

Терів П.С., Шкурупій Д.А.

ДЕФІЦИТ ЦИНКУ: АКЦЕНТ НА ПИТАННЯХ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

За даними міжнародних організацій розповсюдженість дефіциту цинку серед населення різних країн коливається від 4,2 до 66,8%. В Україні цей показник складає 15,8% [1, с. 18]. Будучи есенціальним мікроелементом, цинк є одним з основних біорегуляторів. Разом з тим, щорічно в світі реєструється близько 7 млн випадків гострих порушень мозкового кровообігу та 1,4 млн випадків черепно-мозкової травми, які є основними причинами гострої церебральної недостатності. В Україні щороку близько 200 тис населення отримують черепно-мозкову травму і від 100 до 120 тис мешканців переносять мозкові інсульти. Смертність тільки від цереброваскулярних захворювань вийшла на друге місце після ішемічної хвороби серця, випередивши при цьому онкологічні захворювання. При цьому частота тяжких уражень головного мозку з кожним роком прогресивно росте, що потребує тривалого лікування даних хворих в умовах відділення інтенсивної терапії [2, с. 65; 3, с. 85].

Ці статистичні дані свідчать про високу актуальність питання оптимізації всіх напрямків лікування і реабілітації даної категорії хворих, в тому числі – і в аспекті корекції обміну цинку.

Біологічна роль цинку в організмі

За поширенням в організмі людини цинк посідає друге місце після заліза. Його загальний вміст складає 1,3–3,0 г, а середній вміст у плазмі крові коливається в межах 13–20 мкмоль/л. Цинк входить до складу понад 200 ферментів, зокрема - оксидоредуктаз (алкогольдегідрогенази, супероксиддисмутази та ін.), трансфераз (РНК-полімерази, ДНК-полімерази та ін.), гідролаз (лужної фосфатази, нуклеотидпірофосфатази, карбоксипептидази А і В та ін.), ліаз (карбоангідрази, колагенази та ін.),

лігаз (піруваткарбоксілази, мітохондріальної РНК-синтетази), ізомераз (ізомерази фосфоманози). Він бере участь у синаптичній передачі імпульсу, синтезі, розпаді вуглеводів, жирів, білків, обміні нуклеїнових кислот, є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів [4, с. 68-71; 5, с. 3-9].

Цинк входить до складу багатьох регуляторів транскрипції і біосинтезу нуклеїнових кислот і протеїнів. Цей мікроелемент забезпечує контроль експресії генів у процесі проліферації і диференціювання клітин. Він є регулятором чутливості тканин до дії різних гормонів і факторів росту. Цинк-місткі нуклеопротеїди беруть участь в генетичній експресії факторів росту і стероїдних рецепторів. Цинк стабілізує структуру ДНК і РНК, активує РНК-полімерази, а також бере участь в процесах транскрипції і реплікації у складі білків хроматину. Цинк є незамінним для генної експресії і метаболізму нуклеїнових кислот, а відповідно - і всіх процесів росту і диференціації клітин. Він коригує адаптаційні механізми при гіпоксемії, збільшує ємнісно-транспортні здатності гемоглобіну по відношенню до кисню і, таким чином, є доведеним адаптоген [6, с. 161; 7, с. 105].

Доведено, що цинк пригнічує ріст *Escherichia coli*, знижує адгезію патогенних кишкових бактерій до епітелію кишечника. Встановлено, що призначення цинку в дозі 5–20 мг на добу під час діареї зменшує її тривалість та тяжкість через інгібіцію цинком натрій-калієвої-АТФ-ази при надмірній її активації [7, с. 105].

Цинк прискорює регенерацію слизового шару кишечника, стимулює активність війок ентероцитів, впливає на мобілізацію вітаміну А, бере участь в синтезі ретинол-зв'язуючого білка в печінці [4, с. 68-71].

Цинк є важливим фактором у підтримці балансу між клітинним і гуморальним імунітетом, посилює клітинну імунну відповідь сприяючи активації Т-лімфоцитів, лейкоцитів, є кофактором тимуліну, необхідним елементом перетворення претимуліну в тимулін, регулює активність

зрілих Т-клітин периферичної крові, стимулює їх дозрівання, бере участь у синтезі γ -інтерферону, входить в структуру інтерлейкіну-2 де виявлено цинк-залежну ділянку. Доведено, що *in vitro* низька концентрація цинку індукує розвиток апоптозу тимоцитів, тому одним із перших проявів його дефіциту у людини є зниження рівня лімфоцитів периферійної крові. Зниження вмісту цинку в організмі супроводжується порушенням хемотаксису поліморфноядерних лімфоцитів, натуральних кілерів, уповільненням процесів фагоцитозу, активності механізмів продукції калпротектину. Дефіцит цинку призводить до зниження реактивності імунної системи за рахунок зниження продукції інтерферону- γ , тумор-некротизуючого фактору- α , інтерлейкіну-2 при збереженні синтезу інтерлейкінів 4, 6 та 10 класів мононуклеальними клітинами [8, с. 95-98].

Цинк стабілізує проникність клітинних та внутрішньоклітинних мембран, діє як протектор у вільнорадикальних реакціях, запобігає розвитку оксидативного стресу, бере участь в процесах мембранного транспорту. Він є компонентом супероксиддисмутази - головного утилізатора вільних радикалів, яка трансформує вільні кисневі радикали до перекису водню, що надалі розкладаються на воду та молекулярний кисень. Роль цинку як антиоксиданта підтверджена його здатністю виступати внутрішньомолекулярним стабілізатором, що попереджує утворення дисульфідних структур. Цинк конкурентно заміщає іони міді та заліза, які є тригерами в утворенні вільних радикалів, що беруть участь в ушкодженні клітин під час запального процесу. На це слід зважити саме у неврологічних хворих, які мають високу частоту транс- та/або ексудації крові в пошкоджену мозкову тканину з накопиченням каталітично активних іонів заліза. Надто чутливі до зміни редокс-потенціалу нейрони головного мозку зазнають критичних змін, пригнічення функція натрій-калієвої-АТФ-ази, внаслідок чого деполяризується нейрональна мембрана, відбувається активація каспаз та запуск апоптичних механізмів руйнації нейронів [9, с.53; 10, с.44-47; 11, с. 43].

Цинк є інгібітором формування і трансформації еритроцитів у їх гемолізовані форми, а також стабілізатором клітинних плазматичних мембран проти дії вірусної інфекції і токсинів. Його іони, які знаходяться в гранулах базофільних гранулоцитів і тучних клітин, стабілізують клітинні мембрани і попереджують дегрануляцію тучних клітин за рахунок утворення меркаптидів з тіоловими групами протеїнів плазматичних мембран та інгібіції ферментів аденозинтрифосфатази і фосфоліпази А2. Цей самий ефект стабілізації клітинних мембран, а також запобігання вивільненню гідролітичних ферментів і прискорення синтезу колагену в процесі регенерації проявляється в покращенні заживлення ран [4, с. 68-71; 6, с. 162].

Везикулярна фракція нейронального цинку вивільняючись в синаптичну щілину при електростимуляції моделює активність різних рецепторів при синаптичній передачі. Цинк є активним модулятором опіоїдних, нікотинових, холінергічних, дофамінових рецепторів, бере участь в обміні та дії тропних гормонів гіпофіза. Виявлена модулююча дія цинку в когнітивній діяльності головного мозку [5, с. 3-9].

Цинк перешкоджає пошкодженню структур гематоенцефалічного бар'єру індукованого фактором некрозу пухлин та оксидом азоту, є інгібітором апоптозу через безпосередній вплив на ферменти родини каспаз, що може призводити до попередження окисного ураження. При цинк-дефіцитних станах констатується підвищення частоти апоптозу в епітелії шлунково-кишкового тракту, пігментному епітелії сітчастої оболонки ока, шкірі, лімфоцитах тимусу, яєчках, ацинарних клітинах підшлункової залози та у нейроепітелії [5, с. 3-9; 6, с. 142-167].

Однією із ранніх ознак дефіциту цинку є зниження сироваткової активності лужної фосфатази та карбоангідази. Як наслідок в таких хворих розвиваються стресові виразки в шлунково-кишковому тракті, що пов'язано із високим вмістом в його слизовій оболонці цинк-місткого ферменту – карбоангідази. Це впливає на вироблення бікарбонатів та

інтенсивність кислотоутворення шлунку, що має важливу роль в протекції слизової оболонки. Антиульцеровенна властивість цинку пояснюється також його інгібуючою дією на викид гістаміну тучними клітинами [6 с. 159].

В умовах відсутності надходження нутрієнтів в шлунково-кишковому тракті відбувається дистрофія, атрофія ентероцитів, порушується бактеріальна колонізація, розвивається гастроінтестинальна недостатність. Ультраструктурні зміни епітелію слизової оболонки кишечника за таких обставин характеризуються надмірною проліферацією епітеліоцитів з їх патологічною кератизацією, дистрофією і активацією апоптозу. У хворих з діарейним синдромом в таких умовах розвивається так зване замкнуте коло між діареєю та рівнем цинку: діарея спричиняє зниження всмоктування нутрієнтів в кишечнику, пошкодження слизової, пришвидшує евакуацію хімусу та втрату специфічних транспортерів цинку. При цьому клітинні детрити, масивна проліферація мікрофлори й неперетравлена їжа виступають як адсорбенти, вони поглинають низку субстанцій, у тому числі - й цинк, знижуючи його біодоступність [7, с.104-106; 12, с. 21-24; 13, с. 3-7].

Механізми та наслідки дефіциту цинку у хворих з гострою церебральною недостатністю

Розвиток критичного стану у хворих з гострою церебральною недостатністю супроводжується порушенням основних вітальних функцій організму, часто загрожує життю пацієнта, потребує негайного оперативного втручання та лікування в умовах відділення інтенсивної терапії. В даних умовах запускаються стресові компенсаторні механізми нейроендокринної регуляції та підтримання вітальних функцій за рахунок масивного викиду глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, катехоламінів та інших стресових гормонів в кровоносне русло. Як наслідок, розвивається запальна системна реакція в організмі, розвиток ішемії

тканин, гіпоксії головного мозку в результаті травми, посилює споживання та збільшує потреби в цинку як мікроелемента, що входить до складу понад 200 основних ферментів. Розвиток гіпертермічної реакції організму при цьому посилює витрати цинку через його втрати з потом. За умови внутрішньочерепної гематоми гемоліз крові веде до втрати великої кількості цинку, який входить до складу карбоангідрази еритроцитів [6, с. 151-153; 15, с.16-35].

Дефіцит цинку у даних хворих в критичних станах також розвивається через тривалі шоків реакції, порушення перистальтики, неможливість проведення адекватного парентерального харчування, або пізно розпочате ентеральне харчування.

Діагностується дефіцит цинку при його вмісті в крові хворого менше 13 мкмоль/л. Однією із ранніх його ознак є зниження сироваткової активності цинк-вмістних ферментів - лужної фосфатази та карбоангідрази. В умовах відсутності надходження нутрієнтів в шлунково-кишковий тракт відбувається атрофія, дистрофія ентероцитів, порушується його бактеріальна колонізація розвивається гастроінтестинальна недостатність, що проявляється порушенням перистальтики, засвоєння їжі, блюванням, закрепами або діареєю, підвищенням абдомінального тиску [14, с. 384–394].

В результаті гіперкатаболізму та недостатньої нутритивної підтримки втрачається м'язова тканина (як субстрат для синтезу вуглеводів) в якій наявний високий вміст цинку (близько 240 мг/кг), розвивається гіпоальбумінемія через яку погіршується транспортування цинку. На цьому фоні дефіцит цинку проявляється поведінковими порушеннями, емоційною нестійкістю, зниженням здатності до навчання, мнемонічними розладами та периферичними нейропатіями. Також цинковий дефіцит проявляється специфічною дефіцитарною енцефалопатією, інтенційним тремором, ністагмом, дизартрією, депресією, емоційною лабільністю, порушення здатності до концентрації уваги, атрофією сосочків язика,

глоситом, дерматитами, гіпогевзією, гіпосмією, алопецією, гіперкератозом, ламкістю нігтів та появою в них білих плям, зниженням імунітету, порушення толерантності до глюкози, порушенням загоєння ран [16, с. 130-138].

Таким чином, аналіз літературних джерел щодо біологічної ролі цинку демонструє його дію в якості біологічного регулятора імунно-генетичної відповіді, нейрональної і гастроінтестинальної протекції організму і формує думку про порушення цих регуляторних впливів в разі виникнення цинкової недостатності. Розуміння патобіохімічних процесів пошкодження головного мозку та наслідків вторинних уражень дає теоретичне та практичне обґрунтування застосування препаратів цинку як системного біорегулятора для оптимізації інтенсивної терапії порушених вітальних функцій у хворих з гострою церебральною недостатністю.

Список використаних джерел

1. Региональный обзор по продовольственной безопасности: Европа и Центральная Азия. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций. Будапешт, 2017. 46 с.
2. Крейдич С. А., Дубов А.М. Актуальность клинического питания при острых нарушениях мозгового кровообращения. Медицина неотложных состояний. 2006. № 4 (5). С. 65-67.
3. Крейдич С. А. Особенности клинического питания в интенсивной терапии неврологических больных. Медицина неотложных состояний. 2008. № 2 (15). С. 85-89.
4. Лекманов А. У., Ерпулева Ю. В. Использование иммунного питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии. 2010. № 3. С. 68-71.
5. Марушко Ю. В., Асонов А. О. Роль дефіциту цинку у клінічній практиці. Новая медицина тысячелетия. 2011. № 3. С. 3-9.

6. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
7. Надрага О. Б., Поцілуйко Н. М. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей. Здоровье ребёнка. 2011. № 4 (31). С. 104-106.
8. Сміян О. І., Савельєв-Кулик Н. О. Вплив сульфату цинку на показники системного імунітету та психологічний статус при вегетативно-судинних дисфункціях у дітей – нащадків ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС. Современная педиатрия. 2009. № 6 (28). С. 95-98.
9. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитации. Под. общей ред. Л. В. Усенко, Л. А. Мальцевой. Днепропетровск : АРТ-ПРЕСС, 2008. Т. 1. 296 с.
10. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейрорепедиатрии и нейродетологии. Лечащий врач. 2012. № 1. С. 44-47.
11. Чекман І. С., Ульберг З. Р., Руденко А. Д. та ін. Цинк і нанозинк: властивості, застосування у клінічній практиці. Український медичний часопис. 2013. № 2 (94). III / IV. С. 42-47.
12. Шейбак Л. Н. Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии. Медицинские новости. 2003. № 5. С. 21-24.
13. Семенов В. Н. Пасечник И. Н. Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний. Вестник интенсивной терапии. 2004. № 1. С. 3 – 7.
14. Blaser A. R., Malbrain M. L. N. G., Starkopf J. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Medicine. 2012. Vol. 38. Issue 3. P. 384–394.

15. Айриян Н. Ю., Анисимов Н. В., Буров С. А. и др. Геморрагический инсульт: практическое руководство. Под. ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 160 с.
16. Косинец В. А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения. Новости хирургии. 2008. Т. 16, № 2. С. 130-138.