

© Ліснянська І. С., 2013

УДК: 546.47+577.115+616.61-002.3

І. С. ЛІСНЯНСЬКА

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РІВНЯ ЦИНКУ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ПІЄЛОНЕФРИТ НА АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У  
НИРКАХ**

*I.S. LISNYANSKA*

***STUDY OF INFLUENCE ZINC LEVEL IN BLOOD IN PATIENTS WITH  
CHRONIC PYELONEPHRITIS ON THE ACTIVITY OF INFLAMMATORY  
PROCESSES IN KIDNEYS***

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Ключові слова:** *цинк, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , хронічний пієлонефрит.*

**Keywords:** *zinc, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , chronic pyelonephritis.*

**Резюме.** *Матеріали та методи:* обстежено 67 хворих на хронічний пієлонефрит. У всіх хворих визначали рівень цинку у крові та рівні прозапальних цитокінів, С-реактивного білка у сечі.

*Результати.* Ми виявили достовірне зниження рівня цинку у крові у хворих на хронічний пієлонефрит ( $p < 0,05$ ). Що ж до показників прозапальних цитокінів та СРБ, то ми виявили достовірне підвищення ІЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,05$ ) у сечі, що свідчить про активність запальної відповіді *in situ*. При застосуванні базової терапії рівень цинку у крові достовірно не змінювався ( $p > 0,05$ ), а при застосуванні базової терапії в поєднанні з препаратом цинку сульфату достовірно зростав ( $p < 0,05$ ) та практично не відрізнявся від значень групи норми. Аналізуючи зміни цитокінів і СРБ у сечі у процесі лікування, ми виявили достовірне зниження даних показників як при застосуванні базової терапії, так і при застосуванні

апробованої терапії, проте при застосуванні другої ми виявили більше зниження даних показників, в деяких випадках вони досягали значень групи норми.

*Висновки.* Застосування препарату цинку може стати перспективним напрямком комплексної терапії хронічного пієлонефриту, оскільки підвищує рівень даного мікроелементу у крові та зменшує активність запальної відповіді у нирках.

**Summary.** *Materials and methods:* examined 67 patients with chronic pyelonephritis. All patients were determined level of zinc in the blood and levels of inflammatory cytokines, C-reactive protein in the urine.

*Results.* We found a significant decrease in the level of zinc in the blood of patients with chronic pyelonephritis ( $p < 0.05$ ). As for the performance of proinflammatory cytokines and CRP, we found a significant increase in IL-6 ( $p < 0.001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ) and CRP ( $p < 0.05$ ) in the urine, indicating that the activity of the inflammatory response in situ. In applying the basic therapy levels of zinc in the blood were not significantly changed ( $p > 0.05$ ), and the application of basic therapy in combination with zinc sulfate significantly increased ( $p < 0.05$ ) and almost no difference in the values of group norms. Analyzing changes in cytokines and CRP in urine during treatment, we found a significant decrease in these indicators as the application of basic care and the application tested therapy, but the application of the second we found a greater decrease in these indicators, in some cases reaching values of group norms.

*Conclusions.* The preparation of zinc may be a promising direction of the treatment of chronic pyelonephritis, since increases this microelement in the blood and reduces the activity of inflammatory response in the kidney.

**ВСТУП.** Останніми роками відбувається стрімкий розвиток нового розділу медичної науки - мікроелементології, яка може суттєво вплинути на розуміння причин і наслідків захворювань, а також змінити підходи до їх лікування [2, 4]. Недостатність мікроелементів небезпечна, оскільки тривало немає клінічних проявів. Разом з тим, існує необхідність розпізнати клінічні еквіваленти того чи іншого дефіцитного стану [5]. Серед патогенетичних

механізмів при патології нирок, у тому числі і хронічних пієлонефритів (ХПН), певну роль відводять порушенням мікроелементного гомеостазу, зокрема дефіциту цинку, що спричиняє посилення запального процесу [3, 8]. Саме цинк приймає активну участь в окисно-відновних процесах, входить до складу металоферментів, які є активаторами ферментів і їх інгібіторами, впливає на розвиток запалення і регуляцію внутрішньоклітинних функцій. Цинк також є необхідним для синтезу медіаторів запалення, наприклад С-реактивного білка. Причиною цинк-дефіциту за наявності мікробно-запального захворювання у нирках вважають його підвищені витрати на імунні реакції та продукцію медіаторів запалення [7, 9]. Від забезпеченості організму цинком залежить становлення імунітету, при його дефіциті має місце атрофія тимус-лімфатичної системи. Існують дані, що дефіцит цинку сприяє зменшенню популяції природніх кіллерів, знижує здатність нейтрофілів до внутріклітинного знищення мікроорганізмів, що в свою чергу збільшує імунну відповідь *in situ*, призводить до активації цитокінів та, можливо, як наслідок, неспецифічного маркеру запалення – С-реактивного білка (СРБ) [4, 6, 8].

**МЕТА РОБОТИ.** Вивчити рівень цинку у хворих на хронічний пієлонефрит, його вплив на активність запального процесу у нирках та обґрунтувати доцільність застосування цинквмісних препаратів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проведені на клінічній базі Івано-Франківського національного медичного університету у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежено 67 хворих на ХПН в стадії загострення: 48 жінок та 19 чоловіків у віці від 27 до 56 років. Тривалість анамнезу ХПН у хворих склала від 4 до 20 років. Критерієм включення в наше дослідження була наявність у хворих хронічної хвороби нирок I і II стадії. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі клінічних даних, клініко-лабораторного та інструментального дослідження згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит». Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Визначення цинку в крові здійснювали методом атомно-абсорбційної спектrophотометрії на апараті С-115 ПК.

Для визначення СРБ використовували метод латекс-аглотинації, який виконували за допомогою діагностичного набору («Согмау», Польща). Постановку тесту при дослідженні сироватки крові здійснювали згідно інструкції. Для дослідження сечі збирали ранкову порцію, центрифугували (1500 об/хв.) протягом 10 хвилин і використовували для визначення СРБ 1-2 мл супернатанта. У плазмі/сироватці крові здорових осіб СРБ присутній у слідових кількостях, в середньому - 1 мг/л. Значення СРБ від 6 до 10 мг/л розцінювали як показники в «доклінічному» діапазоні, СРБ > 10 мг/л - в «клінічному», «гострозапальному» діапазоні [1].

Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) визначали у сечі хворих на хронічний пієлонефрит за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу «Вектор-Бест» (Росія).

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження був застосований варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню похибку ( $\tau$ ), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Для з'ясування кореляційного взаємозв'язку між окремими показниками визначали коефіцієнт рангової кореляції (r).

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Аналізуючи отримані нами дані, ми виявили достовірне зниження рівня цинку у крові у хворих на хронічний пієлонефрит ( $p < 0,05$ ). Що ж до показників прозапальних цитокінів та СРБ, то ми виявили достовірне підвищення ІЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,05$ ) у сечі у порівнянні з групою норми, що свідчить про активність запальної відповіді *in situ* (табл. 1).

Таблиця 1

**Рівні цинку, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  у крові та СРБ у сечі хворих на хронічний пієлонефрит**

Показники	Здорові (n=25)	Хворі на ХПН (n=67)
Цинк у крові, мкг%	0,728±0,012	0,537±0,045 p<0,05
СРБ у сечі, мг/л	6,10±0,77	64,37±3,75 p<0,05
ІЛ-6 у сечі, пг/мл	0,012±0,0006	12,53±1,45 p<0,001
ФНП-α у сечі, пг/мл	0,033±0,0012	11,42±1,64 p<0,001

Примітка: p - достовірність різниці показників хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з групою контролю.

Аналізуючи отримані результати, виявлено що між вмістом цинку в крові та цитокінами і СРБ у сечі встановлена достовірна залежність. Існував середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем цинку у крові та ІЛ-6 ( $r=-0,56$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 1), ФНП-α ( $r=-0,62$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2) та СРБ ( $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ) у сечі (рис. 3).

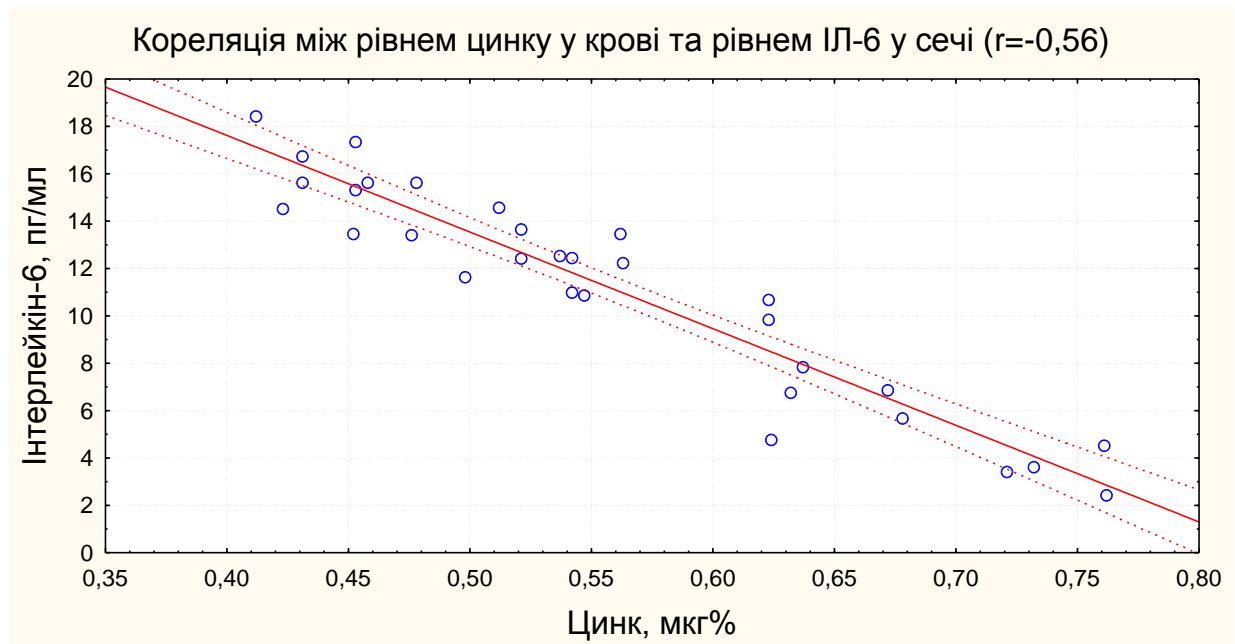


Рис.1. Кореляція між рівнем цинку у крові і рівнем ІЛ-6 у сечі.

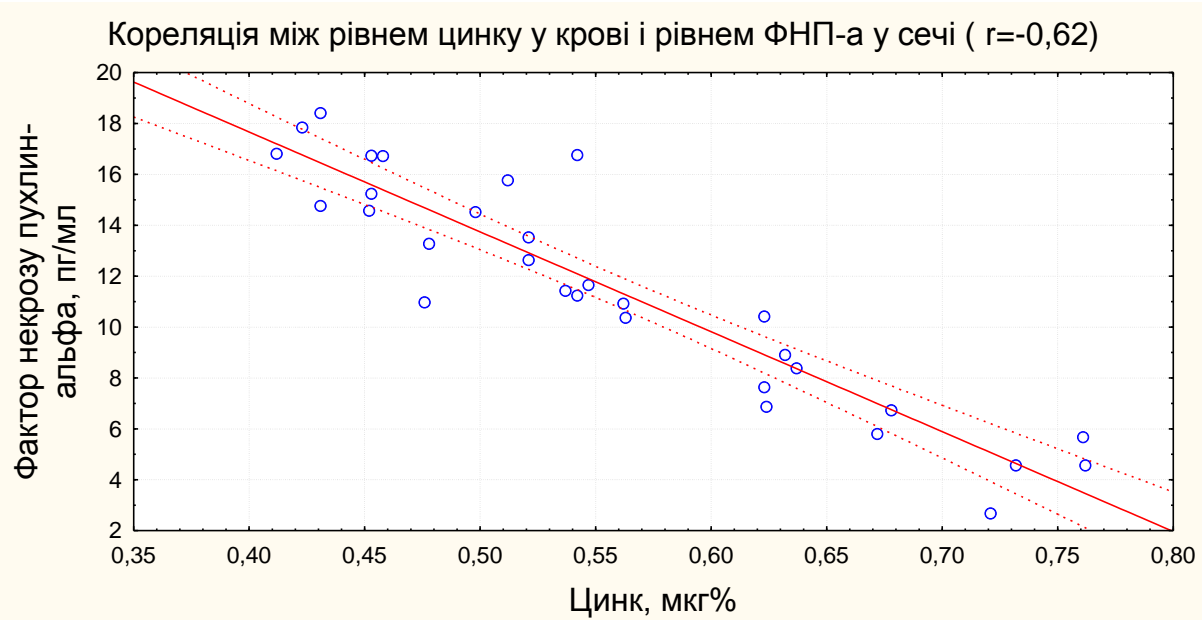


Рис. 2. Кореляція між рівнем цинку у крові і рівнем ФНП-а у сечі.

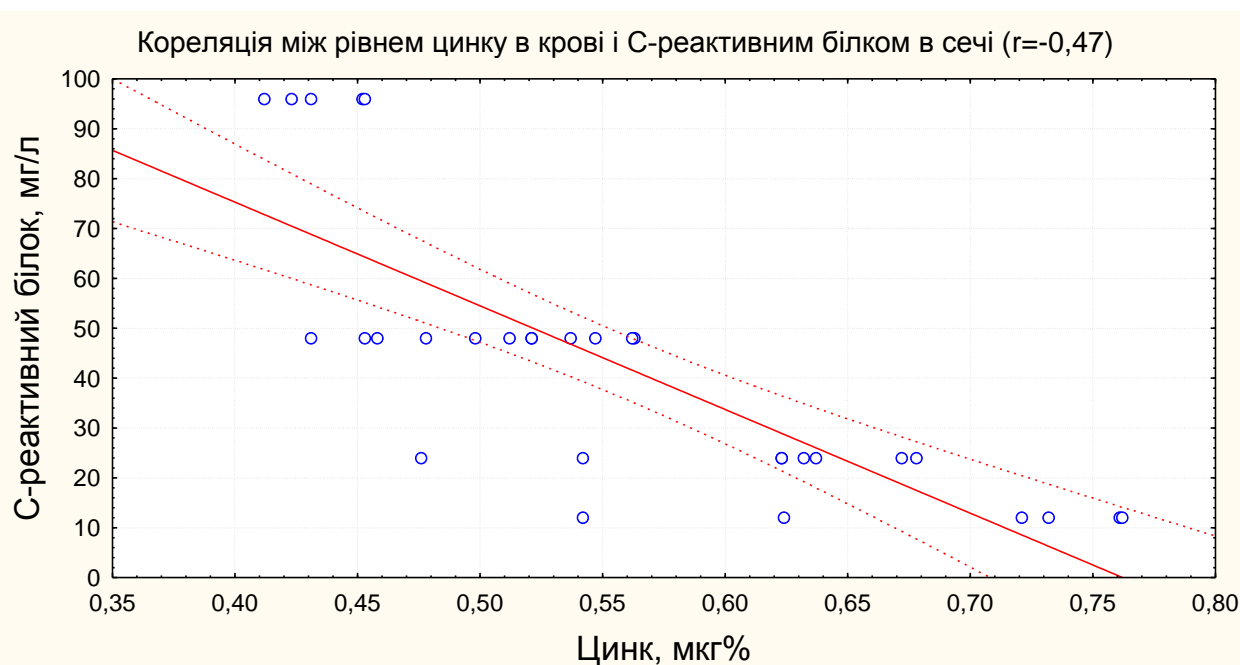


Рис. 3. Кореляція між рівнем цинку у крові та рівнем СРБ у сечі.

У багатьох сучасних дослідженнях доведено, що прозапальні цитокіни, зокрема ФНП-а, є важливими медіаторами у прогресуванні ХХН, оскільки їх концентрація у хворих на пієлонефрит є істотно підвищеною та збільшується за умов зниження функціонального стану нирок [3]. В зв'язку з тим, що рівень ФНП-а зростає з поглиблення дефіциту цинку, можна припустити, що гіпоцинкемія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит.

Також відомо, що цинк здатен інгібувати ядерний фактор каппа Б (NF-κB), який вважається універсальним фактором транскрипції і контролює експресію генів імунної відповіді і апоптозу. Внаслідок дефіциту цинку виникає порушення регуляції NF-κB, що викликає посилення запалення, а також розвиток бактеріальних та вірусних інфекції [6, 9]. Це пояснює виявлений нами обернений достовірний зв'язок між дефіцитом цинку та маркерами активності запалення.

З метою корекції виявлених нами порушень хворі були поділені наступним чином: I група у кількості 25 чоловік отримувала базову терапію згідно наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Нефрологія”. II група у кількості 42 чоловік отримувала апробовану терапію, яка включала базову терапію з додаванням препарату сульфату цинку в дозі 124 мг по 1 таблетці 2 рази на день протягом 3-4 тижнів.

Таблиця 2

**Динаміка рівня цинку у крові та рівнів ІЛ-6, ФНП-α та СРБ у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит під впливом комплексної терапії з включенням цинку сульфату**

Показники	До лікування (n=67)	I група (n=25)	II група (n=42)
Цинк у крові, мкг%	0,537±0,045	0,597±0,067 p>0,05	0,729±0,018 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
СРБ у сечі, мг/л	64,37±3,75	21,27±2,43 p<0,05	6,34±1,64 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
ІЛ-6 у сечі, пг/мл	12,53±1,45	2,27±0,62 p<0,05	0,035±0,0012 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ФНП-α у сечі, пг/мл	11,42±1,64	3,53±1,27 p<0,05	0,047± 0,0023 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка: p – достовірність різниці показників після лікування в порівнянні з показниками до лікування;

p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників II групи в порівнянні з I групою.

Як свідчать наведені у табл. 2 дані, при застосуванні базової терапії рівень цинку у крові достовірно не змінювався (p>0,05), а при застосуванні

апробованої терапії достовірно зростав ( $p < 0,05$ ) та практично не відрізнявся від значень групи норми. Аналізуючи зміни цитокінів і СРБ у сечі у процесі лікування, ми виявили достовірне зниження даних показників як при застосуванні базової терапії, так і при застосуванні апробованої терапії, проте при застосуванні другої ми виявили більше зниження даних показників, в деяких випадках вони досягали значень групи норми.

Таким чином, узагальнюючи дані літератури і результати наших досліджень, можна зробити припущення про те, що однією з провідних причин розвитку дефіциту цинку у даної категорії хворих є посилення його використання в умовах запального процесу. Крім того, значна роль належить підвищенню використання цинку в процесах репарації і регенерації. В свою чергу, внаслідок розвитку недостатності цинку в даних хворих може бути посилення запального процесу у нирках і формування так званого «порочного кола».

Таким чином, дефіцит цинку може обумовлювати пошкодження клітин і внутріклітинних структур, в тому числі і в нирках і підтримувати в них запальні і дистрофічні зміни.

### **ВИСНОВКИ:**

1. При хронічному пієлонефриті спостерігається зниження рівня цинку у крові та значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного білка у сечі.
2. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем цинку у крові та ІЛ-6 ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,01$ ) та СРБ ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ) у сечі, що підтверджує думку про підвищення активності запалення *in situ* з поглибленням дефіциту цинку.
3. Застосування препарату цинку може стати перспективним напрямком комплексної терапії хронічного пієлонефриту, оскільки підвищує рівень даного мікроелементу у крові та зменшує активність запальної відповіді у нирках.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Деклараційний пат. Україна (11) 38542 (51) У01 №33/487. Спосіб експрес-діагностики активності і прогнозування перебігу хвороби нирок / Н. М. Коваль, Н. М. Середюк, Е. М. Бардяк, О. В. Мазур. Заявл. 28.07.2008. Опубл. 12.01.2009. Бюл. №1, 2009 р.
2. Лаврова А. Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А. Е. Лаврова // Рос. педиатрический журнал. - 2005. - №3. - С.42-47.
3. Пекарева Н. А. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н. А. Пекарева, А. В. Чупрова, С. А. Лоскутова и др. // Педиатрия. - 2008. – Том 87, №3. - с.23-24.
4. Сафина А. И. Использование цинкита в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом / А. И. Сафина // Педиатрия. - 2005. - №5. - С.62-67.
5. Стоєва Т. В. Аналіз ефективності проти рецидивного лікування піелонефритів у дітей із урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу / Т. В. Стоєва, М. В. Федін, Т. І. Рижикова // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т.15, №2. - С.78-80.
6. Топчій І. І. Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний піелонефрит / І. І. Топчій, В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2009. - №3(23). - с. 3-5.
7. Bao B. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent / B. Bao, Amanda S. Prosd // The american journal of clinical nutrition. - 2008. - №21. - P. 1632-1637.
8. Craig G. M. An inverse relationship between serum zinc and C-reactive protein levels in acutely ill elderly hospital patients / G. M. Craig, S. J. Evans, B. J. Brayshaw // Postgrad Med J. - 2003. - №66. - P.1025-1028.

9. Jacquillet G. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat / G. Jacquillet, O. Barbier, M. Cougnon // Am. J. Physiol. Renal. - 2008. - V.290, №1. - P.127-137.

Ліснянська Ірина Степанівна

тел. (0342) 528-171

*Надійшла до редакції 04.02.2013*

*Прийнята до друку 04.04.2013*