

**ЦИНК-ЗАЛЕЖНІ ВПЛИВИ ПРИ ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
З НЕВРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно в світі реєструється близько 7 млн випадків гострих порушень мозкового кровообігу та 1,4 млн випадків черепно-мозкової травми. Частота інсультів в різних країнах світу коливається від 150 до 740 випадків на 100 тис населення. 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 [1, 2]. Ці статистичні дані свідчать про високу актуальність питання оптимізації всіх напрямків лікування і реабілітації даної категорії хворих.

Універсальність механізмів розвитку критичних станів обумовлює у хворих з церебральною недостатністю типові системні патогенетичні реакції. Виділення вазоконстрикторних речовин та одночасне руйнування клітин призводить до масивного викиду в кров біологічно активних пептидів з вазо-, кардіо- та нейротропною дією, тому ішемія носить прогресуючий характер і призводить до залучення у патологічний процес неуразітної ділянки мозкової тканини. Крім того, часто прорив гематоенцефалічного бар'єру викликає сенсibiliзацію організму до мозкових аутоантигенів. Аутоімунний фактор в динаміці посилює набряк головного мозку, спричиняє появу вторинних геморагій. Зниження локального кровоплину в ділянці навколо крововиливу запускає в речовині мозку ішемічні патобіохімічні каскади: зміна метаболізму глутамату, кальцію, вільнорадикальні реакції, перекисне окислення ліпідів, надмірне утворення оксиду азоту, активація астро- і мікрогліальних клітинних пулів і пов'язані з цими змінами імунні зрушення та розвиток локального запалення. Локальне пошкодження мозкової тканини, що супроводжується гіперактивністю протеолізу, є основним пусковим механізмом у розвитку системної запальної відповіді на фоні швидкої активізації симпатико-адреналової,

гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем та супроводжується посиленням викидом у кров'яне русло глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів і катехоламінів, що є проявом неспецифічної стрес-реакції за теорією Ганса Сельє. Як наслідок розвиваються однотипні порушення вітальних функцій через системну гіперметаболічну гіпоксію, цитокіновий ендотоксикоз, вторинні блокади мікроциркуляції, відносну гіповолемію та серцево-судинну недостатність. В подальшому при порушенні компенсаторних механізмів виникають виражені тканинні, органні і системні порушення [1, 2, 7].

Імунні реакції у хворих із церебральною недостатністю носять характер вторинного імунодефіциту, який виражається у зміні клітинного співвідношення різних пулів лімфоцитів при зниженні їх функціональної активності, зниженні маси тиму, селезінки, фагоцитарної активності, титру гемолізину, підвищенні рівнів імуноглобулінів А, М, G та титру гемаглютинінів. Чим важчий стан хворого, тим більше виражений розвиток нейроімунних порушень. В таких умовах активується умовно-патогенна і патогенна мікрофлора, посилюється імунна депресія через накопичення токсинів, протеолітичних ферментів і медіаторів запалення, розвиваються інфекційно-запальні ускладнення [1, 3].

Формування і підтримка імунних реакцій здійснюється переважно мікробною флорою кишечника на тлі порушення його травних функцій. У хворих з неврологічною патологією часто виникає пригнічення перистальтики кишечника за рахунок втрати контролю дienceфальних структур над функцією шлунково-кишкового тракту (ШКТ), формування дисгормональних порушень, глибоких порушень метаболізму в м'якотях тонкої кишки на фоні гіпоксії, яке характеризується втратою здатності сприймати нервові імпульси, порушення виділення серотоніну ентохромафінними клітинами підслизового шару тонкої кишки, зниження прокінетичної субстанції P в стінці тонкої кишки. Внаслідок цього порушується евакуація хіму, що не дає забезпечити адекватну нутритивну підтримку ентєральним шляхом на фоні гіперкатаболізму та підвищеної потреби в нутрієнтах [1].

Такі процеси у більшості неврологічних хворих призводять до формування гастроінтестинальної недостатності, яка характеризується порушенням рухової, всмоктувальної, секреторної та бар'єрної функцій ШКТ. Відсутність перистальтики веде до втрати колонізаційної резистентності кишечника, атрофії слизової оболонки, транслокації патогенної і умовно-патогенної мікрофлори, як наслідок – бактеріємії та розвитку сепсису. Порушення рухової і зниження всмоктувальної функцій кишечника сприяє скупченню рідини в просвіті кишки і розтягуванні її петель. Підвищення тиску в просвіті кишечника веде до порушення мікроциркуляції в стінці кишечника, ішемії та підвищення внутрішньочеревного тиску. Це призводить до внутрішньочерепної гіпертензії за рахунок підвищення внутрішньогрудного та центрального венозного тиску, погіршення венозного відтоку з порожнини черепа, що сприяє розвитку набряку мозку, формуючи хибне коло [8, 13-15].

Церебральна патологія, в т. ч. – і нейрохірургічне оперативне лікування, запускають стресові механізми в наслідок яких розвивається запальна системна реакція і гіпоксично-ішемічні ураження тканин, що збільшує потреби в цинку. Разом з тим, у таких хворих формується дефіцит цинку внаслідок втрати карбоангідрази в зоні гемолізу гематом, гіпергідрозу внаслідок гіпертермії, неадекватного клінічного харчування [1, 8].

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 (алкогольдегідрогеназа, супероксиддисмутаза та ін.), трансфераз (РНК-полімераза, ДНК-полімераза та ін.), гідролаз (лужна фосфатаза, нуклеотидпірофосфатаза, карбоксипептидаза А і В та ін.), ліаз (карбоангідраза, колагеназа та ін.), лігаз (піруваткарбоксилаза, мітохондріальна РНК-ситетаза), ізомераз (ізомеразафосфоманози). Він бере участь у синаптичній передачі імпульсу, синтезі, розпаді вуглеводів, жирів, білків, обміні нуклеїнових кислот, є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів [5, 10-12].

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 у складі білків хроматину бере участь в процесах транскрипції і реплікації. 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 емнісно-транспортні здатності гемоглобіну по

відношенню до кисню і, таким чином, є доведеним адаптоген [4, 9, 10, 12].

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 [6].

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 [5].

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 периферичної крові. Зниження вмісту цинку в організмі супроводжується порушенням хемотаксису поліморфноядерних лімфоцитів, натуральних кілерів, уповільненням процесів фагоцитозу, активності механізму 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 [9, 11].

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 розкладається 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 трансудації 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 деполаризується нейрональна мембрана, відбувається активація каспаз та запуск апоптичних механізмів руйнації нейронів [6, 11, 12].

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 [5, 11].

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 [10].

Цинк перешкоджає пошкодженню структури 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 ШКТ, пігментному епітелії сітчасті оболонки ока, шкірі, лімфоцитах тимусу, яєчках, ацинарних клітинах підшлункової залози та у нейроепітелії [10, 11].

Однією із ранніх ознак дефіциту цинку є зниження сироваткової активності лужної фосфатази та карбоангідрази. Як наслідок в таких хворих розвиваються стресові виразки в ШКТ, що пов'язано із високим вмістом в його слизовій оболонці цинкмісткого ферменту – карбоангідрази. Це впливає на вироблення бікарбонатів та інтенсивність кислотоутворення шлунку, що має важливу роль в протекції слизової оболонки. Антиульцерогенна властивість цинку пояснюється також його інгібуючою дією на викид гістаміну тучними клітинами [5, 7, 11].

В умовах відсутності надходження нутрієнтів в ШКТ відбувається атрофія, дистрофія

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. [3, 5, 13-15].

В результаті гіперкатаболізму та недостатньої нутритивної підтримки втрачається м'язова тканина, яка має високий вміст цинку (близько 240 мг/кг), розвивається гіпоальбумінемія через яку погіршується всмоктування цинку в ШКТ. На цьому фоні дефіцит цього мікроелементу проявляється поведінковими порушеннями, емоційною нестійкістю, зниженням здатності до навчання, зниження пам'яті та периферичними нейропатіями, іноді 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 [4, 5, 11].

Таким чином, пацієнти в критичних станах з церебральною недостатністю мають всі підстави для формування дефіциту цинку, реалізації викликаних ним вторинних церебральних та інших системних пошкоджень. Розуміння цих процесів дає теоретичне та практичне обґрунтування оптимізації цинкзалежних реакцій, розглядаючи при цьому цинк як системний біорегулятор, який може бути застосований в нейрореаніматології з метою не лише лікування, а й профілактики глибоких порушень вітальних функцій.

Література

1. Крейдич С. А. Актуальность клинического питания при острых нарушениях мозгового кровообращения / С. А. Крейдич, А. М. Дубов // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 65-67.
2. Крейдич С. А. Особенности клинического питания в интенсивной терапии неврологических больных / С. А. Крейдич // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 2 (15). – С. 85-89.
3. Лекманов А. У. Использование иммунного питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) / А. У. Лекманов, Ю. В. Ерпулева // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 3. – С. 68-71.
4. Марушко Ю. В. Роль дефициту цинку у клінічній практиці / Ю. В. Марушко, А. О. Асонов // Новая медицина тысячелетия. – 2011. – № 3. – С. 3-9.
5. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
6. Надрага О. Б. Препараты цинку в комплексном лечении острых диарей у детей / О. Б. Надрага, Н. М. Поцілуйко // Здоровье ребёнка. – 2011. – № 4 (31). – С. 104-106.
7. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация: [монография] / под. общей ред. Л. В. Усенко, Л. А. Мальцевой. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2008. – Т. 1. – 296 с.

8. Неполное парентеральное питание с использованием аминокислотных растворов Аминосол и Аминосол КЕ у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В. И. Черный, Г. А. Городник, И. А. Андропова [и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 337-339.
9. Сміян О. І. Вплив сульфату цинку на показники системного імунітету та психологічний статус при вегетативно-судинних дисфункціях у дітей – нащадків ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / О. І. Сміян, Н. О. Савельєв-Кулик // Сучасна педіатрія. – 2009. – № 6 (28). – С. 95-98.
10. Студеникин В. М. Цинк в нейропедиатрии и нейродиетологии / В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунжуаева, В. И. Шелковский // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 44-47.
11. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2013. – № 2 (94), III / IV. – С. 42-47.
12. Шейбак Л. Н. Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии / Л. Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2003. – № 5. – С. 21-24.
13. Gastrointestinal failure score in critically ill patients / M. M. Berger, M. Oddo, J. Lavanchy [et al.] // Critical Care. – 2008. – Vol. 12 (6). – P. 436.
14. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study [Електронний ресурс] / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // Critical Care. – 2008. – Vol. 12. – Режим доступу до журн.: <http://ccforum.com/content/12/4/R90>.
15. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESCM Working Group on Abdominal Problems / A. R. Blaser, M. L. N. G. Malbrain, J. Starkopf [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2012. – Vol. 38, Issue 3. – P. 384-394.

УДК 616. 8:01/09

ЦИНК-ЗАЛЕЖНІ ВПЛИВИ ПРИ ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З НЕВРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Терів П. С., Шкурупій Д. А.

Резюме. У літературному огляді обґрунтовується можливість розвитку дефіциту цинку у хворих з неврологічною патологією, які лікуються в умовах інтенсивної терапії. На основі даних літератури наводиться біологічна дія цинку, а також доводиться можливість виникнення його дефіциту внаслідок розвитку гастроінтестинальної недостатності. Описуються можливі наслідки виникнення дефіциту цинку у неврологічних хворих в критичних станах.

Ключові слова: цинк, неврологічна патологія, інтенсивна терапія.

УДК 616. 8:01/09

ЦИНК-ЗАВИСИМЫЕ ВЛИЯНИЯ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Терив П. С., Шкурупий Д. А.

Резюме. В литературном обзоре обосновывается возможность развития дефицита цинка у больных с неврологической патологией, которые лечатся в условиях интенсивной терапии. На основе данных литературы приводится биологическое действие цинка, а также доказывается возможность возникновения его дефицита в результате развития гастроинтестинальной недостаточности. Описываются возможные последствия возникновения дефицита цинка у неврологических больных в критических состояниях.

Ключевые слова. Цинк, неврологическая патология, интенсивная терапия.

UDC 616. 8:01/09

Zinc-Dependent Effects during Intensive Care in Patients with Neurological Disorders

Teriv P. S., Shkurupiy D. A.

Abstract. The review of the literature considered zinc dysmetabolism and its consequences in patients with neurological disorders in the intensive care unit. Patients with severe brain affection requiring long term care in the intensive care unit.

Patients with cerebral insufficiency have common systemic reactions leading to overlay of unaffected areas of brain tissue to the pathological process. This exasperates the pathological cascade of reactions which leads to affecting other organs.

Patients with neurological disorders often suffer from gastrointestinal insufficiency, which prevents providing adequate nutritional support and enhances existing immune reactions as a result of bacterial translocation which in its turn leads to sepsis pathway. Motor and secretory disorders of the gastrointestinal tract lead to increasing intra-abdominal pressure, which affects the venous blood flow and furthers brain neoplasm, forming a vicious circle.

In such circumstances tissues require a number of substances, including zinc at its already existing deficit. Zinc is a part of over 200 enzymes involved in the transmission of nerve impulses and synthesis of biological substances.

Zinc is part of many regulators of transcription and biosynthesis of nucleic acids, it provides cells proliferation and differentiation processes.

Zinc accelerates regeneration of intestinal canal mucin layer, is an important factor in maintaining the balance between cellular and humoral immunity, it stabilizes cell permeability and permeability of intracellular membranes, is an apoptosis inhibitor. Zinc was proved to be an antioxidant.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Vesicular fraction of neuronal zinc escaping to a synaptic cleft at electrical stimulation models activity of various receptors at synaptic transmission and prevents affecting blood-brain barrier structures.

One of the early signs of zinc insufficiency is decreasing serum activity of alkaline phosphatase and carbonic anhydrase. Consequently, such patients begin suffering from stress GIT ulcers.

Patients with gastrointestinal insufficiency have pathological keratinization and enterocytes degeneration with apoptosis activation. Patients with diarrhea syndrome under these conditions occur in a vicious circle between diarrhea and the level of zinc: diarrhea leads to loss of specific zinc transporters. In this case, cell detritus, microflora and undigested food bind zinc, reducing its bioavailability.

Hyper-catabolism and insufficient nutritional support lead to the loss of muscle tissue with high zinc content, evolving hypoalbuminemia which prevents zinc absorption in the gastrointestinal tract. Against this background, the deficiency of this micro element is manifested by a number of clinical manifestations incl. – with the nervous system.

Thus, patients in critical conditions with cerebral insufficiency have all the reasons for the formation of zinc insufficiency and caused by this factor secondary affects. Understanding these processes grounds the tactics of optimization zinc-dependent reactions in neuro-intensive care for treatment and prevention of deep life-support dysfunction.

Key words: Zinc, neurological disorders, intensive care.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 4. 04. 2014 р.