

Патогенетические и прогностические аспекты дефицита меди и цинка у тяжелообожженных больных

О. В. Костина, Е. А. Галова, М. В. Преснякова, А. С. Пушкин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить содержание меди и цинка в сыворотке крови тяжелообожженных больных и оценить их возможности в качестве прогностических критериев исхода ожоговой болезни.

Материалы и методы. Обследовано 37 пациентов с площадью ожога $50,7 \pm 17,2\%$ поверхности тела, из них 7 человек умерли. В течение 14 суток после получения термической травмы в сыворотке крови оценивалось содержание меди, цинка, альбумина, глобулинов, преальбумина.

Результаты. В период ожогового шока обнаружен дефицит меди и цинка. Мониторинг показателей выявил в дальнейшем нормализацию уровня меди и тенденцию к повышению концентрации цинка с нормализацией лишь к 14 суткам после получения ожога. Обнаружена сопряженность дефицита микроэлементов с уровнем альбумина, преальбумина и глобулинов. Выявлена корреляционная взаимосвязь дефицита меди и цинка с наличием сепсиса и вероятностью летального исхода. Установлено, что снижение уровня цинка ниже $4,7$ ммоль/л приводит к 24-кратному увеличению шансов летального исхода, снижение содержания меди ниже 13 мкмоль/л – к 10-кратному увеличению шансов. Чувствительность и специфичность оценки порогового значения концентрации цинка составила 71 % и 90 % соответственно, концентрации меди – 80 % и 75 % соответственно.

Заключение. В период ожогового шока выявляются гипокупремия и гипоцинкемия. В дальнейшем отмечается нормализация уровня меди и тенденция к нормализации концентрации цинка. Выявленная ассоциация дефицита цинка и меди с развитием септических осложнений предполагает использование концентраций этих микроэлементов в качестве дополнительных биомаркеров сепсиса. Определены пороговые значения концентрации цинка и меди в сыворотке крови, определяющие риск летального исхода ожоговой болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк, медь, ожоговая болезнь.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic and prognostic aspects of copper and zinc deficiency in severely burned patients

O. V. Kostina, E. A. Galova, M. V. Presnyakova, A. S. Pushkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

Objective. To study the copper and zinc content in the severely burned patients' blood serum and evaluate their capabilities as prognostic criteria for the burn disease outcome.

Materials and methods. 37 patients with a burn area of $50,7 \pm 17,2\%$ of the body surface were examined, 7 of them died. The content of copper, zinc, albumin, globulins and prealbumin in blood serum was assessed within 14 days after receiving thermal injury.

Results. A copper and zinc deficiency was found during the burn shock. In the future, the copper levels normalization and a tendency to the zinc concentration increase with normalization by 14 days after burn injury are noted. The micronutrient deficiency correlation with the albumin, prealbumin and globulins levels was found. The conjugacy between hypocynemia and hypocupremia with the sepsis presence and the death probability was revealed. A decrease in zinc levels below $4,7$ mmol/l leads to a 24-fold increase in the death chances and in copper content below 13 mmol/l – to a 10-fold increase in the chances. The sensitivity and specificity of the zinc concentration threshold value assessment was 71 % and 90 %, respectively, and the copper concentration was 80 % and 75 % respectively.

Conclusion. During the burn shock hypocupremia and hypocynemia are detected. Further normalization of the copper level and a tendency to zinc concentration normalization were revealed. Zinc and copper concentrations can serve as additional sepsis biomarkers. Threshold values of zinc and copper concentrations in blood serum have been determined which determine the fatal outcome risk of burn disease.

KEYWORDS: zinc, copper, burn disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Ожоговая болезнь характеризуется развитием системной воспалительной реакции, нарушениями свертываемости крови и микроциркуляции, глубокими метаболическими изменениями, а также дефицитом микро- и макроэлементов [1]. Нарушения обмена меди и цинка могут являться одним из звеньев патогенеза ожоговой болезни, что связано с их ключевой ролью

во многих физиологических клеточных процессах. Благодаря окислительно-восстановительным свойствам медь участвует в регуляции свободнорадикальных процессов, будучи компонентом плазменных факторов крови V и VII, оказывает влияние на свертываемость крови, медь также обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами [2, 3]. На модели экспериментальной

ожоговой раны установлено, что ионы меди оказывают влияние на уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-6 и IL-8) и трансформирующего фактора роста бета-1, стимулируют повторную эпителизацию [4]. Медь входит в состав лизилоксидазы, необходимой для стабилизации коллагеновых фибрилл и эластина во внеклеточном матриксе кожи [5]. Являясь структурным компонентом ангиогенина, медь оказывает влияние на ангиогенез, экспрессию фактора роста фибробластов и эндотелия сосудов, стимулируя таким образом заживление ран [6, 7]. Учитывая плюрипотентную роль цинка и его участие во многих витальных процессах в организме, также становится очевидной его значимость в патогенезе ожоговой болезни. Вовлеченность этого микроэлемента в молекулярные механизмы ранозаживления обусловлена его участием в сосудистом, тромбоцитарном и плазменном гемостазе. Участие цинка в репарации поврежденных тканей опосредовано его противовоспалительным, мембраностабилизирующим, эпителизирующим действием. Будучи компонентом белков, участвующих в каскадном механизме заживления ран, цинк необходим для процессов пролиферации клеток, реэпителизации, образования грануляционной ткани, ангиогенеза, ремоделирования матрикса [8]. Цинк оказывает влияние на иммунную систему, а являясь кофактором антиоксидантных ферментов, регулирует баланс между про- и антиоксидантами. Важная роль отводится цинку в поддержании целостности кишечной стенки, являющейся барьером на пути проникновения бактерий и их токсинов в кровеносное русло [9].

Анализ литературы показал неоднозначность сведений о содержании меди и цинка в крови обожженных больных. Так, в исследовании М. Г. Коваль и соавт. [10] показано, что гипокупремия отмечалась лишь с 7 суток ожоговой болезни. Результаты, полученные G. Khorasani и соавт. [11], свидетельствуют о низком уровне меди и цинка на протяжении 14 дней после ожога, V. S. Voruganti и соавт. [12] сообщают о недостаточности этих минералов на всем протяжении периода госпитализации, тогда как I. Gutowska и соавт. [13] выявили небольшое снижение уровня как цинка, так и меди в первые сутки после получения ожога, причем показатели оставались выше нижней границы нормы. Обнаруженные расхождения в литературных данных, возможно, связаны с неоднородностью выборок, различными методами исследования и различной тактикой лечения пациентов, оказывающей влияние на содержание микроэлементов в крови.

В настоящее время ведутся поиски оптимальных путей коррекции недостаточности микроэлементов, пересматриваются имеющиеся протоколы нутритивной поддержки при ожоговой болезни с учетом дефицита цинка и меди [14–17]. В то же время анализ отечественной литературы показал недооцененность вопроса изучения нарушений баланса этих минералов у тяжелообожженных больных, не обнаружено сведений о прогностической значимости дефицита цинка и меди.

Цель работы – изучить содержание меди и цинка в сыворотке крови тяжелообожженных больных и оценить их возможности в качестве прогностических критериев исхода ожоговой болезни.

Материал и методы исследований

В обследование было вовлечено 37 пациентов (6 женщин и 31 мужчина в возрасте $42,5 \pm 14,5$ года), получивших ожоговую травму на площади $50,7 \pm 17,2$ % поверхности тела. У 7 пациентов зафиксирован летальный исход: 4 из них умерли на 3–15 сутки, 3 – на 37–49 сутки с момента получения травмы. Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ожогового центра Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета. Исследование осуществлялось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2013) и одобрено локальным этическим комитетом. 30 условно здоровых добровольцев (группа контроля), сопоставимых по возрасту и полу, вошли в группу контроля.

Забор крови для исследований осуществляли на 1, 2, 3, 7, 9 и 14 сутки после получения термической травмы. Биохимические параметры крови определяли в сыворотке крови на анализаторе AU 480 Beckman Coulter (США). Содержание меди оценивали с помощью реагентов фирмы «Randox» (Великобритания), цинка – «Вектор-Бест» (Россия), альбумина, глобулинов – с использованием наборов реагентов «BioSystems» (Испания), преальбумина – «DiaSys» (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы Statistika 13 (StatSoft, Inc.). Для проверки характера распределения вариационных рядов использовали W-критерий Шапиро-Уилка. Поскольку распределения полученных результатов отличались от нормального, рассчитывались медиана и границы межквартильного диапазона – Me [Q1; Q3]. Статистическую значимость различий между изучаемыми показателями вычисляли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Корреляционные связи между переменными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена (r) и гамма (γ).

Для расчета прогностической значимости содержания цинка и меди в сыворотке крови проводили ROC-анализ. Анализировали следующие параметры: AUC (area under curve) – площадь под кривой, характеризующая ценность показателя (0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная) и cut off point – пороговое значение. Для оценки прогностической значимости полученных пороговых показателей меди и цинка использовался метод логистической регрессии. Характеристиками информативности концентрация меди и цинка в сыворотке крови в качестве прогностических маркеров служили чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного результата (P_+), прогностичность отрицательного результата (P_-).

Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

Таблица 1
Изменения концентрации меди, цинка, белковых фракций в сыворотке крови обожженных больных

Показатель	Контроль	Сутки после ожога					
		1	2	3	7	9	14
Медь, мкмоль/л	15,5 [13,3; 17,4]	11,7 [10,1; 14,7]*	13,3 [10,7; 15,8]*	13,7 [12,1; 15,9]*	16,9 [15,4; 19,4]	16,1 [14,1; 18,4]	19,0 [13,5; 21,2]
Цинк, мкмоль/л	11,4 [10,5; 12,4]	6,0 [4,1; 7,0]	6,75 [4,7; 8,2]*	7,1 [4,7; 10]*	7,5 [6,2; 10,5]*	8,7 [7,6; 13,6] *	10,1 [8; 12,9]
Cu/Zn	1,18 [0,9; 1,34]	2,3 [1,8; 4,34]*	1,92 [1,57; 2,8]*	2,22 [1,55; 3,01]*	2,25 [1,56; 2,85]*	1,53 [1,1; 2,17]	1,79 [1,28; 2,26]*
Альбумин, г/л	45,1 [42,8; 48,0]	25,5 [22,6; 29,6]*	26,8 [23,9; 29,9]*	25,9 [23,1; 29,6]*	26,7 [23,7; 30,7]*	24,9 [22,0; 31,3]*	27,7 [25,0; 32,1] *
Преальбумин, г/л	0,24 [0,22; 0,3]	0,12 [0,1; 0,16]*	0,11 [0,09; 0,137] *	0,1 [0,09; 0,127]*	0,09 [0,07; 0,125] *	0,1 [0,06; 0,15]*	0,115 [0,07; 0,157] *
Глобулины, г/л	29 [24,7; 32,1]	22,2 [19,2; 24,6]*	22,6 [22,5; 24,7]*	23,1 [20,6; 15,9]*	27,3 [25,1; 30,3]	28,8 [27,5; 31,2]	31,0 [27,4; 32,8]

Примечание: * – статистическая значимость различий с показателем контрольной группы.

Результаты

Проведенные исследования обнаружили дефицит меди и цинка в острый период ожоговой болезни. Медиана концентрации меди в сыворотке крови обследованных больных в первые трое суток ожоговой болезни была статистически значимо ниже на 30 %, 20 % и 12 % соответственно по сравнению со значением условно здоровых людей (табл. 1). В период ожогового шока недостаточность меди сопровождалась выраженной гипоцинкемией. Минимальное зафиксированное значение концентрации цинка соответствовало 0,8 мкмоль/л, медиана концентрации исследуемого микроэлемента была ниже значения контрольной группы в 1,6–1,9 раза ($p=0,001$). Оценка динамических изменений содержания цинка и меди показала нормализацию уровня Cu и тенденцию к повышению концентрации Zn с нормализацией лишь к концу срока наблюдения.

Учитывая возможную конкуренцию между медью и цинком, целесообразным являлась оценка баланса между этими микроэлементами. Анализ соотношения содержания меди и цинка в сыворотке крови обнаружил выраженное отклонение от показателя условно здоровых добровольцев на протяжении практически всего периода обследования пациентов.

Детальный анализ результатов пациентов, основанный на оценке частоты девиаций содержания меди и цинка по сравнению с контрольной группой, показал высокую распространенность минерального дефицита, наиболее выраженную в первые трое суток после получения термической травмы (табл. 2). Если недостаточность цинка наблюдалась в шоковый период почти у каждого

Таблица 2
Частота встречаемости дефицита микроэлементов у тяжелообожженных больных, %

Сутки обследования	Медь	Цинк
1	65	95*
2	52	97*
3	45	79*
7	8	74*
9	8	66*
14	8	63*

Примечание: * – статистическая значимость различий с частотой встречаемости дефицита меди ($p<0,05$).

пациента, то дефицит меди наблюдался в 1,5–1,8 раза реже. В дальнейшем низкий уровень цинка регистрировался более чем у половины больных (63–74 %), тогда как меди – в единичных случаях.

Микроэлементная недостаточность протекала на фоне гипопротейнемии (табл. 1). Гипоальбуминемия и гипопреальбуминемия наблюдались на всем протяжении исследований, медиана концентрации альбумина была статистически значимо ниже показателя условно здоровых людей в среднем в 1,6–1,8 раза, преальбумина – в 2–2,6 раза. Снижение содержания глобулинов отмечалось лишь в период шока – в среднем в 1,3 раза. Острый период ожоговой болезни характеризовался наличием положительных корреляционных связей между концентрациями изучаемых микроэлементов и уровнями альбумина, преальбумина и глобулинов (табл. 3), при этом взаимосвязь уровня меди с белковыми фракциями прослеживалась

Таблица 3
Корреляционные связи (r) содержания микроэлементов с белковыми фракциями в сыворотке крови тяжелообожженных больных

Сутки после ожога	Альбумин		Преальбумин		Глобулины	
	Cu	Zn	Cu	Zn	Cu	Zn
1	0,55 , $p=0,003$	0,3 , $p=0,04$	0,4, $p=0,04$	0,02, $p=0,9$	0,78 , $p=0,001$	0,33 , $p=0,04$
2	0,66 , $p=0,001$	0,5 , $p=0,001$	0,17, $p=0,3$	0,7 , $p=0,001$	0,6 , $p=0,001$	0,2, $p=0,1$
3	0,45 , $p=0,01$	0,46 , $p=0,005$	0,2, $p=0,2$	0,34 , $p=0,04$	0,57 , $p=0,001$	0,18, $p=0,3$
7	0,22, $p=0,3$	0,16, $p=0,4$	0,3, $p=0,1$	0,3, $p=0,09$	0,26, $p=0,23$	0,16, $p=0,3$
9	0,4, $p=0,1$	0,6 , $p=0,002$	0,4, $p=0,1$	0,53 , $p=0,008$	-0,3, $p=0,2$	0,27, $p=0,2$
14	-0,5, $p=0,06$	0,55 , $p=0,002$	-0,2, $p=0,3$	0,43 , $p=0,02$	0,04, $p=0,8$	0,03, $p=0,8$

Таблица 4
Корреляционные связи (γ) концентрации меди и цинка в сыворотке крови с наличием сепсиса у пациента и вероятностью неблагоприятного исхода

Сутки после ожога	Сепсис		Летальный исход	
	Cu	Zn	Cu	Zn
1	-0,4, $p=0,15$	-0,49 , $p=0,03$	-0,2, $p=0,46$	-0,05, $p=0,8$
2	-0,7 , $p=0,002$	-0,55 , $p=0,02$	-0,6 , $p=0,01$	-0,46 , $p=0,02$
3	-0,51 , $p=0,03$	-0,65 , $p=0,005$	-0,66 , $p=0,006$	-0,72 , $p=0,001$
7	-0,73 , $p=0,02$	-0,59 , $p=0,04$	-0,66 , $p=0,03$	-0,75 , $p=0,005$
9	-0,75 , $p=0,04$	-0,52, $p=0,15$	-0,56, $p=0,1$	-0,47, $p=0,19$
14	-0,93 , $p=0,01$	-0,92 , $p=0,01$	-0,73, $p=0,1$	-0,5, $p=0,09$

Таблица 5
Операционные характеристики ROC-анализа прогнозирования летального исхода при снижении концентрации цинка и меди

Показатель	AUC	Cut off point	Se	Sp	P_+	P_-
Цинк	0,906 $\pm$ 0,068	4,7 мкмоль/л	71	90	62,5	94
Медь	0,836 $\pm$ 0,089	13 мкмоль/л	80	75	40	93

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, cut off point – пороговое значение, Se – чувствительность, Sp – специфичность, P_+ – прогностичность положительного результата, P_- – прогностичность отрицательного результата.

Таблица 6
Результаты оценки факторов риска летального исхода ожоговой болезнью методом логистической регрессии

Показатель	B_0	B_1	χ^2	OR [95% CI]	p
[Zn]<4,7 мкмоль/л	-3,17	3,17	9,8	24 [2,08; 276,2]	0,002
[Cu]<13 мкмоль/л	-2,89	2,33	4,8	10,3 [0,87; 121,0]	0,03

Примечание: B_0 – свободный член в уравнении регрессии, B_1 – коэффициент регрессии независимого фактора «риска», χ^2 – критерий Пирсона, OR – отношение шансов, [95% CI] – 95% доверительный интервал.

только в шоковый период. Выявлена сопряженность концентраций цинка, альбумина и преальбумина, с уровнем глобулинов отмечена слабая связь в первые сутки после ожога.

В таблице 4 представлены результаты анализа корреляционной связи содержания меди и цинка в сыворотке крови с наличием сепсиса и вероятностью летального исхода у обследованных больных. Выраженная ассоциация дефицита меди в сыворотке крови и развития сепсиса отмечалась на протяжении почти всего периода обследования. Низкий уровень меди на 2–7 сутки был сопряжен с вероятностью летального исхода. Снижение содержания цинка также ассоциировалось с развитием сепсиса, выявлена отрицательная корреляция с летальным исходом заболевания в период со 2 по 7 сутки обследования.

На основании полученных данных была предпринята попытка оценки возможностей применения низких концентраций исследуемых микроэлементов, как предикторов летального исхода. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 5.

Чувствительность и специфичность оценки концентрации цинка в точке cut off составила 71 % и 90 % соответственно, концентрации меди – 80 % и 75 % соответственно. Площадь под ROC-кривой, характеризующая прогностическую ценность концентрации цинка, превышала таковую у концентрации меди. Вероятность реализации неблагоприятного прогноза исхода ожоговой болезни (P_+) в случае недостаточности цинка была в 1,5 раза выше, чем меди, прогностичность отрицательного результата была одинаково высокой ($P_-=93-94\%$).

Результаты анализа данных, выполненного методом логистической регрессии, подтверждают причинно-следственную связь низких значений исследуемых биомаркеров с летальным исходом (табл. 6). Согласно полученной модели, снижение уровня цинка ниже 4,7 мкмоль/л приводит к 24-кратному увеличению шансов неблагоприятного исхода, снижение содержания меди ниже 13 мкмоль/л – к 10-кратному увеличению шансов.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что тяжелое термическое поражение влечет за собой развитие дефицита в крови меди и цинка, максимально выраженное в течение ожогового шока. Снижение содержания этих микроэлементов может быть обусловлено экссудативными потерями, перераспределением в печень, недостаточным поступлением с пищей, нарушением всасываемости в кишечнике, повышенным выделением с мочой [18, 19]. Учитывая разнообразные структурные, каталитические, сигнальные свойства этих микроэлементов, их дефицит будет усугублять нарушения гомеостаза обожженных пациентов: недостаточность цинка у тяжелообожженных пациентов может являться одной из причин альтерации кишечной стенки и бактериальной транслокации [20], изменения содержания меди, также как и цинка будут влиять на нарушения иммунного статуса, повышать образование активных форм кислорода за счет снижения активности Zn, Cu-супероксиддисмутазы. Учитывая роль этих микроэлементов в качестве регуляторов заживления ран, их дефицит может оказать негативное воздействие на репарацию тканей у обожженных больных.

Соотношение Cu/Zn является одной из важнейших биологических констант в организме. Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе между этими микроэлементами: дефицит цинка превалировал над дефицитом меди на протяжении всего срока исследования. Повышенная относительно уровня цинка концентрация меди может стимулировать образование гидроксильных радикалов посредством активации реакции Фентона, способствуя тем самым усилению интенсивности свободнорадикальных процессов и воспалительной реакции [21].

Настоящее исследование подтвердило зависимость гипопинкемии в период шока от низкого уровня альбумина – основного транспортера цинка [22], а также выявило сопряженность и в более поздние сроки. Причиной гипопинкемии являются нарушение

синтеза белка в печени, активный катаболизм, характерные для острого периода ожоговой болезни. Снижение связывающей способности альбумина вероятно обусловлено увеличением содержания в крови свободных жирных кислот вследствие катаболизма [23], которые модулируют сродство альбумина к Zn, вызывая нарушение его связывания [24]. Альбумин влияет на экспорт цинка из энтероцитов через взаимодействие с базолатеральным экспортером цинка ZnT-1 [25], следовательно, дефицит альбумина в определенной степени может обуславливать нарушение всасываемости этого минерала в кишечнике. Еще одним лигандом металлов является преальбумин [26] – негативный реактант острой фазы воспаления и маркер белково-энергетической недостаточности, с содержанием которого обнаруживалась прямая корреляционная связь концентрации цинка. Менее выраженная ассоциация уровня глобулинов с концентрацией цинка (на 1 сутки после ожога), свидетельствует о более значимой роли альбумина и преальбумина как транспортных белков, нежели глобулинов. С альбумином также связан второй по величине после церулоплазмينا пул меди в плазме крови [27], при этом корреляционные связи обнаруживались в первые трое суток обследования, тогда как с уровнем преальбумина, также способным связывать медь [28] – только в первые сутки. В период ожогового шока прослеживалась отчетливая связь уровня меди с содержанием глобулиновых фракций. Ассоциация уровней меди и глобулинов может быть связана с изменениями концентрации транспортного белка – церулоплазмينا, относящегося к фракции α_2 -макроглобулинов и являющегося положительным маркером острой фазы воспаления. Наличие корреляционных связей содержания изучаемых микроэлементов и глобулиновых фракций может быть также обусловлено вовлеченностью γ -глобулинов в их связывание и транспортировку [29].

Очевидно, что длительная гипоцинкемия и более быстрое восстановление в крови уровня меди обусловлены сохранявшимися гипоальбуминемией, гипопреальбуминемией и нормализацией уровня глобулинов соответственно. Учитывая выявленную гипопроотеинемию, дотации микроэлементов пациентам должны сопровождаться нормализацией содержания транспортных белков, чтобы не превысить их связывающую способность и избежать возможные негативные эффекты супрафизиологических концентраций цинка и меди.

Ассоциация недостаточности исследованных микроэлементов с развитием сепсиса у обожженных больных объясняется их влиянием на иммунную систему. Дефицит меди сопровождается снижением количества и нарушением функции нейтрофилов, Т-клеток, NK-клеток, синтеза интерлейкина-2 [30]. Гипоцинкемия сопровождается дисфункцией Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов, повреждением гастроинтестинального барьера и транслокацией бактерий и, как следствие, усугублением системного воспалительного ответа, развития сепсиса и полиорганной недостаточности [31]. В то же время, снижение уровня цинка в сыворотке крови на фоне сепсиса имеет

физиологическое значение, связанное с ограничением доступа патогенных микроорганизмов к ионам металлов. Перераспределение Zn в печень способствует повышению антиоксидантной защиты, стабилизации мембран гепатоцитов. Кроме того, цинк является структурным компонентом ферментов, участвующих в процессах транскрипции и трансляции, соответственно увеличение его содержания в печени окажет стимулирующее влияние на синтез цитокинов и белков острой фазы воспаления и цитокинов. Снижение концентрации цинка в сыворотке крови влияет на созревание иммунных клеток (снижение регуляции лимфопоэза и усиление – миелопоэза) [32]. P. J. Fraker и L. E. King предложили гипотезу о “перепрограммировании иммунной системы”: в контексте сепсиса снижение уровня цинка в сыворотке крови рассматривается как стимулирующий сигнал для перехода от адаптивного иммунитета к быстрой врожденной иммунной реакции [33].

Проведенный анализ продемонстрировал клиническую информативность низких концентраций цинка и меди в качестве критериев вероятности летального исхода у обожженных больных: качество прогностической модели по данным ROC-анализа оценивалось как отличное для цинка и очень хорошее – для меди. Определены пороговые значения содержания этих микроэлементов, ниже которых возрастает риск неблагоприятного исхода ожоговой болезни (4,7 мкмоль/л для цинка и 13 мкмоль/л – для меди). Согласно полученным данным, для прогнозирования вероятности летального исхода ожоговой болезни наиболее эффективной моделью является оценка дефицита цинка.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об актуальности изучения микроэлементозов при ожоговой болезни и разработки в дальнейшем стратегии восполнения запасов цинка и меди, которая будет способствовать снижению инфекционных и хирургических осложнений и повысит эффективность лечения ожоговой болезни. Содержание Cu и Zn в сыворотке крови целесообразно включить в рутинные клинические характеристики тяжелообожженных пациентов в качестве дополнительных биомаркеров и прогностических переменных.

Выводы

1. В период ожогового шока выявляются гипокупремия и гипоцинкемия. В дальнейшем отмечается нормализация уровня меди и тенденция к повышению концентрации цинка с нормализацией лишь к 14 суткам после получения ожога.
2. Обнаружена ассоциация дефицита цинка и меди с развитием септических осложнений, что предполагает использование концентраций этих микроэлементов в качестве дополнительных биомаркеров сепсиса.
3. Определены пороговые значения концентрации цинка и меди в сыворотке крови, определяющие риск неблагоприятных событий в развитии ожоговой болезни: гипоцинкемия имеет более значимую прогностическую ценность у пациентов с тяжелой термической травмой в качестве предиктора летального исхода, чем дефицит меди.

Список литературы/References

- Zwieretto W., Styburski D., Maruszewska A. et al. Bioelements in the treatment of burn injuries – The complex review of metabolism and supplementation (copper, selenium, zinc, iron, manganese, chromium and magnesium). *J Trace Elem Med Biol*. 2020; 62: 126616. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126616
- Костина О. В., Преснякова М. В., Альбицкая Ж. В. Биологическая роль меди в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы. *Экология человека*. 2020; 27(4): 42–47. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-4-42-47
- Kostina O. V., Presnyakova M. V., Albitskaya Z. V. Biological role of copper in pathogenesis of autism in children: a literature review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2020; 27(4): 42–47. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-4-42-47
- Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с.
- Rebrov V. G., Gromova O. A. Vitaminy, makro- i mikroelementy [Vitamins, macro- and microelements]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008. 960 p.
- Ogen-Shtem N., Chumik N., Silberstein E. et al. Copper Ions Ameliorated Thermal Burn-Induced Damage in ex vivo Human Skin Organ Culture. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021; 34(6): 317–327. DOI: 10.1159/000517194
- Borkow G., Okon-Levy N., Gabbay J. Copper oxide impregnated wound dressing: biocidal and safety studies. *Wounds*. 2010; 22(12): 301–10. PMID: 25901580
- Landiscina M., Bagold C., Mandinova A. et al. Copper induces the assembly of a multiprotein aggregate implicated in the release of fibroblast growth factor 1 in response to stress. *J Biol Chem*. 2001; 276(27): 25549–57. DOI: 10.1074/jbc.M102925200
- Sen C. K., Khanna S., Venojarvi M. et al. Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(5): H1821–7. DOI: 10.1152/ajpheart.01015.2001
- Лебедева С. А., Галенко-Ярошевский (м.п.) П. А., Рычка В. О. и соавт. Молекулярные аспекты ранозаживляющего действия цинка как эссенциального микроэлемента. *Микроэлементы в медицине*. 2022; 23(1): 14–23. DOI: 10.19112/2413-6174-2022-23-1-14-23
- Lebedeva S. A., Galenko-Yaroshevsky (Jr.) P. A., Rychka V. O. et al. Molecular aspects of the wound healing effect of zinc as an essential trace element. *Trace elements in medicine*. 2022; 23(1): 14–23. DOI: 10.19112/2413-6174-2022-23-1-14-23
- Skrovanek S., DiGuilio K., Bailey R. et al. Zinc and gastrointestinal disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 496–513. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.496
- Коваль М. Г., Сорокина Е. Ю., Пыхтева Е. Д. Дефицит эссенциальных микроэлементов как предиктор течения ожоговой болезни. *Медицина невідкладних станів*. 2020; 16 (3): 99.
- Koval' M. G., Sorokina E. Yu., Pykheva E. D. Essential trace elements deficiency as a predictor of the burn disease course. *Emergency medicine*. 2020; 16 (3): 99.
- Khorasani G., Hosseinimehr S. J., Kaghazi Z. The alteration of plasma's zinc and copper levels in patients with burn injuries and the relationship to the time after burn injuries. *Singapore Med J*. 2008; 49(8): 627–30. PMID: 18756346
- Voruganti V. S., Klein G. L., Lu H. X. et al. Impaired zinc and copper status in children with burn injuries: need to reassess nutritional requirements. *Burns*. 2005; 31(6): 711–6. DOI: 10.1016/j.burns.2005.04.026
- Gutowska I., Zwieretto W., Piorun K. et al. The Extent of Burn Injury Significantly Affects Serum Micro- and Macroelement Concentrations in Patients on the First Day of Hospitalisation. *Nutrients*. 2022; 14(20): 4248. doi: 10.3390/nu14204248
- Pantet O., Stoecklin P., Charrière M. et al. Trace element intake following severe burn injury: A dose-finding cohort study. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 246–251. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.025
- Wang X. X., Zhang M. J., Li X. B. [Advances in the research of zinc deficiency and zinc supplementation treatment in patients with severe burns]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018; 34(1): 57–59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.012
- Berger M. M., Reintam-Blaser A., Calder P. C. et al. Monitoring Nutrition in the ICU. *Clin. Nutr*. 2019; 38: 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009
- Jafari P., Thomas A., Haselbach D. et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: A cohort study. *Clin Nutr*. 2018; 37(3): 958–964. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.028
- Berger M. M., Binnert C., Chiolerio R. L. et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 85: 1301–1306. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1301
- Berger M. M., Cavadini C., Bart A. et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. *Burns*. 1992; 18(5): 373–80. DOI: 10.1016/0305-4179(92)90035-s
- Skrovanek S., DiGuilio K., Bailey R. et al. Zinc and gastrointestinal disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 496–513. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.496
- He H., Wang Y., Yang Z. et al. Association between serum zinc and copper concentrations and copper/zinc ratio with the prevalence of knee chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 97. DOI: 10.1186/s12891-020-3121-z
- Костина О. В., Загреков В. И., Преснякова М. В. и соавт. Взаимосвязь уровня цинка с патогенетически значимыми нарушениями гомеостаза у тяжелообожженных пациентов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 330–333. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-330-333
- Kostina O. V., Zagrekov V. I., Presnyakova M. V. et al. Relationship of zinc level with pathogenetically significant homeostasis disorders in severely burned patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 330–333. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-330-333
- Вильдьева М. В. Использование определения содержания длинноцепочечных и короткоцепочечных свободных жирных кислот в оценке эффективности лечения с использованием патогенетически обоснованных препаратов. *Вестник Мордовского университета*. 2013; 1–2: 41–45.
- Vil'dyeva M. V. The use of determination of the content of long-chain and short-chain free fatty acids in the evaluation of the effectiveness of treatment using pathogenetically based drugs. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2013; 1–2: 41–45.
- Шейбак В. М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. *Вестник ВГМУ*. 2015; 14(2): 16–22.
- Sheibak V. M. Transport function of serum albumin: zinc and fatty acids. *Vestnik VGMU*. 2015; 14(2): 16–22.
- Нотова С. В., Казакова Т. В., Маршинская О. В., Шошина О. В. Металло-лигандные формы железа и цинка в организме. *Казанский медицинский журнал*. 2022; 103(2): 259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259
- Notova S. V., Kazakova T. V., Marshinskaya O. V., Shoshina O. V. Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body. *Kazan Medical Journal*. 2022; 103(2): 259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259
- Maiores M., Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*. 2020; 2(3): 762. DOI: 10.3390/nu12030762
- Созарукова М. М., Проскурнина Е. В., Владимиров Ю. А. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии. *Вестник РГМУ*. 2016; 1: 56–61. DOI: 10.24075/brsmu.2016-01-10
- Sozarukova M. M., Proskurnina E. V., Vladimirov Y. A. Serum albumin as a source of and a target for free radicals in pathology. *Bulletin of RSMU*. 2016; 1: 56–61. DOI: 10.24075/brsmu.2016-01-10
- Ciccone L., Tondal N., Shepard W. et al. Physiological Metals Can Induce Conformational Changes in Transthyretin Structure: Neuroprotection or Misfolding Induction? *Crystals*. 2021; 11(4): 354. DOI: 10.3390/cryst11040354
- Чекнёв С. Б. Белки γ-глобулиновой фракции, хелатирующие катионы металлов, в физиологической иммунорегуляции. Оппозитные эффекты меди и цинка. *Иммунология*. 2021; 42(3): 293–300. DOI: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-293-300
- Cheknev S. B. The proteins of γ-globulin fraction, that bind metal ions, in physiological immune regulation. Opposite effects of copper and zinc. *Immunologiya*. 2021; 42 (03): 293–300. DOI: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-293-300
- Gombart A. F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020; 12(1): 236. DOI: 10.3390/nu12010236
- Hoeger J., Simon T. P., Beeker T. et al. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – A pilot study. *PLoS one*. 2017; 12(5): e0176069. DOI: 10.1371/journal.pone.0176069
- Alker W., Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018; 10(8): 976. DOI: 10.3390/nu10080976
- Fraker P. J., King L. E. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu. Rev. Nutr*. 2004; 4: 277–298. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132454

Статья поступила / Received 05.09.2024

Получена после рецензирования / Revised 12.09.2024

Принята в печать / Accepted 30.09.2024

Сведения об авторах

Костина Ольга Владимировна, к.б.н., с.н.с. отдела научно-лабораторных исследований. ORCID: 0000-0001-7529-2544

Галова Елена Александровна, к.м.н., заместитель директора по науке. ORCID: 0000-0002-9574-2933

Преснякова Марина Владимировна, к.б.н., биолог лаборатории биохимии и неотложной диагностики. ORCID: 0000-0002-3951-9403

Пушкин Артем Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ожогового центра. ORCID: 0000-0002-7170-7885

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Автор для переписки: Костина Ольга Владимировна. E-mail: olkosta@rambler.ru

About authors

Kostina Olga V., PhD Bio Sci, senior researcher at Dept of Scientific and Laboratory Research. ORCID: 0000-0001-7529-2544

Galova Elena A., PhD Med, deputy director for science. ORCID: 0000-0002-9574-2933

Presnyakova Marina V., PhD Bio Sci., biologist of the laboratory of biochemistry and emergency diagnostics. ORCID: 0000-0002-3951-9403

Pushkin Artem S., anesthesiologist-reanimator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation of the Burn Center. ORCID: 0000-0002-7170-7885

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Kostina Olga V. E-mail: olkosta@rambler.ru

Для цитирования: Костина О. В., Галова Е. А., Преснякова М. В., Пушкин А. С. Патогенетические и прогностические аспекты дефицита меди и цинка у тяжело обожженных больных. *Медицинский алфавит*. 2024; [35]: 73–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-35-73-78>

For citation: Kostina O. V., Galova E. A., Presnyakova M. V., Pushkin A. S. Pathogenetic and prognostic aspects of copper and zinc deficiency in severely burned patients. *Medical alphabet*. 2024; [35]: 73–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-35-73-78>

