

Katedra i Klinika Ftyzjatrii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Helena Mysakowska

Danuta ŚREDNICKA-ZAJĄC

**Zachowanie się poziomu żelaza, całkowitej i utajonej zdolności
wiązania żelaza w surowicy krwi u chorych z nowo wykrytą
gruźlicą płuc**

Изменение уровня железа, полной и латентной способности связывания железа
в сыворотке крови у больных с нововыявленным туберкулезом легких

The Behaviour of the Level of Iron, and of Total and Latent Iron-binding Capacity
in the Blood Serum of Patients with Newly Detected Pulmonary Tuberculosis

Celem pracy było przesledzenie poziomu żelaza, całkowitej zdolności wiązania żelaza (CZWŻ) i utajonej zdolności wiązania żelaza (UZWŻ) w surowicy krwi u chorych z nowo wykrytą gruźlicą płuc, w czasie sześciomiesięcznego leczenia lekami przeciwprątkowymi, jak również zależności od: ciężkości gruźlicy, rozległości zmian w płucach, w gruźlicy ostrej i przewlekłej, w zależności od prątkowania chorych, wyników leczenia oraz od wieku i płci badanych.

Badaniami objęto 100 chorych z nowo wykrytą gruźlicą płuc, dotychczas nie leczonych lekami przeciwprątkowymi, którzy przebywali w Klinice Ftyzjatrycznej AM w Lublinie w latach 1966—1967 przez okres co najmniej 3 miesięcy. Do opracowania zakwalifikowano pacjentów, u których nie stwierdzono uszkodzenia wątroby i nerek, oraz innych współistniejących chorób, mogących mieć wpływ na metabolizm żelaza. U badanych wykonano oznaczenie poziomu żelaza w surowicy krwi, CZWŻ i UZWŻ przed rozpoczęciem leczenia (I badanie), po 1, 2 i 3 miesiącu leczenia lekami przeciwprątkowymi (II, III i IV badanie). Po 6 miesiącach leczenia przeciwprątkowego u 55 chorych wykonano ambulatoryjnie kontrolne V badanie. Wśród obserwowanych w Klinice 100 chorych w wieku od 15—77 lat, mężczyzn było 65 i kobiet 35. Postacie kliniczne gruźlicy płuc zestawiono w tab. 1. Z gruźlicą płuc lekką było 6 chorych, z gruźlicą średnio-ciężką — 36 i z gruźlicą ciężką — 58 chorych, Zmiany w płucach obejmujące od 1—3 radiologicznych pól płucnych miało 35 chorych, zmiany od 4—6 pól płucnych — 65 chorych. Z gruźlicą płuc ostrą było 69 badanych i z gruźlicą płuc przewlekłą — 31. Przed leczeniem prątkowało 81 osób, u 19 nie stwierdzono prątków gruźlicy. Chorzy byli leczeni lekami przeciwprątkowymi klasycznymi: hydrazydem, streptomycyną i PAS-em. U 39 pacjentów z powodu nietolerancji lub braku poprawy klinicznej zastąpiono PAS lub streptomycynę jedynym lekiem zastępczym (najczęściej etionamidem),

a u 3 chorych — dwoma lekami zastępczymi. Leczenie wspomagające kortykosteroidami stosowano u 25 osób. Po 3 miesiącach obserwacji klinicznej oceniono wczesne wyniki leczenia u 100 chorych. Poprawę uzyskano w 77,0% przypadków, a w 22,0% — wynik określono jako bez zmian. Za poprawę przyjęto: poprawę obrazu radiologicznego i stanu ogólnego chorych oraz negatywizację płucociny w preparatach bezpośrednich lub w posiewach. Jeden chory (1,0%) zmarł w drugim miesiącu pobytu w Klinice. Po 6 miesiącach chemioterapii u 55 chorych oceniono dalsze wyniki leczenia. Stwierdzono poprawę w 90,9% przypadków, a w 9,1% wynik był bez zmian.

Tab. 1. Postacie kliniczne gruźlicy płuc
u 100 chorych
Clinical forms of pulmonary tuberculosis
in 100 patients

Gruźlica płuc	Liczba chorych
Prosówkowa	1
Rozsiana przewlekła	1
Naciekowa	64
Serowate zapalenie płuc	4
Włóknisto-jamista	27
Marskość gruźlicza płuc	3
Razem	100

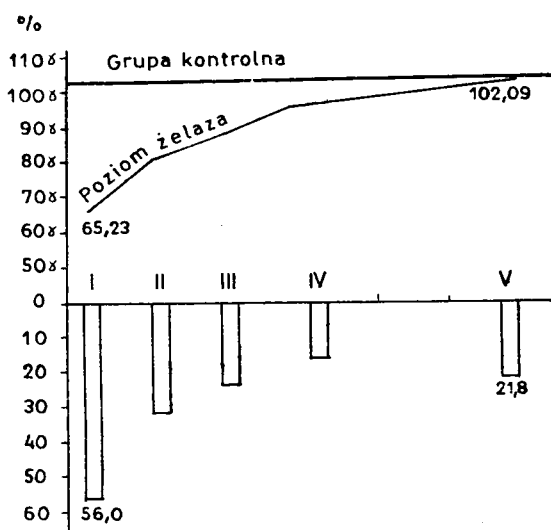
Krew do badań na oznaczenie poziomu żelaza, CZWŻ i UZWŻ pobierano chorym na czczo między godziną 7⁰⁰ a 8⁰⁰ bezpośrednio do próbówki bez użycia strzykawki, aby uniknąć zanieczyszczenia związkami metali. Szkło laboratoryjne myto w mieszaninie chromowej i kwasie azotowym, następnie wielokrotnie płukano najpierw wodą destylowaną, a potem redestylowaną. Poziom żelaza oznaczano metodą Ramsaya. Poziom UZWŻ oznaczano metodą izotopową Schapira, CZWŻ w surowicy krwi obliczano z następującego wzoru:

$$\text{CZWŻ} = \text{UZWŻ} + S_{\text{Fe}}$$

S_{Fe} = poziom żelaza w surowicy krwi w γ %. Pawelski i współaut. wykazali, że wyniki oznaczania CZWŻ tą metodą i powszechnie stosowaną metodą Ramsaya są zgodne. Ze wszystkich uzyskanych wartości poziomu żelaza, CZWŻ i UZWŻ obliczono średnie arytmetyczne i poddano je analizie statystycznej (Oktaba).

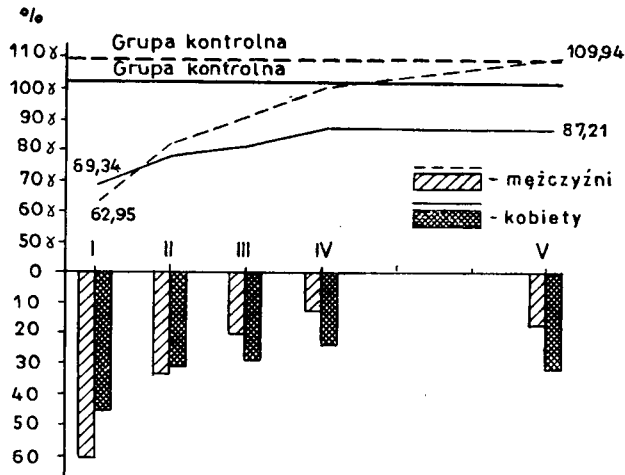
Grupę kontrolną stanowiło 20 osób zdrowych (10 mężczyzn i 10 kobiet), w wieku od 19—64 lat. Stwierdzono u nich następujące wartości: dla żelaza od 68,8—137,2 γ %, dla CZWŻ od 268,2—355,6 γ % i dla UZWŻ od 154,8—263,0 γ %. Poziom żelaza w surowicy krwi u chorych na gruźlicę płuc oraz odsetki chorych z obniżonym poziomem żelaza poniżej normy w czasie sześciomiesięcznego leczenia przedstawiono na ryc. 1, z której wynika, że poziom żelaza, przed rozpoczęciem leczenia był najniższy (65,23 γ %), a procent przypad-

ków z obniżonym jego poziomem — największy (56,0%). Począwszy już od drugiego miesiąca leczenia poziom żelaza stale wzrastał w sposób wysoce istotny i zbliżył się do normy przy końcu obserwacji (102,09 γ %). Natomiast odsetki przypadków z obniżonym jego poziomem zmniejszyły się w czasie obserwacji. Poziom żelaza był wyraźnie, statystycznie znacznie niższy w gruźlicy ciężkiej — u chorych ze zmianami w płucach bardziej rozległymi, u prątkujących i u pacjentów, u których po leczeniu nie uzyskano poprawy, natomiast wyższy był w gruźlicy średniociężkiej i lekkiej — u chorych ze zmianami w płucach mniej rozległymi, u „odprątkowanych” i u nie prątkujących stale oraz u osób, u których po leczeniu uzyskano poprawę. Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie żelaza między gruźlicą ostrą a przewlekłą oraz w zależności od wieku badanych.



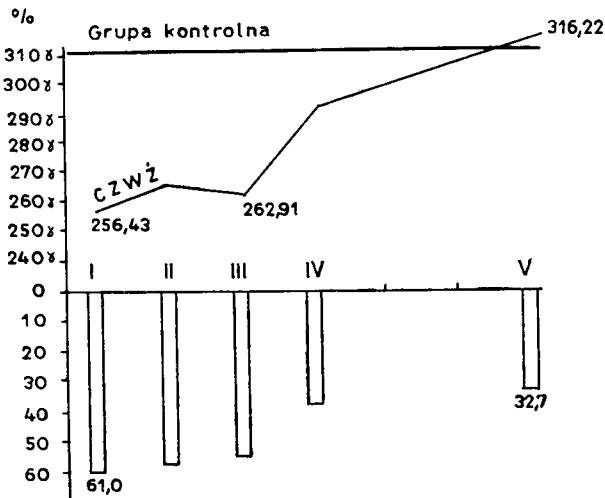
Ryc. 1. Poziom żelaza w surowicy krwi u chorych na gruźlicę płuc i odsetki chorych z obniżonym poziomem żelaza w poszczególnych badaniach (I—V)
The level of iron in the blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and the percentage of patients with a decreased iron level in the individual examinations (I—V)

Poziom żelaza w surowicy krwi i procent przypadków z obniżonym jego poziomem w grupie mężczyzn i kobiet ilustruje ryc. 2. Jak widać, u mężczyzn poziom żelaza przed leczeniem był niższy (62,95 γ %) niż u kobiet (69,34 γ %). Natomiast w czasie leczenia u mężczyzn osiągnął znacznie wyższe wartości niż u kobiet, a nawet przekroczył normę. Odsetki przypadków z obniżonym poziomem żelaza były w badaniu I i II wyższe u mężczyzn, a w badaniach następnych — wyższe u kobiet.



Ryc. 2. Poziom żelaza w surowicy krwi i procent przypadków z obniżonym poziomem żelaza w grupie mężczyzn i kobiet w poszczególnych badaniach (I—V)
The level of iron in the blood serum and the percentage of cases with a decreased iron level in a group of men and women in the individual examinations (I—V)

Poziom CZWŻ i odsetki badanych z obniżonym poziomem CZWŻ u chorych na gruźlicę płuc (z okresu sześciomiesięcznej obserwacji) podano na ryc. 3, która wskazuje, że poziom CZWŻ przed rozpoczęciem

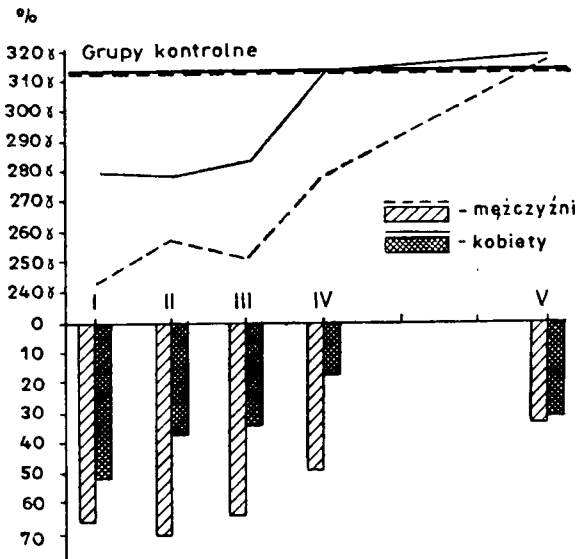


Ryc. 3. Poziom całkowitej zdolności wiązania żelaza (CZWŻ) w surowicy krwi u chorych na gruźlicę płuc i odsetki chorych z obniżonym poziomem CZWŻ w poszczególnych badaniach (I—V)

The level of total iron-binding capacity in the blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and the percentage of patients with its decreased level in the individual examinations (I—V)

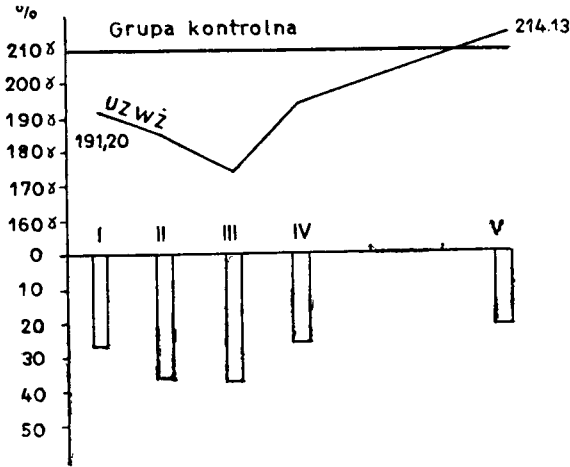
i w pierwszych dwóch miesiącach leczenia był niski (wahał się od 256,43 do 262,91 γ %), a następnie wzrastał i osiągnął normę po 6 miesiącach (316,22 γ %). Wzrost ten był wybitnie statystycznie znamieny. Odsetki przypadków z obniżonym poziomem CZWŻ w okresie obserwacji zmniejszyły się z 61,0% w I badaniu do 32,7% w V badaniu. Stwierdzono wyraźnie niski poziom CZWŻ w czasie sześciomiesięcznego leczenia w gruźlicy ciężkiej, u chorych prątkujących i u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy, a wyższy — w gruźlicy lekkiej i średnio-ciężkiej, u chorych „odprątkowanych” i nie prątkujących stale oraz u osób, u których po leczeniu uzyskano poprawę. Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie CZWŻ w uzależnieniu od rozległości zmian w płucach, wieku badanych, oraz w gruźlicy ostrej i przewlekłej.

Poziom CZWŻ i odsetki przypadków z obniżoną CZWŻ w grupie mężczyzn i kobiet zestawiono na ryc. 4. Ilustruje ona, że u kobiet poziom CZWŻ był wyższy, a odsetki przypadków z obniżoną CZWŻ niższe, w grupie mężczyzn. Różnice istotne między poziomem CZWŻ w grupie mężczyzn i kobiet stwierdzono w badaniach: I, III i IV.



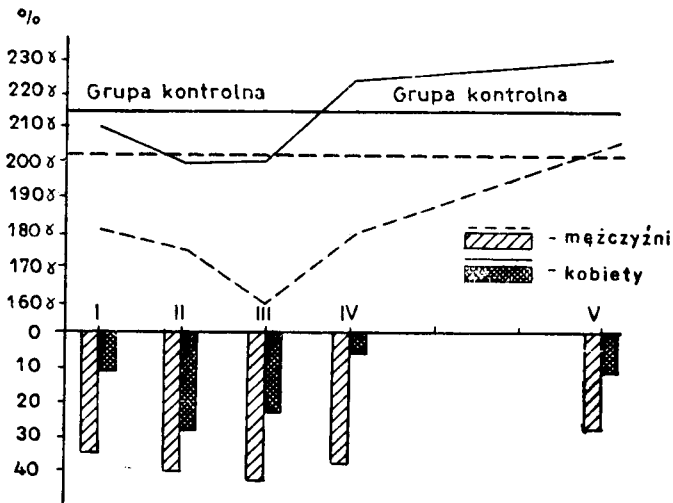
Ryc. 4. Poziom CZWŻ w surowicy krwi i procent przypadków z obniżonym poziomem CZWŻ w grupie mężczyzn i kobiet w poszczególnych badaniach (I—V)
The level of total iron-binding capacity in the blood serum and the percentage of cases with its decreased level in a group of men and women in the individual examinations (I—V)

Zachowanie się poziomu UZWŻ i odsetki chorych z obniżonym jej poziomem u chorych na gruźlicę płuc w czasie sześciomiesięcznego leczenia przeciwprątkowego przedstawiono na ryc. 5. Poziom UZWŻ przed



Ryc. 5. Poziom utajonej zdolności wiązania żelaza (UZWŻ) w surowicy krwi u chorych na gruźlicę płuc i odsetki chorych z obniżonym poziomem UZWŻ w poszczególnych badaniach (I—V)

The level of latent iron-binding capacity in the blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and the percentage of patients with its decreased level in the individual examinations (I—V)



Ryc. 6. Poziom UZWŻ w surowicy krwi i procent przypadków z obniżonym poziomem UZWŻ w grupie mężczyzn i kobiet w poszczególnych badaniach (I—V)
The level of latent iron-binding capacity in the blood serum and the percentage of cases with its decreased level in a group of men and women in the individual examinations (I—V)

rozpoczęciem leczenia był niski (191,20 γ %), następnie jeszcze obniżał się, a dopiero po 3 miesiącach leczenia zaczął wzrastać i osiągnął normę po 6 miesiącach (214,13 γ %). Najwięcej chorych z obniżonym poziomem UZWŻ było w czasie dwóch pierwszych miesięcy obserwacji (od 27,0% do 37,0%), a najmniej po 6 miesiącach (21,0%). Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie UZWŻ w uzależnieniu od ciężkości gruźlicy, rozległości zmian w płucach, wieku badanych, w gruźlicy ostrej i przewlekłej oraz w zależności od prątkowania chorych. Natomiast zaobserwowano istotne różnice w jej poziomie w zależności od płci, co uwidoczniło na ryc. 6. W grupie kobiet poziom UZWŻ był we wszystkich badaniach znacznie wyższy, a odsetki przypadków z obniżonym poziomem UZWŻ znacznie niższe niż w grupie mężczyzn.

OMÓWIENIE

Dotychczasowe badania poziomu żelaza w surowicy krwi u chorych na gruźlicę wykazały obniżenie jego wartości, zwłaszcza w ciężkich postaciach gruźlicy (1, 3, 10, 11, 12, 15, 17). Zmiany te można by tłumaczyć tym, że w stanach zapalnych i chorobach zakaźnych żelazo w postaci hemosyderyny i ferrytyny gromadzi się w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie spełnia rolę „odtruającą” w stosunku do toksyn i produktów rozpadu bakterii (Gisinger, Keiderling i współaut.). Zdaniem Heilmeyera i współaut. żelazo gromadzi się również w postaci hemosyderyny w tkankach zmienionych zapalnie, np. w ścianach jam gruźliczych, w komórkach olbrzymich Langhansa, gdzie ma działać „odtrująco” w stosunku do tuberkulotoksyny.

W naszej pracy, u chorych nie leczonych (z nowo wykrytą gruźlicą płuc), stwierdzono istotnie niski poziom żelaza (65,23 γ %). W czasie leczenia przeciwprątkowego następował intensywny wzrost poziomu żelaza już po pierwszym miesiącu leczenia, a osiągnięcie normy po 6 miesiącach, co należy tłumaczyć szybkim zmniejszaniem się czynnika toksycznego przy chemioterapii gruźlicy. Palukiewicz stwierdził wzrost poziomu żelaza z 74 γ % do 110 γ % po dwu-, trzymiesięcznej chemioterapii u chorych na gruźlicę płuc. Również Schaich i współaut., oraz Arditi donoszą o wzroście poziomu żelaza w czasie leczenia chorych na gruźlicę. Największe obniżenie poziomu żelaza stwierdzono u chorych z gruźlicą płuc ciężką, z rozległymi zmianami w płucach, u chorych prątkujących. Podobne wyniki uzyskała Tani, która obserwowała najniższy poziom żelaza w gruźlicy zaawansowanej — 54 γ %, a najwyższy w gruźlicy minimalnej — 100 γ %.

Nieliczne doniesienia o badaniu wartości CZWŻ wykazały obniżenie jej poziomu u chorych na gruźlicę płuc (2, 17). Laurell przypuszcza,

że obniżenie poziomu CZWŻ w chorobach zakaźnych jest spowodowane hamowaniem syntezy transferryny lub jej usuwaniem z surowicy. Tani stwierdziła, że obniżony poziom CZWŻ zarówno w gruźlicy zaawansowanej, jak i średniozaawansowanej nie wzrastał w czasie trzymiesięcznej chemioterapii, co autorka próbuje tłumaczyć działaniem obniżającym poziom transferryny jakiegoś czynnika, np. tuberkulostatyków; również za tym miało przemawiać obniżanie się wartości CZWŻ w gruźlicy minimalnej. W materiale własnym stwierdzono niski poziom CZWŻ w czasie dwóch pierwszych miesięcy leczenia przeciwprątkowego (odpowiednio: 256,43 i 262,91 γ %), ale po trzecim miesiącu obserwowano znaczny jej wzrost (statystycznie znamienny) i osiągnięcie normy po 6 miesiącach leczenia. Ten wzrost poziomu CZWŻ w dalszych miesiącach leczenia nie potwierdzałby hipotezy, jakoby tuberkulostatyki miały obniżać poziom transferryny. Wydaje się, że raczej cofanie się podstawowego schorzenia i zmniejszanie się czynnika toksycznego umożliwiałoby powrót poziomu CZWŻ do normy, podobnie jak to się dzieje z żelazem.

- W dostępnym piśmiennictwie nie napotkałam doniesień o zachowaniu się poziomu UZWŻ u chorych na gruźlicę płuc. W stanach zapalnych UZWŻ, według Brüsckhe, Keiderlinga i współaut., nie ulega istotnym zmianom. W badaniach własnych stwierdzono niski poziom UZWŻ przed rozpoczęciem leczenia (191,20 γ %), następnie jego obniżanie się, a dopiero po 3 miesiącach leczenia wzrost i osiągnięcie poziomu normy po 6 miesiącach (214,13 γ %). Nie obserwowano zmian w poziomie UZWŻ w uzależnieniu od ciężkości i zaawansowania gruźlicy. Spośród badań poziomu żelaza, CZWŻ i UZWŻ najbardziej charakterystyczne okazały się zmiany w zachowaniu się poziomu żelaza w surowicy krwi podczas sześciomiesięcznego leczenia gruźlicy płuc. Badanie to stanowi „cząłą próbę” już w pierwszych tygodniach leczenia, bowiem największy wzrost poziomu żelaza obserwowano już po 1 miesiącu leczenia przeciwprątkowego.

Wnioski

1. Badania poziomu żelaza i CZWŻ u chorych na gruźlicę płuc są przydatne w ocenie ciężkości i zaawansowania gruźlicy płuc oraz w śledzeniu wyników leczenia przeciwprątkowego.
2. Natomiast określanie poziomu UZWŻ nie wykazało takiej przydatności.

PIŚMIENICTWO

1. Arditi E.: *Minerva Pediatrica*, 8, 1379, 1956.
2. Brendstrup P.: *Acta Med. Scand.*, 146, 384, 1953.
3. Brochner-Mortensen K., Stein K. S.: *Nordisk Medicin*, 13, 235, 1942.

4. Brüsckke G.: Der Eisenstoffwechsel. Verlag T. Steinkopff, Dresden und Leipzig, 125, 1964.
5. Gisinger E.: Wiener Zeitschrift f. Innere Med. u. ihre Grenzgebiete, **34**, 395, 1953.
6. Heilmeyer L., Wöhler F.: Klin. Wochenschrift, **39**, 563, 1961.
7. Keiderling W., Schmidt H. A. E.: Eisenstoffwechsel, pod red. W. Keiderling, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 155, 1959.
8. Laurell C. B.: Acta Phys. Scand., **14**, 46, 1947.
9. Oktaba W.: Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa. PWN, Warszawa 1966.
10. Palukiewicz J.: Gruźlica i Choroby Płuc, **34**, 19, 325, 1966.
11. Parrella M., Rescigno B.: Archivio di Tisiologia, **9**, 198, 1954.
12. Pawelski S., Konopka L., Roszkowski S., Radecka K.: Pol. Tyg. Lek., **22**, 587, 1965.
13. Ramsay W. N. M.: Clin. Chim. Acta, **2**, 214, 1957.
14. Schaich W., Stadler L., Keiderling W.: Beitr. z. Klinik d. Tuberculose, **104**, 465, 1951.
15. Schapira F.: Revue Française d'études Cliniques et Biologiques. **7**, 776, 1962.
16. Tani P.: Ann. Med. Internae Fenniae, **54**, 44, 1965.

Otrzymano 6 IV 1970.

РЕЗЮМЕ

У 100 больных с нововыявленным туберкулезом легких определяли уровень железа, полной и латентной способности связывания железа в сыворотке крови перед началом лечения, после 1, 2, и 3 месяца антитуберкулезного лечения. После 6 месяцев лечения проведены контрольные исследования у 55 больных. Перед началом лечения уровень железа, полной и латентной способности связывания железа был значительно низким. Во время химиотерапии уровень железа, а также полной и латентной способности связывания железа существенно увеличивался. Латентная способность связывания железа во время первых 2-х месяцев наблюдения понижалась, а в последующие месяцы уровень ее существенно увеличивался.

Понижение уровня железа и полной способности связывания железа было выразительно у больных с тяжелой формой туберкулеза легких, с большими изменениями в легких, у больных, выделяющих туберкулезные палочки, а также у больных без улучшений во время лечения. Исследования уровня железа и полной способности связывания железа у больных туберкулезом легких оказались пригодными для оценки далеко зашедшего туберкулеза и для контроля результатов химиотерапии. Определение латентной способности связывания железа для этих целей оказалось непригодным.

SUMMARY

The level of iron, and of total and latent iron-binding capacity in the blood serum was estimated in 100 patients with newly detected pulmonary tuberculosis before and after 1, 2 and 3 months of antituberculous treatment. After 6 months of therapy the control examinations were carried out on 55 patients. Before the beginning of treatment the level of iron, and of total and latent iron-binding capacity was distinctly low. During chemotherapy the level of iron and of total iron-binding capacity was increasing considerably. In the first two months of observation the level of latent iron-binding capacity was decreasing and in the subsequent months it was increasing significantly.

The decrease in the level of iron and of total iron-binding capacity was more distinct in patients with heavy pulmonary tuberculosis and with extensive changes in lungs; in patients revealing active bacilli and in those who did not display any improvement during the course of therapy. The examinations of the level of iron and of total iron-binding capacity in patients with pulmonary tuberculosis appeared useful for the evaluation of the degree of exacerbation of tuberculosis as well as for the control of chemiotherapeutical results. Whereas the estimation of latent iron-binding capacity did not suit the above mentioned purpose.