

3. *Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г. и др.* Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей / Под ред. А.И.Волкова. — Нижний Новгород, 1997.

4. *Калинин А.В.* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт-тол. — 1998. — №2. — С. 89—92.

5. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В.* // Лаб. дело. — 1988. — №5. — С. 48—51.

6. *Королюк М.А., Иванова Л.И. и др.* // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16—19.

7. *Попов Т., Нейковска Л.* // Гиг. и сан. — 1971. — №10. — С. 89—91.

8. *Parola M., Leonarduzzi G. et al.* // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — Vol. 20. — P. 351—359.

9. *Walthoefel H., Hanusch M.* // Hepatology: A Textbook of Liver Disease / Eds. D.Zakim, T.D.Boyer. — Philadelphia: W.B. Sanders, 1996. — P. 791—833.

Поступила 16.02.01.

EFFICIENCY OF LIPOSTABIL IN FUNCTIONAL AND INFLAMMATORY LESIONS OF BILIAR SISTEM IN CHILDREN

L.V. Shprenger

S u m m a r y

The state of enzymatic link of the antioxidant system of blood serum by the level of catalase, peroxidase, ceruloplasmin and total antioxidant activity is studied in 65 children with chronic cholecystocholangitis and in 62 patients with dyskinesias of biliar sistem. The change of antioxidant activity depending on the disease duration and pathologic process nature is revealed. The clinical and biochemical efficiency of the use of "lipostabil" in complex therapy is justified.

УДК 616.61—053.2—07:546.47

ИЗМЕНЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА ЦИНКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Т.П. Макарова

*Республиканский центр охраны семьи, материнства и детства (директор — проф. С.В. Мальцев)
МЗ РТ, кафедра детских болезней № 2 (зав. — проф. В.П. Булатов) Казанского
государственного медицинского университета*

Учение о микроэлементозах как о заболеваниях, синдромах и патологических состояниях, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов (МЭ) в организме человека, в настоящее время переживает принципиально новый этап своего развития. Цинк, участвуя в синтезе нуклеиновых кислот, белков и энергетическом обмене, занимает особое место в ряду незаменимых МЭ. Его дефицит является одним из факторов развития нефропатий [3, 5, 16]. В работах А.А. Жаворонкова [4] суммированы цинкдефицитные состояния и выделены три фракции цинка: комплексированная с A_2 -макроглобулином, глобулиновая и ультрафильтруемая, связанная с белками малой молекулярной массы. Увеличение последней фракции сопровождается цинкурией и является основной развития цинкдефицитных состояний [1]. Иммуномодулирующее влияние цинка широко изучено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [6, 17, 18]. Показано его широкое воздействие на многие звенья иммунной системы — от функционирования клеток, обеспечивающих неспецифический иммунитет, до важнейших функций Т- (активация, экспрессия

дифференцированных антигенов) и В-лимфоцитов (продукция антител, особенно класса IgG).

Однако роль дефицита цинка является недостаточно ясной в патогенетическом отношении при различных вариантах нефропатий у детей (дизметаболическом — ДМН, тубуло-интерстициальном — ТИН, пиелонефрите — ПН и мочекаменной болезни — МКБ). Мало изучены различные варианты нарушений гомеостаза цинка при данной патологии, влияние его дефицита при повышенной экскреции на нарушение парциальных почечных функций и показатели иммунного статуса.

Целью наших исследований являлось изучение обмена цинка. Содержание цинка в сыворотке крови и моче определяли методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии с расчетом его клиренса и экскретируемой фракции при различных заболеваниях почек у детей (ДМН, ТИН, ПН и МКБ) в комплексе с функциональным состоянием почек и показателями иммунологической реактивности. Полученные данные обрабатывали методами многомерной статистики (корреляционный и факторный анализы) на ПЭВМ ИВС РС/АТ.

Содержание цинка в сыворотке крови, суточной моче (мкг/мл), его клиренс (мл/мин · 1,73 м²) и экскретируемая фракция (%) у детей с нефропатиями

Показатели	Контроль	ДМН	ТИН	ПН	МКБ
Цинк в крови	0,927±0,03	0,805±0,02*	0,753±0,01*	0,737±0,019**	0,925±0,055
Цинк в моче	0,286±0,04	0,326±0,021	0,378±0,01*	0,393±0,028*	0,418±0,06*
Клиренс цинка	0,29±0,03	0,43±0,036**	0,46±0,07**	0,71±0,02*	0,58±0,11*
Экскретируемая фракция цинка	0,23±0,03	0,35±0,03*	0,37±0,03*	0,35±0,016*	0,43±0,1*

Примечание. Выделены достоверно различающиеся по сравнению с контролем значения.

* P<0,05, ** P<0,01. То же в табл. 2.

Под наблюдением находились 310 детей от 3 до 15 лет. В качестве контроля обследовано 40 здоровых детей того же возраста. Содержание цинка в сыворотке крови и в моче, механизм их обмена при различных вариантах нефропатий представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, у больных ДМН отмечено достоверное снижение цинка в сыворотке крови по сравнению с данными контроля, что является свидетельством цинкдефицитного состояния, так как сывороточный цинк является лучшим биологическим маркером его дефицита в организме [1]. Выявлено достоверное повышение клиренса цинка и его экскретируемой фракции, что расценено нами как дефицит данного МЭ по экскреторному типу за счет ультрафильтруемой фракции и определяемой ею цинкурии [4]. При анализе изменений концентрации цинка в зависимости от формы ДМН (уратная и оксалатная) обнаружено достоверное его снижение в сыворотке крови у детей с оксалатной ДМН (0,791±0,02 и 0,913±0,075 мкг/мл; P<0,05). Кроме того, у них выявлено достоверное увеличение клиренса цинка и его экскреции по сравнению с данными группы с уратной ДМН (0,47±0,066; 0,30±0,05 мл/мин; P<0,05) — у последних имеет место лишь тенденция к изменению этих показателей. Таким образом, более глубокое нарушение метаболизма данного МЭ, связанное с повышенной экскрецией, установлено при оксалатной форме ДМН. В группе детей с ТИН отмечено достоверное повышение клиренса, экскреции и экскретируемой фракции цинка по сравнению с данными как контроля, так

и больных ДМН, что свидетельствует о нарастании экскреторного дефицита при развитии данной патологии. Изменение показателей, определяющих этот тип нарушений гомеостаза данного МЭ имело место и при ПН. Однако достоверной разницы между группами больных ТИН и ПН не выявлено, что указывало на наличие однотипных нарушений гомеостаза данного МЭ, характеризующих тубуло-интерстициальные поражения почек. В отличие от обменных нефропатий, тяжесть экскреторного дефицита усугубляется.

При сравнении концентраций цинка в биосредах в зависимости от вариантов ПН (табл. 2) максимально низкие концентрации обнаружены в сыворотке крови, а наиболее высокие — в суточной моче; максимальные показатели клиренса отмечены у больных со вторичным обструктивным ПН по сравнению с группами со вторичным дизметаболическим и вторичным обструктивным и дизметаболическим пиелонефритом. Дефицит цинка экскреторного типа, таким образом, наиболее выражен при обструктивном варианте хронического ПН, что отражает тяжесть патологического процесса в тубуло-интерстициальной системе почек.

При анализе гомеостаза цинка при МКБ выделены две группы больных: с осложнением и без осложнения ПН. Средняя концентрация цинка в сыворотке крови при МКБ в целом не отличалась от показателей контрольной группы (0,952±0,055 мкг/мл; P>0,05). При этом его экскреция с мочой, клиренс и уровень экскретируемой фракции были достоверно повышены, что свидетель-

Содержание цинка в сыворотке крови, суточной моче (мкг/мл), его клиренс (мл/мин · 1,73 м²) и экскретируемая фракция (%) у детей с различными формами пиелонефрита

Показатели	Контроль	ПН дизмет.,	ПН обстр. и дизмет.,	ПН обстр.,
Цинк в крови	0,97±0,031	0,777±0,044*	0,757±0,024*	0,678±0,042**
Цинк в моче	0,286±0,035	0,383±0,056*	0,419±0,035*	0,464±0,083*
Клиренс цинка	0,29±0,03	0,338±0,042	0,459±0,03*	0,617±0,042*
Экскретируемая фракция цинка	0,23±0,03	0,31±0,035	0,46±0,028*	0,51±0,033*

ствовало в пользу ренального типа экскреции данного МЭ. Концентрация цинка в сыворотке крови у детей с МКБ, не осложненной ПН, была достоверно выше (1,321±0,068 мкг/мл), чем у детей с МКБ, осложненной ПН (0,795±0,05 мкг/мл; P<0,05), что подтверждает активное вовлечение данного МЭ в процессы камнеобразования, доказанное в ряде работ [2]. Повышенная концентрация МЭ в сыворотке крови является неблагоприятным прогностическим признаком литогенности, так как наряду с активацией кристаллизации он служит одним из модуляторов реабсорбции и секреции веществ в почках [12, 15].

Влияние цинка на функциональное состояние почечных канальцев изучалось методами математического моделирования с расчетом математических регрессионных моделей взаимовлияний [9]. Выявлено патологическое воздействие на функции проксимальных канальцев при уровне экскреции, составляющем 0,378 мкг/мл; патологическое воздействие реализовалось на процессы снижения реабсорбции фосфатов ($r = -0,78$; P<0,05) и уровень аминокислотурии ($r = 0,67$; P<0,05) в группе детей с ТИН. Данная закономерность отмечена и при нарастании экскреции цинка в группах детей с ПН и МКБ. Повышение экскреции до уровня 0,395 мкг/мл влияло на функциональное состояние дистальных канальцев: нарушало аммиогенез ($r = -0,89$; P<0,05) и ацидогенез ($r = -0,69$; P<0,01).

Между уровнем цинка и показателями иммунологической реактивности с помощью факторного анализа выявлены взаимосвязи в группах детей с ТИН и ПН. Между содержанием Т-лимфоцитов ($r = 0,54$; P<0,05), Т-хелперов ($r = 0,49$; P<0,05) и уровнем цинка в сыворотке крови имели место прямые корреляции.

Расширение моновилияния дефицита цинка на популяции иммунокомпетентных клеток при ПН проявляется в виде нарастания их спектра. По данным литературы, доказана роль цинка в образовании гормонов тимуса, преимущественно тимулина [10, 16]. Цинк требуется для регенерации CD4 Т-лимфоцитов [11], истощение субпопуляции которых реализуется в условиях хронического воспаления [13], а также для поддержания популяции цитолитических клеток [6, 11]. Эффекты цинка на образование ключевых иммунологических медиаторов проявляются в виде его участия в основных клеточных функциях типа репликации ДНК, транскрипции РНК, деления и активации клеток [14, 18].

Важнейшим показателем активного воспалительного процесса является уровень СРБ-протеина, одного из важнейших белков острой фазы [7]. Методом регрессионного анализа выявлена обратная взаимосвязь между уровнями цинка и СРБ-протеина в сыворотке крови у детей с ТИН и ПН ($r = -0,45$; P<0,05), что отражает потребление данного МЭ при выработке медиаторов воспаления. По данным литературы, ранняя фаза остро го воспалительного ответа (выработка цитокинов: интерлейкина-1, интерлейкина-6) сопровождается снижением содержания цинка в сыворотке крови [11, 17]. По мнению Shankar A.H., Prasad A.S. [18], цинк также потребляется в процессах антиоксидантной защиты. По данным Rira S., Rira R. [17], иммунологическая реактивность изменяется параллельно снижению плазматической концентрации цинка. Таким образом, выраженное снижение концентрации цинка в сыворотке крови у больных с ТИН и ПН объяснимо с позиций повышенного его потребления на реа-

лизацию активного воспалительного процесса и поддержание адекватного иммунного ответа на асептическое и микробное воспаление в почечной ткани [14, 16—18]. Дефицит цинка при хроническом воспалительном процессе в тубуло-интерстициальной ткани почек приобретает новое качество и может быть идентифицирован, наряду с экскреторным, как дефицит иммунологического потребления.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов в группе детей с ТИН отмечаются прямые корреляции между содержанием цинка в сыворотке крови, количеством работающих фагоцитов ($r = -0,54$; $P < 0,05$) и тестами, характеризующими реактивный потенциал клетки (НСТ инд., $r = 0,67$; $P < 0,05$; ИАН инд., $r = 0,69$; $P < 0,05$). У детей с ПН сила связей между тестами, характеризующими резервные возможности нейтрофилов, нарастает: при НСТ инд. $r = 0,85$ ($P < 0,05$), при ИАН в стимул. реакции $r = 0,79$ ($P < 0,05$), при ФИ $r = 0,88$, ($P < 0,05$), при ФР $r = 0,59$ ($P < 0,05$). Кроме того, углубляющийся дефицит данного МЭ является кофактором снижения способности нейтрофилов к внутриклеточному киллингу ($r = 0,57$; $P < 0,05$). Наши данные совпадают с экспериментальными работами о влиянии дефицита цинка на фагоцитарную активность нейтрофилов и функциональный потенциал клетки в эксперименте [8]. Дефицит цинка в ряду ТИН—ПН, влияя на метаболическую активность и способность нейтрофилов к внутриклеточному киллингу микроорганизмов, служит, по-видимому, кофактором данных нарушений как важнейшего звена патогенеза асептических и микробно-воспалительных заболеваний почек у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С., Риш М.А. Микроэлементозы человека. — М, 1991.
2. Бекназаров Ж.Б.//ВОМид. — 1986,
3. Дельва Ю.В., Нейко Е.М.//Урол. и нефрол. — 1990. — № 1. — С. 72—75.

4. Жаворонков А.А.//Арх. патол. — 1983. — № 9. — С. 77—80.
5. Мальцев С.В.//Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 36—37.
6. Подколзин А.А., Донцов В.В. Микроэлементы и иммунитет. — М., 1994.
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М., 1996.
8. Титенок Л.Н., Сафина Е.Р. и др. Влияние солнечной активности, климата, погоды на здоровье человека и вопросы метеопрофилактики./ Тез. докл. Республ. научн.-практ. Конф. — Казань, 1988, — Том. 2. — С. 36—37.
9. Ферстер Э.А. Статистический анализ. — М., 1983. — С. 192.
10. Baum M.K., Shor Posner G. et al.//J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 1421—1423.
11. Beck F.W., Prasad A.S. et al.// Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272. — P. 1002—1007.
12. Caudarella R., Rizzoli E. et al.// Scanning Microsc. — 1993. — Vol. 1. — P. 371—379.
13. Fraker P.A., King L.E. et al.// J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 399—406.
14. Hambidge M.//J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 1344—1349.
15. Koide T., Bowyer R., Brockis J.// Brit. J. Urol. — 1985. — Vol. 57. — P. 505—509.
16. Prasad A.S.//Mol. Cell Biochem. — 1998. — Vol. 188. — P. 63—69.
17. Ripa S., Ripa R.// Minerva Med. — 1995. — Vol. 86. — P. 315.
18. Shankar A.H., Prasad A.S.// Am. J. Clin. Nutr. — 1988. — Vol. 68. — P. 447—463.

Поступила 16.02.01.

CHANGE OF ZINC HOMEOSTASIS IN KIDNEY DISEASES IN CHILDREN

T.P. Makarova

Summary

The zinc metabolism in kidney pathology in children is studied. The decrease of serum zinc level connected with its increased excretion, that is identified as deficiency of the excretory type, is revealed. The effect of the increased zinc excretion on the functional state of proximal tubules, tested by the level of aminoaciduria and phosphate reabsorption, as well as on the function of distal tubules, determined by the processes of acido- and ammoniogenesis, is established. The depressive effect of zinc on cellular and humoral immunity links as well as on phagocytic activity of neutrophils, that is identified as deficiency of immunologic consumption, is established.