроелемента, зміна концентрації мікроелемента в крові, підвищення екскреції мікроелемента з сечею та випороженнями, підвищена активність у крові церулоплазміну, каталази, карбоангідрази, низький показник гемоглобіну в крові, анемія, загострення туберкульозного процесу на тлі повноцінної хіміотерапії, наявність клінічних симптомів інтоксикації у разі тривалого лікування, низька ефективність лікування туберкульозу, бактеріовиділення, зникнення зазначених симптомів у разі застосування препаратів з мікроелементами.

Для лікування і запобігання синдрому дизмікроелементозу на нашій кафедрі розроблено патогенетичну терапію туберкульозу мікроелементними препаратами. Для створення депо мікроелементів у організмі та задоволення підвищеної потреби в них при туберкульозі хворим призначають по 5 мг/добу всередину 0,16% розчину міді сульфату та по 0,15 мг/добу 0,016% розчину кобальту хлориду протягом 6 тиж.

Після курсу лікування повторно призначають мікроелементні препарати залежно від перебігу основної хвороби, ефективності цього лікування та концентрації в крові металоферментів і мікроелементів.



Рис.3. Схема патогенетичної дії есенціальних мікроелементів під час лікування деструктивного туберкульозу легень

**Висновки.** Таким чином, специфічний туберкульозний процес у легенях призводить до порушення обміну есенціальних мікроелементів та залежних від них металоферментів, що зумовлює цілий комплекс негативних змін в організмі хворого. В основі цих змін лежить розвиток синдрому дизмікроелементозу, який є ускладненням туберкульозу і спричиняє загострення специфічного процесу, його хронізацію та значне зниження ефективності лікування.

Синдром дизмікроелементозу при туберкульозі розвивається стадійно, має свій патогенез, клініко-біохімічні вияви і без його корекції

призводить як до подальшого зниження імунологічної реактивності організму, так і до фатальних наслідків.

Метод патогенетичної терапії хворих мікроелементними препаратами міді сульфату та кобальту хлориду й комплексів вітамінно-мікроелементних препаратів на тлі повноцінної антибактеріальної хіміотерапії ліквідує симптомокомплекс синдрому дизмікроелементозу, значно підвищує ефективність лікування та скорочує його терміни.

### *Література*

1. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А.Бабенко // Микроэлементозы в СССР. – 1991.– Вып.32. – С. 76-81.
2. Гайдукова С.М. Залізодефіцитна анемія. Етіологія, патогенез, діагностика, лікування / С.М.Гайдукова, С.В.Видиборець, І.В.Колесник. – К., 2001. – С.131.
3. Зозуляк В.І. Гіпомікроелементоз при деструктивному туберкульозі легень / В.І.Зозуляк. – Коломия: Вік,1995. – С. 221.
4. Зозуляк В.І. Діагностика дизмікроелементозу при туберкульозі: Збірник матеріалів конференції “Актуальні питання контролю за особливо небезпечними та керованими інфекціями в Україні” / В.І.Зозуляк. – Львів, 2004. – С. 109-110.

## **VIOLATION OF MINERAL METABOLISM AS A PATHOPHYSIOLOGIC PATHOGENIC MECHANISMS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND ITS CORRECTION**

**V. I. Zozuliak**

*Ivano-Frankiv'sk National Medical University;  
department of ftiziatry and poulmonology with the course of professional illnesses; 76018, Ivano-Frankiv'sk, Mateyka str.,53; ph. +380 (342) 2-53-62*

*Objective was to study the clinico-biochemical features of dysmicroelementosis at tuberculosis.*

*Materials and methods. The clinico-radiological, laboratory, bronchological, bacteriological and biochemical data were studied in 421 patients. Besides, the essential microelements and dependent metal- loenzymes and metalloproteines metabolism and also free-radical reactions intensity and liver function indexes were studied in progress in 173 patients.*

*Results and discussion. Microelements metabolism (Cu, Cr, Fe, Mg, Zn, Co, Cd, Li, K, Na), their daily balances, and also metalloenzymes activity: ceruloplasmin, catalase, carbonic anhydrase, iron and chrom saturation of transferin were studied in patients with destructive tuberculosis. Besides,*



*free-radical reactions intensity (chemoluminescence) was estimated in patients plasma. It was defined that patients under study develop dysmicroclementosis syndrom (internal microelements deficiency and increase of free-radical reactions intensity). The syndrom pathogenesis, diagnostics, clinic, treatment and prevention are described.*

*Conclusions. Thus, sophisticated specific tuberculosis process causes significant alterations in all types of metabolism, what manifests in dysmicroclementosis syndrome development. Dysmicroclementosis syndrome has its features of diagnostics, clinic, treatment and prophylaxis, and its timely detection and treatment improves more rapid and complete recovery of the patients.*

**Key words:** *dysmikroelementoz, tuberculosis, pro-inflammatory process, mineral metabolism.*