

Українська медична стоматологічна академія
Міністерство охорони здоров'я України

Українська медична стоматологічна академія
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Терів Петро Степанович

УДК: 616.831-005.1-071

ДИСЕРТАЦІЯ

Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії

222 – Медицина

(14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 П.С. Терів

Науковий керівник: Шкурупій Дмитро Анатолійович, доктор медичних наук, професор

Полтава - 2020

АНОТАЦІЯ

Терів П.С. Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» (222 - Медицина). - Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності інтенсивної терапії (ІТ) хворих з гострою церебральною недостатністю (ГЦН) шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

Наукова новизна роботи визначається вперше виявленими клініко-метаболічними особливостями гомеостазу цинку, їх зв'язками та розробленими на їх основі шляхами оптимізації ІТ у пацієнтів із ГЦН. Практичне значення роботи полягає у запропонованих маркерах діагностики, прогнозування розвитку дефіциту цинку та його корекції в ІТ пацієнтів із ГЦН.

Проаналізовано 94 випадки організації ІТ в пацієнтів із ГЦН і вихідною гіпоцинкемією. Дизайн дослідження – клінічне змішане (обсерваційне та проспективне контрольоване) когортне двохетапне дослідження: І етап - визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків; ІІ етап - обґрунтування заходів оптимізації ІТ, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінка їх ефективності та розробка методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку.

На І етапі дослідження встановлено високу частоту реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку. На 1-у добу спостереження в 71% випадків констатовано позитивний тест на випадіння волосся (Pull-тест) зі значенням 8 (6; 10) шт. ($p < 0,001$ відносно контрольних значень), у 52% - ксероз, у 46% - лейконіхії, у 38% - глосит.

Протягом 7 діб частота реєстрації позитивного Pull-тесту зросла до 87%, а лейкоцитів - до 63%. Рівень цинку крові протягом 7 діб залишався низьким у 80% пацієнтів і був в 1,14 рази нижчим від контрольного значення, що становило 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л ($p=0,002$). Низькою була активність цинк-вмісного ферменту супероксиддисмутази (СОД) у 100% пацієнтів, яка на 1-у добу спостереження була в 5,5 рази меншою за контрольні значення і сягала 0,02 (0,01; 0,03) Од/мл ($p<0,001$), а на 7-у добу спостереження залишалася низькою у 96% випадків, що було в 3,66 рази нижчим за контрольні значення й становило 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл ($p<0,001$). У 100% пацієнтів на 1-у добу спостереження нижчим відносно контрольних значень в 1,76 рази, до 244 (193; 286) мкмоль/л ($p<0,001$), був рівень транспортера цинку та складової антиоксидантного захисту – тіолових сполук (ТС) крові. На 7-у добу спостереження він був меншим в 1,54 раза, до 279 (206; 350) мкмоль/л, у 93% випадків ($p<0,001$). При цьому відмічені зв'язки рівня ТС з активністю СОД ($R=0,4$; $p<0,037$).

На 1-у добу спостереження встановлені зв'язки: гіпоцинкемії з летальністю пацієнтів ($R=-0,35$; $p<0,001$), загальною тривалістю госпіталізації ($R=0,34$; $p<0,001$), тривалістю ІТ ($R=0,23$; $p=0,022$); активності СОД із загальною тривалістю госпіталізації ($R=0,55$; $p<0,001$), тривалістю ІТ ($R=0,36$; $p=0,041$), тяжкістю гастроінтестинальної недостатності (ГІН) ($R=0,37$; $p=0,038$), тяжкістю стану ($R=0,41$; $p=0,021$); рівня ТС із наявністю ознак синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) ($R=0,42$; $p=0,016$). На 7-у добу спостереження встановлені зв'язки: підвищення вмісту цинку зі зменшенням термінів загальної госпіталізації ($R=-0,69$; $p=0,027$); вмісту цинку з динамікою тяжкості гострого порушення мозкового кровообігу ($R=-0,33$; $p=0,024$); активності СОД з динамікою оцінки рівня свідомості ($R=0,39$; $p=0,039$) і тяжкістю ГІН ($R=-0,55$; $p<0,001$); рівня ТС із динамікою оцінки рівня свідомості ($R=0,44$; $p=0,019$).

Морфологічні дослідження в померлих пацієнтів продемонстрували стереотипність патологічних змін у зоні церебрального ураження, інтактному гіпокампі й тонкій кишці. Ці зміни свідчили про розлади кровообігу, початкові ознаки запалення, важкі дистрофічні зміни з ознаками некрозу, набряк

маргінальних зон з подальшим зменшенням набряку, але прогресуванням необоротних некротичних змін з організацією обмеження зони церебрального ураження. Також мала місце гіпоцинкгістія, яка спостерігається в зоні церебрального ураження у 86% випадків (18/21), в інтактному гіпокампі - у 95% випадків (20/21), у тонкій кишці – у 100% випадків (21/21) зі зниженням вмісту цинку відносно контрольних показників. У зоні церебрального ураження в 1,82 рази, до 66 (35; 107) мг/г ($p=0,009$); в інтактному гіпокампі – у 3,75 рази, до 64 (46; 104) мкг/г ($p<0,001$); у стінці тонкої кишки – у 5,84 рази, до 73 (55; 101) мкг/г ($p<0,001$). Ці зміни є взаємопов'язаними, а саме: у тонкій кишці й зоні церебрального ураження ($R=0,57$; $p=0,007$), у тонкій кишці та інтактному гіпокампі ($R=0,43$; $p=0,045$), в інтактному гіпокампі й зоні церебрального ураження ($R=0,59$; $p=0,026$). Крім того, було встановлено значимий зв'язок виживаємості пацієнтів на ранніх етапах госпіталізації із вмістом цинку в тканинах кишківника: протягом 1-ї доби лікування ($R=0,62$, $p=0,022$) і до 3-ї доби лікування ($R=0,61$, $p=0,003$).

У 100% пацієнтів (32/32) відмічено підвищення активності нейрон-специфічної енолази (НСЕ) у 3,71 рази, до 30 (18,3; 44,9) мкг/л, відносно контрольного значення на 1-у добу спостереження ($p<0,001$) і в 3,54 рази, до 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л, на 7-у добу спостереження ($p<0,001$). Встановлена наявність органічного ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту за рівнем інтестинального білка, що зв'язує жирні кислоти (ІБЗЖК). На 1-у добу спостереження його рівень у крові був вищим за показники здорових осіб у 7,1 рази в 100% пацієнтів (15/15), і складав 436 (326; 480) пг/мл на 1-у й 456 (352; 598) пг/мл на 7-у добу спостереження ($p<0,001$).

Продемонстровано значиме збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) в крові пацієнтів із ГЦН. На 7-у добу спостереження вміст цього цитокіну збільшився відносно контрольних значень у 3,69 рази, до 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл, і був вищим у 100% обстежених пацієнтів (28/28) ($p<0,001$).

За даними кардіоінтервалографії встановлено пригнічення гуморального каналу вегетативної регуляції на 1-у добу спостереження в 71% випадків (24/34) за показником моди, який в 1,2 рази був меншим від контрольного значення та

становив 0,61 (0,52-0,72) с. Також відмічено зменшення функціональної напруги на 7-у добу спостереження в 78% випадків (14/18) за показником індексу напруги у 2,03 рази меншим від контрольного значення до 85,6 (32,2-161) ум. од.

Кореляційний аналіз дозволив виявити численні значимі зв'язки, які вказують на участь цинк-залежних реакцій у формуванні патогенетичних механізмів перебігу ГЦН. Ці зв'язки продемонстрували наявність двох майже окремих патогенетичних ланок, зворотно поєднаних лише на рівні «НСЕ-ТС». Перша з них – цинк і пов'язані з ним структурно чи/і метаболічно фермент СОД, антиоксидант ТС і зростаючий на тлі зниження рівня ТС прозапальний ІЛ-1 β . Друга – активація симпатикотонії, яка призводить до розвитку клінічних ознак ГН і ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що безпосередньо пов'язано з виразністю органічного церебрального ураження. Ці дані вказують на наявність і впливовість метаболічної ланки кишково-мозкової вісі.

Результати I етапу дослідження довели доцільність оптимізації тактики ІТ для корекції цинк-залежних реакцій у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідної гіпоцинкемії призначенням препарату цинку (цинку сульфату моногідрату) та донатора сульфгідрильних груп (ацетилцистеїну). Вплив такої корекції на 7-у добу відносно традиційної тактики ІТ спостереження був визначений на II етапі дослідження. Встановлено, що частота позитивного Pull-тесту складала 61% (17/28) проти 87% (26/30) за традиційної ІТ, а його абсолютні значення наближалися до показника в практично здорових осіб ($p=0,11$), чого не відбулося під час традиційної ІТ. Вміст цинку крові за оптимізованої ІТ склав 12,4 (11,2; 15) мкмоль/л проти 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л за традиційної ІТ ($p=0,027$). Водночас, за умови оптимізованої ІТ у 46% (15/33) концентрація цинку крові перевищила нижню межу фізіологічного значення, у той час як за традиційної ІТ таких випадків було лише 20% (6/30) ($p=0,032$). Динаміка вмісту цинку крові за оптимізованої ІТ склала 3,45 (2,29; 4,59) мкмоль/л, що було достовірно більшим, ніж за традиційної ІТ, де цей показник становив 2,48 (0,88; 3,17) мкмоль/л ($p=0,006$). Активність СОД крові за оптимізованої ІТ спостереження склала 0,04 (0,03; 0,05) Од/мл проти 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл за традиційної ІТ ($p=0,018$). Вміст ТС крові за оптимізованої ІТ склав

368 (275; 456) мкмоль/л проти 279 (206; 350) мкмоль/л за традиційної ІТ ($p=0,004$) і досяг рівня контрольного показника ($p=0,063$). У 31% пацієнтів (9/29) за умов оптимізованої ІТ і лише в 7% пацієнтів (2/28) за умови традиційної ІТ вміст ТС досяг фізіологічного рівня ($p=0,022$). Вміст НСЕ крові за оптимізованої ІТ був нижчим і склав 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л проти 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л за традиційної ІТ ($p<0,001$). Вміст ІБЗЖК крові за оптимізованої ІТ був нижчим і склав 294 (234; 342) пг/мл проти 456 (352; 598) пг/мл за традиційної ІТ ($p=0,002$). Вміст ІЛ-1 β крові на 7-у добу спостереження за умов оптимізованої ІТ також був нижчим і склав 6,9 (5,47; 8,29) пг/мл проти 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл за традиційної ІТ ($p=0,031$). Звернули на себе увагу зв'язки редукції динаміки ІЛ-1 β зі збільшенням вмісту ТС ($R=0,52$; $p=0,006$), їхньою позитивною динамікою ($R=0,49$; $p=0,012$) і зменшенням вмісту ІБЗЖК ($R=0,54$; $p=0,038$).

За умови оптимізованої ІТ відносно традиційної тактики більш часто зустрічалася динаміка зменшення виразності проявів ГПН у 64% випадків (18/28) ($p=0,009$), а також були значимо вищими шанси отримати зниження оцінки ступеня ГПН ($OR=4,2$ (95%CI [1,4; 12,6])); більш виразною була динаміка зменшення тяжкості стану пацієнтів, яка зменшилась у 76% випадків (22/29) ($p=0,045$), при цьому шанси досягнути зменшення тяжкості стану були значимо вищими ($OR=3,43$ (95%CI [1,03; 9,55])); встановлена статистично значима різниця в зменшенні частоти реєстрації ознак ССЗВ у 45% випадків (13/29) ($p=0,035$) з вищими шансами до регресії ознак ССЗВ ($OR=3,58$ (95%CI [1,06; 12,06])); зменшення тяжкості інсульту відбулося в 73% випадках (16/22) ($p=0,034$), а шанси досягнути зменшення його тяжкості були вищими ($OR=3,73$ (95%CI [1,08; 12,91])).

Отримані результати дослідження надали можливість розробити прогностичну модель визначення ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН в умовах ІТ методом розрахунку нормованих інтенсивних показників, яка продемонструвала високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності ($Se=52,6\%$; $Sp=93,8\%$; $Ac=64,8\%$ відповідно).

Отже, проведене дослідження встановило у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідної гіпоцинкемії наявність високої частоти реєстрації клінічних проявів дефіциту

цинку, збереження гіпоцинкемії протягом 7 діб, низьку активність СОД, знижений рівень ТС крові, зв'язки метаболічних цинк-залежних показників з летальністю пацієнтів, тривалістю госпіталізації, тяжкістю ГІН. Встановлено стереотипні патоморфологічні зміни в зоні церебрального ураження, інтактному гіпокампі й тонкій кишці у вигляді ознак розладів кровообігу, запалення, дистрофії та наявність у досліджених тканинах гіпоцинкості, що є взаємопов'язаним, і має значимий зв'язок із виживанням пацієнтів через вміст цинку в тканинах кишечника. Доведено взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем і порушенням гомеостазу цинку як на рівні нейро-вегетативних реакцій, так і на рівні метаболічних цинк-залежних реакцій. Обґрунтовані заходи оптимізації ІТ з використанням препарату цинку, донатора сульфгідрильних груп та доведена їх ефективність. Розроблена методика прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, яка має високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності.

Ключові слова: цинк, порушення обміну, гостра церебральна недостатність, гастроінтестинальна недостатність, вегетативна регуляція, інтенсивна терапія, цинку сульфату моногідрат, ацетилцистеїн.

SUMMARY

Teriv P.S. Zinc-dependent reactions in patients with acute cerebral insufficiency: clinical manifestations, pathogenetic mechanisms, intensive care optimization. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for PhD degree in Medicine (Philosophiae Doctor) by speciality 14.01.30 Anesthesiology and Intensive Care (222 – Medicine). – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2020.

The dissertation is devoted to improving the efficacy of intensive care (IC) in patients with acute cerebral insufficiency (ACI) by means of determining, correcting and predicting the risk of clinical pathogenetic reactions of the nervous, gastrointestinal systems, immune and metabolic changes induced by impaired zinc homeostasis.

The scientific novelty of the work is determined by the clinical and metabolic features of zinc homeostasis, their relationships and ways to optimize IC in patients with ACI, which were first detected. The practical significance of the work lies in the proposed markers for the diagnosis, prediction of zinc deficiency and its correction in IC patients with ACI.

94 cases of IC organization in patients with ACI and baseline hypozincemia were analysed. Study design - clinical mixed (observational and prospective controlled) cohort two-stage study: Stage I – determining clinical pathogenetic reactions of the nervous, gastrointestinal systems, immune, metabolic changes induced by impaired zinc homeostasis and their mutual relationships; Stage II – justification of measures for intensive care optimization aimed at the correction of clinical pathogenetic changes induced by impaired zinc homeostasis, evaluating their efficacy and developing methods for predicting the risk of zinc deficiency.

At Stage I of the study, a high incidence of records of clinical manifestations of zinc deficiency was established. On Day 1 of observation, the hair pull test (Pull test) was positive in 71% of cases with an average absolute value of 8 (6; 10) pc. ($p < 0.001$ relative to the control values); in 52%, xerosis was observed; 46% demonstrated leukonychia; 38% showed glossitis. Within 7 days, the incidence of recording a positive Pull test increased up to 87%; and that of leukonychia up to 63%. The zinc level in blood remained low for 7 days in 80% of patients. Its level was 1.14 times lower than the control value, which was 11.4 (9.6; 12.6) $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.002$). The activity of the zinc containing enzyme superoxide dismutase (SOD) was low in 100% of patients that was 5.5 times less than the control values on Day 1 and reached 0.02 (0.01; 0.03) U/ml ($p < 0.001$) and remained low in 96% of cases on Day 7 of observation, which was 3.66 times lower than the control values, i.e. 0.03 (0.02; 0.05) U/ml ($p < 0.001$). In 100% of patients, on Day 1 of observation, the level of zinc transporter and antioxidant protection component – thiol-containing compounds (TC) in blood – was 1.76 times lower, up to 244 (193; 286) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$), when compared to the control values. On day 7 of observation, it was 1.54 times less, up to 279 (206; 350) $\mu\text{mol/l}$, in 93% of cases

($p < 0.001$). At that, relationships between the TC level and the SOD activity were noted ($R = 0.4$; $p < 0.037$).

In patients with ACI against the background of zinc deficiency, on Day 1 of observation, relationships of hypozincemia were established with the case mortality rate ($R = -0.35$; $p < 0.001$), the overall duration of hospitalization at a medical facility ($R = 0.34$; $p < 0.001$), the duration of hospitalization for IC organization ($R = 0.23$; $p = 0.022$), of SOD activity with the overall duration of hospitalization at a medical facility ($R = 0.55$; $p < 0.001$), the duration of hospitalization for IC organization ($R = 0.36$; $p = 0.041$), evaluation of gastrointestinal failure (GIF) score ($R = 0.37$; $p = 0.038$), evaluation of the condition severity score ($R = 0.41$; $p = 0.021$), the TC level with the presence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) signs ($R = 0.42$; $p = 0.016$). And on Day 7, relationships were established between the increase in zinc content and the overall duration of hospitalization at a medical facility ($R = -0.69$; $p = 0.027$), the zinc content with the changes in the acute cerebrovascular event score ($R = -0.33$; $p = 0.024$), the SOD activity with the changes in the consciousness level assessment ($R = 0.39$; $p = 0.039$), GIF score evaluation ($R = -0.55$; $p < 0.001$), the TC level with the changes in the consciousness level assessment ($R = 0.44$; $p = 0.019$).

Morphological studies in deceased patients have demonstrated the presence of stereotypical abnormal changes both in the area of cerebral lesion and in the intact hippocampus and small intestine. These changes indicated circulatory disorders, initial signs of inflammation, severe dystrophic changes with signs of necrosis, edema of marginal zones followed by a reduction of edema but with the progression of irreversible necrotic changes with the organization of the affected area restriction. It has been also established that zinc deficiency was observed in the cerebral lesion area in 86% of cases (18/21), in intact hippocampus in 95% cases (20/21), in the small intestine, in 100% of cases (21/21) with a 1.82-decrease in zinc content to 66 (35; 107) mg/g ($p = 0.009$) relative to the control values in the cerebral lesion, in intact hippocampus – a 3.75-fold decrease to 64 (46; 104) $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.001$), in the wall of the small intestine – a 5.84-fold decrease to 73 (55; 101) $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.001$). These changes are interrelated, videlicet, in the small intestine and in the cerebral lesion area ($R = 0.57$; $p = 0.007$), in the small intestine and in

intact hippocampus ($R=0.43$; $p=0.045$), in intact hippocampus and in the cerebral lesion area ($R=0.59$; $p=0.026$). In addition, a significant relationship has been found between the survival rate and the zinc content in the intestinal tissues at the early stages of hospitalization: during Day 1 of treatment ($R=0.62$, $p=0.022$) and till Day 3 of treatment ($R=0.61$, $p=0.003$).

In 100% of patients (32/32) with ACI, an increase of activity neuron-specific enolase (NSE) has been noted. Its level was 3.71 times higher, up to 30 (18.3; 44.9) $\mu\text{g/l}$, relative to the control value on Day 1 of observation ($p<0.001$) and exceeded the control values by 3.54 times up to 28.6 (22.1; 61.9) $\mu\text{g/l}$ on Day 7 of observation ($p<0.001$). In the examined patients, the presence of organic lesion of the gastrointestinal mucosa was diagnosed by the level of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP). On Day 1 of observation, in 100% of patients (15/15), its level in blood was 7.1 times higher than that in healthy individuals, was 436 (326; 480) pg/ml on Day 1 and 456 (352; 598) pg/ml on Day 7 of observation ($p<0.001$).

This study showed a significant increase in interleukin- 1β (IL- 1β) concentration in blood of the patients with ACI. On Day 7 of observation, this cytokine content increased by 3.69 times compared to the control values up to 7.75 (4.74; 12.3) pg/l and was higher in 100% of examined patients (28/28) ($p<0.001$).

According cardiointervalography findings, the inhibition of the humoral channel of vegetative regulation was found on Day 1 of observation in 71% of cases (24/34) based on mode value, which was 1.2 times less than the control value and was 0.61 (0.52-0.72) s. Also, a decrease in functional tension of the vegetative nervous system was noted on Day 7 in 78% of cases (14/18) based on the tension index value, which was by 2.03 times less than the control value to 85.6 (32.2-161) conv. unit.

Correlation analysis allowed to reveal numerous significant relationships that indicate the participation of zinc-dependant reactions in the formation of pathogenetic mechanisms of ACI course. These correlations showed the presence of two almost separate pathogenetic links with reverse causality only at the NSE-TC level. The first of them is zinc, structurally or/and metabolically related to it enzyme SOD, antioxidant TC and anti-inflammatory IL- 1β increasing against the background of decreased in TC level.

The second is the activation of sympathicotonia leading to the development of clinical manifestations of ACI and gastrointestinal mucosal injury, which is directly related to the severity of organic cerebral lesion. These indicate the presence and the influence of the metabolic link of the cerebrogastrointestinal axis.

The results of the study Stage I proved the feasibility of optimizing the IC management for correcting the zinc-dependent reactions in patients with ACI against the background of baseline hypozincemia by prescribing a zinc preparation (zinc sulfate monohydrate) and a sulfhydryl group donor (acetylcysteine). The effects of this correction on Day 7 vs the conventional IC follow-up management was determined at Stage II of the study. It has been established that the incidence of the clinical manifestations of zinc deficiency with optimized IC management was lower for all symptoms. It was found that the frequency of the positive Pull test was 61% (17/28) versus 87% (26/30) with traditional IT, while the absolute absolute value was close to the indicator for practically healthy ones ($p=0.11$), which was not at traditional IC.

The zinc content in blood in case of optimized IC was 12.4 (11.2; 15) $\mu\text{mol/l}$ vs 11.4 (9.6; 12.6) $\mu\text{mol/l}$ in case of conventional IC ($p=0.027$). At that, with optimized IC, in 46% (15/33); the blood zinc concentration exceeded the lower limit of physiological value, while with conventional IC, there were only 20% (6/30) ($p=0.032$) of such cases. The value of the zinc content in blood with optimized IC was 3.45 (2.29; 4.59) $\mu\text{mol/l}$, which was significantly greater than in case of conventional IC where this value was 2.48 (0.88; 3.17) $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.006$). The blood SOD activity with optimized IC follow-up was 0.04 (0.03; 0.05) U/ml vs 0.03 (0.02; 0.05) U/ml in case of conventional IC ($p=0.018$). The blood TC in case of optimized IC was 368 (275; 456) $\mu\text{mol/l}$ vs 279 (206; 350) $\mu\text{mol/l}$ with conventional IC ($p=0.004$) and reached the control value level ($p=0.063$). In 31% of optimized IC patents (9/29) and only in 7% of conventional IC patients (2/28), the TC content reached the physiological level ($p=0.022$). The NSE content in blood in case of optimized IC was lower and amounted to 22.2 (16.5; 30.7) $\mu\text{g/l}$ vs 28.6 (22.1; 61.9) $\mu\text{g/l}$ with conventional IC ($p<0.001$). The I-FABP content in blood was lower and accounted to 294 (234; 342) pg/ml with optimized IC vs 456 (352; 598) pg/ml in case of conventional IC ($p=0.002$). On Day 7 of observation, the IL-1 β content in blood was also

lower and accounted to 6.9 (5.47; 8.29) pg/ml with optimized IC vs 7.75 (4.74; 12.3) pg/ml in case of conventional IC ($p=0.031$). We noted relationships of the IL-1 β dynamics reduction with an increase in TC content ($R=0.52$; $p=0.006$), their positive changes ($R=0.49$; $p=0.012$) and a decrease in the I-FABP content ($R=0.54$; $p=0.038$).

With optimized IC, relative to the conventional management, the dynamics of a decrease in the severity of GIF manifestations occurred more often – in 64% of cases (18/28) ($p=0.009$); the chances to get a reduction of GIF score were significantly lower in case of optimized IC ($OR=4.2$ (95% CI [1.4; 12.6])); the dynamics of the condition severity reduction was more pronounced and decreased in 76% of cases (22/29) ($p=0.045$); at that, the chances to achieve the condition severity reduction were significantly higher ($OR=3.43$ (95%CI [1.03; 9.55])); a statistically significant difference was established in the reduction of the frequency of SIRS sign registration – in 45% of cases (13/29) ($p=0.035$) with higher chances for regression of the SIRS signs ($OR=3.58$ (95%CI [1.06; 12.06])); reduction in stroke severity occurred in 73% of cases (16/22) ($p=0.034$), and the chances of achieving a reduction in its severity were higher ($OR=3.73$ (95% CI [1.08; 12.91])).

The obtained results of the study provided an opportunity to develop a prognostic model for determining the risk of zinc deficiency in patients with ACI in ICU environment by calculating norm-based intensive indices, which demonstrated high diagnostic sensitivity, specificity and accuracy indices ($Se=52.6\%$; $Sp=93.8\%$; $Ac=64.8\%$, respectively).

Thus, in the patients with ACI against the background of baseline hypozincemia, the conducted study established the presence of a high frequency of registration of zinc deficiency manifestations, persistence of hypozincemia for 7 days, low SOD activity, a decreased TC level in blood, relationships of metabolic zinc-dependent indices with the case mortality rate, the duration of hospitalization, GIF severity. Stereotypical pathomorphological changes in the cerebral lesion area, in the intact hippocampus and the small intestine were established in the form of signs of circulatory disorders, inflammation, dystrophy, as well as the presence of zinc deficiency in the studied tissues, which is interrelated and has a significant relationship with the survival of patients via the

zinc content in the intestinal tissues. A mutual relationship of pathogenetic changes in nervous, gastrointestinal systems and impaired zinc homeostasis was proved both at the level of neurovegetative reactions and at the level of metabolic zinc-dependent reactions. Measures for IC optimization with the use of a zinc preparation, a sulfhydryl group donor were justified and their efficiency was proved. A method has been developed for predicting the risk of zinc deficiency in patients with ACI requiring IC, which has high diagnostic sensitivity, specificity and accuracy indices.

Keywords: zinc, metabolic disorders, acute cerebral insufficiency, gastrointestinal failure, vegetative regulation, intensive care, zinc sulfate monohydrate, acetylcysteine.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Терів П. С., Шкурूपій Д. А. Цинк-залежні впливи при інтенсивній терапії у хворих з неврологічною патологією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3 (109), Вип. 2. С. 48–52. (Автором проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).
2. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. Т. LXIX, N. 6. Р. 726–729. (Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст статті).
3. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127. (Автор сформулював мету та завдання дослідження, брав участь у зборі даних, проводив їх статистичну обробку і аналіз, підготував текст статті).
4. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). Р. 99–102. (Автором організовано забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст статті).
5. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86. (Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дослідження, сформульовано мету та завдання, проведена статистична обробка й аналіз отриманих показників, підготовлено текст статті).
6. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100).

С. 91–95. *(Автором організовано дослідження отриманого матеріалу, проведено аналіз та узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

7. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50–55. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка та узагальнення даних, підготовлено текст статті).*

8. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141–146. *(Автором проведено забір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено текст статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Актуальність оптимізації ентерального харчування препаратами цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2Д. С. 496–498. *(Автором розроблена концепція дослідження, підготовлено текст публікації).*

2. Недостаточность цинка при критических состояниях / Терив П. С., Холод Д. А., Шкурупий Д. А., Рябушко М. М. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней», г. Бухоро, 8 ноября 2013 г. Бухоро, 2013. С. 193–194. *(Автором запропонована ідея роботи, підготовлено текст публікації).*

3. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Рева М. О. Гастроінтестинальна недостатність у критичних хворих з церебральною патологією. *Острые и неотложные состояния в практике врача: матеріали шостого Британсько-Українського симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»*, м. Київ, 24-25 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 49. *(Автором розроблена концепція*

дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст публікації).

4. Терів П. С. Стан та наслідки порушень обміну цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів "Актуальні питання клінічної медицини", м. Полтава, 26 травня 2014 р. Полтава, 2014. С. 91. *(Автором розроблена ідея дослідження, проведена статистична обробка та узагальнення даних, підготовлено текст публікації).*

5. Teriv P. S., Shkurupiy D. A. The importance of neuroimmune modulating characteristics of zinc in patients with cerebrovascular pathology. The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014", Prague, 26-27 september 2014. Prague, 2014. P. 193–195. *(Автором запропоновано ідею роботи, підготовлено її текст).*

6. Терів П. С. Формування дефіциту цинку в інтенсивній терапії хворих з неврологічною патологією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 20 листопада 2015 р. Полтава, 2015. С. 30. *(Автором організовано забір матеріалу, проведено статистичну обробку даних, підготовлено текст публікації).*

7. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Терів К. О. Проблеми в діагностиці гастроінтестинальної недостатності в пацієнтів у критичних станах. *Медицина неотложных состояний*: материалы VII Национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины, г. Днепр, 21–24 сентября 2016 г. Днепр, 2016. № 4(75). С. 230–231. *(Автором запропоновано ідею роботи, підготовлено її текст).*

8. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Вегетативні механізми формування гастроінтестинальних порушень у хворих з ішемічним інсультом, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» IV Галицькі анестезіологічні читання, м. Тернопіль, 15–16 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. № 1(82). С. 102–103. *(Автором організовано забір*

матеріалу, проведено статистичну обробку даних, підготовлено текст публікації).

9. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Прогностичні фактори розвитку недостатності цинку у неврологічних хворих, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 13–5 вересня 2018 р. Київ, 2018. № 3(84). С. 103. (Автором запропонована концепція дослідження, проведена статистична обробка даних).*

10. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Кишково-мозкова вісь при гострій церебральній недостатності: акцент на метаболізмі цинку. *Медицина невідкладних станів: тези одинадцятого Британсько-українського симпозіуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ», м. Київ, 17–20 квітня 2019 р. Київ, 2019. № 2(97). С. 257–258. (Автором проведено забір матеріалу, статистичну обробку даних та їх аналіз).*

11. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Метаболічні ланки інтеркурентності при гострій церебральній недостатності. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 19-21 вересня 2019 р. Київ. 2019. № 3(88). С. 96. (Автором запропоновано ідею роботи, проведено аналіз клініко-параклінічних даних, сформульовано висновок роботи).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с. *(Автором запропоновано ідею створення корисної моделі, організовано збір і статистичну обробку клінічних даних).*

2. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Дефіцит цинку: акцент на питаннях інтенсивної терапії гострої церебральної недостатності. Загальна теорія здоров'я і здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків: Рожко С. Г., 2017. С. 153–158. *(Автором проведено літературний пошук і узагальнення його результатів).*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЦИНКУ І МІСЦЕ ЦИНК-ЗАЛЕЖНИХ РЕАКЦІЙ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Метаболізм цинку і його біологічна роль в організмі людини	31
1.2. Дефініції і механізми формування гострої церебральної недостатності у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії	37
1.3. Механізми, наслідки та шляхи корекції дефіциту цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Загальна характеристика дослідження	51
2.2. Клінічна характеристика групи дослідження	56
2.3. Методи клініко-параклінічних досліджень	60
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЯВІВ ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕТАПУ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	69
3.1. Характеристика клінічних проявів порушення гомеостазу цинку на етапі інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю	69
3.2. Характеристика метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на етапі інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю	73

	3.3. Характеристика впливу метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю	78
РОЗДІЛ 4	МОРФОЛОГІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ ТА ЙОГО ВМІСТ У ТКАНИНАХ НЕРВОВОЇ І ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ СИСТЕМ У ПОМЕРЛИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	83
	4.1 Характеристика морфологічних еквівалентів порушення гомеостазу цинку з боку нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю	83
	4.1.1. Морфологічна характеристика демаркаційної зони церебрального ураження при гострій церебральній недостатності	83
	4.1.2. Морфологічна характеристика інтактного гіпокампу при гострій церебральній недостатності	88
	4.1.3. Морфологічна характеристика тонкої кишки при гострій церебральній недостатності	90
	4.2. Характеристика вмісту цинку у тканинах нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю	92
РОЗДІЛ 5	ВЗАЄМНИЙ ЗВ'ЯЗОК ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН З БОКУ НЕРВОВОЇ, ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ СИСТЕМ ТА ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ	97
	5.1. Взаємний зв'язок маркерів системних уражень з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушень гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії	97

	5.2. Нейровегетативний взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушень гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії	104
РОЗДІЛ 6	ОҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ, СПРЯМОВАНИХ НА КОРЕКЦІЮ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН, ВИКЛИКАНИХ ПОРУШЕННЯМИ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	110
	6.1. Характеристика клінічних проявів порушення гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії	110
	6.2. Характеристика метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії	112
	6.3. Характеристика маркерів системних уражень з боку нервової, гастроінтестинальної систем у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії	115
	6.4. Характеристика нейровегетативної регуляції у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії	118
РОЗДІЛ 7	ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	124
	7.1. Оцінка ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю	124
	7.2. Прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю в умовах інтенсивної	

терапії	130
РОЗДІЛ 8 ОБҐРУНТУВАННЯ, ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТАКТИКИ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ РЕАКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ ПОРУШЕННЯМ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)	140
ВИСНОВКИ	159
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	162
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	189
ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

BAIT	- відділення анестезіології та інтенсивної терапії;
BK	- ваговий коефіцієнт;
BHC	- вегетативна нервова система;
ГІН	- гастроінтестинальна недостатність;
ГПМК	- гостре порушення мозкового кровообігу;
ГЦН	- гостра церебральна недостатність;
Д _{1, 2, 3}	- долі;
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота;
I	- інформативність;
ІБЗЖК	- інтестинальний білок, що зв'язує жирні кислоти;
ІН	- індекс напруги;
ІТ	- інтенсивна терапія;
КІГ	- кардіоінтервалографія;
МКХ-Х	- Міжнародна класифікація хвороб Х перегляду;
НІП	- нормований інтенсивний показник;
НСЕ	- нейрон-специфічна енолаза;
РНК	- рибонуклеїнова кислота;
СОД	- супероксиддисмутаза;
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді;
США	- Сполучені Штати Америки;
ТС	- тіолові сполуки;
УМСА	- Українська медична стоматологічна академія;
X _{1, 2, 3}	- коефіцієнти інтегрованої оцінки факторів;
ЦНС	- центральна нервова система;
Ас	- точність;
АМо	- амплітуда моди;
ESPEN	- Європейська асоціація клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism);

FOUR	- шкала детальної оцінки стану ареакивних пацієнтів (Full Outline of UnResponsiveness);
G	- критерій знаків;
IL-1 β	- інтерлейкін-1 β ;
LIFE	- Лозанська шкала гастроінтестинальної недостатності (Lausanne Intestinal Failure Estimation);
Me	- медіана;
Mo	- мода;
n	- кількість випадків;
N	- об'єм вибірки;
NIHSS	- Шкала оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale) США;
OR	- відношення шансів (odd ratio);
Pull-тест	- тест на випадіння волосся;
R	- коефіцієнт рангової кореляції Спірмена;
Se	- чутливість;
Sp	- специфічність;
U	- критерій Манна-Уїтні;
WGAP	- робоча група з абдомінальних проблем (Working Group on Abdominal Problems) Європейського товариства інтенсивної терапії;
χ^2	- критерій відповідності Пірсона;
50L; 50U	- квартильний розмах;
95%CI	- 95% довірчий інтервал (confidence interval);
ΔX	- варіативний розмах;
%	- відсоток.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Інноваційні впровадження організаційних, діагностичних та лікувальних медико-біологічних технологій останніх десятиріч є підтвердженням медико-соціальної значимості підвищення ефективності інтенсивної терапії (ІТ) пацієнтів у критичних станах і дозволяють значно розширити можливості виживаємості тяжкохворих пацієнтів. Це вплинуло на тривалість госпіталізації у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) і їхньому ліжковому фонді, який невинно та стабільно зростає [30, 107, 238, 240].

Для пацієнтів ВАІТ характерним є розвиток гострої церебральної недостатності (ГЦН), частота якої досягає 80% [138]. Даний синдром виникає переважно при станах, які вимагають організації ІТ, і об'єднує гострі функціональні розлади церебрального гомеостазу у вигляді порушень кількісного та якісного рівня свідомості, дискоординації її еферентних та аферентних систем внаслідок розвитку типового патогенетичного механізму, що призводить до тимчасових або стійких порушень психоневрологічного статусу хворого, які вимагають їх протезування та корекції і які пов'язані із збільшенням летальності пацієнтів [43, 59, 203].

Структура ГЦН є поліетіологічною. До неї входять: марення, делірій, психоз, енцефалопатії (у т. ч. метаболічні, септичні, асоційовані з перебуванням у ВАІТ), органічні ураження центральної нервової системи, гостра органічна реакція, оглушення, кома внаслідок аноксично-ішемічної енцефалопатії, шоку, гострих отруєнь, метаболічних порушень, епілептичних нападів, у т. ч. спричинених травматичними ушкодженнями мозку і порушеннями мозкового кровообігу. Останні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, продовжують зростати: щорічно фіксується майже 25,7 мільйона випадків інсультів, а смертність від них складає 6,5 мільйона випадків [14, 22, 66, 100, 146, 223].

Розвиток критичного стану зазвичай супроводжується нутритивним дефіцитом, зокрема – за мікроелементним складом. Європейська популяційна група

пацієнтів ВАІТ характеризується субоптимальним вмістом мікроелементів на момент госпіталізації, що особливо стосується міді, селену та цинку [122, 170]. Покриття мікроелементних потреб рекомендовані Європейською асоціацією клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)) як для пацієнтів ВАІТ, так і для пацієнтів неврологічного профілю зокрема [121, 122].

Серед мікроелементів одним з основних біорегуляторів є цинк, який виконує ряд метаболічних функцій, забезпечуючи, зокрема цитопротективний, імунорегулюючий і антиоксидантний ефекти [256]. Негативний вплив дефіциту цинку відмічається, у т. ч. й у пацієнтів неврологічного профілю [37, 186, 192].

Медико-соціальне значення оптимізації стратегій ІТ, зростаюча частота станів, які супроводжуються ГЦН, на тлі вихідного субнормального вмісту в Європейській популяції мікроелементів, і зокрема цинку як системного біорегулятора, обґрунтовує доцільність аналізу цинк-залежних реакцій у пацієнтів із ГЦН і розробку оптимізації програм ІТ із врахуванням метаболізму цинку.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та ІТ Української медичної стоматологічної академії (УМСА) «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і ІТ хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № держреєстрації 0114U006326.

Мета дослідження: підвищення ефективності ІТ хворих з ГЦН шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних і метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клініко-метаболічні прояви порушення гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу ІТ у пацієнтів із ГЦН.

2. Встановити морфологічні еквіваленти порушення гомеостазу цинку та його вміст у тканинах нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із ГЦН.
3. Довести взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушенням гомеостазу цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ.
4. Обґрунтувати заходи оптимізації ІТ, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у пацієнтів із ГЦН.
5. Оцінити ефективність оптимізованої тактики ІТ та розробити методику прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН.

Об'єкт дослідження: гостра церебральна недостатність у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії.

Предмет дослідження: цинк, клінічні ознаки дефіциту цинку, зміни цинк-залежних метаболітів, морфологічні та клініко-функціональні характеристики дефіциту цинку, маркери ураження нервової і гастроінтестинальної систем при дефіциті цинку, вміст прозапального інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), вегетативний гомеостаз; оптимізація та оцінка ефективності ІТ; фактори ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують організації ІТ.

Методи дослідження: аналіз медичної документації; дані клінічного обстеження (клінічні симптоми недостатності цинку, оцінки виразності порушення свідомості, гастроінтестинальної недостатності (ГІН), синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ)); лабораторні дослідження (вміст цинку в тканинах зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу і тонкої кишки померлих пацієнтів, рівень цинку в плазмі крові, тіолових сполук (ТС), нейрон-специфічної енолази (НСЕ), ІЛ-1 β , інтестинального білка, що зв'язує жирні кислоти (ІБЗЖК), активність супероксиддисмутази (СОД)); морфологічні дослідження (світлова мікроскопія трупних гістологічних препаратів тканин зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу і тонкої кишки); інструментальні дослідження (кардіоінтервалографія (КІГ)); медико-соціальні характеристики (динаміка виразності ознак ГІН, ССЗВ,

тяжкості стану, тяжкості інсульту, глибини порушення свідомості, тривалість перебування на ліжку ІТ, летальність); статистичні методи (методи непараметричної статистики для описових і аналітичних характеристик, метод нормованих інтенсивних показників (НІП) за Є.Н. Шиганом).

Наукова новизна отриманих результатів. Розширені характеристики клініко-метаболических порушень гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із ГЦН, які полягають у високій частоті реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку, збереженні гіпоцинкемії протягом 7 діб, низькій активності СОД крові, зниженому рівні ТС крові, наявності зв'язків метаболических цинк-залежних показників з летальністю пацієнтів, загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі, тривалістю госпіталізації у ВАІТ, оцінкою виразності ГН.

Поглиблено уявлення про наявність стереотипних патологічних реакцій у пацієнтів, які потребують організації ІТ, що доведено тотожними морфологічними змінами в зоні церебрального ураження, інтактному гіпокампі та тонкій кишці.

Вперше продемонстровано взаємний зв'язок між концентраціями цинку в зоні церебрального ураження, первинно інтактному гіпокампі та тонкій кишці, а також зв'язок останньої з виживанням пацієнтів із ГЦН, які потребують організації ІТ.

Здобуло подальший розвиток вчення про формування функціональної кишково-мозкової вісі, що доведено взаємними зв'язками між рівнями маркерів церебрального ураження (НСЕ), слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (ІБЗЖК), змінами гуморального каналу вегетативної регуляції і функціональної напруги вегетативної нервової системи (ВНС) за даними КІГ.

Вперше доведено наявність метаболическої ланки кишково-мозкової вісі, компонентом якої є цинк-залежні реакції, через взаємні зв'язки між рівнями цинк-залежних метаболітів (ТС, СОД), імунологічними і гастроінтестинальними змінами в обстеженого контингенту пацієнтів.

Вперше обґрунтовано заходи оптимізації ІТ, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у хворих із ГЦН.

Продemonстровано позитивний вплив цинку сульфату моногідрату та ацетилцистеїну на відновлення рівню цинку, ТС, збільшення активності СОД, зменшення вмісту НСЕ, ІБЗЖК, ІЛ-1 β у крові. Доведено зв'язки зміни рівня НСЕ та ІБЗЖК крові з призначенням оптимізованої тактики ІТ, динаміки концентрації ІЛ-1 β у крові із концентрацією і динамікою ТС та ІБЗЖК.

Вперше оцінена ефективність включення в програму ІТ пацієнтів із ГЦН з вихідною гіпоцинкемією цинку сульфату моногідрату та ацетилцистеїну, які значимо зменшили прояви ГІН, ознаки ССЗВ, тяжкість стану.

Вперше розроблено методику прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН, які потребують організації ІТ, що має високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено доцільність врахування під час проведення ІТ вихідних значень рівня цинку крові та їх динамічних змін у пацієнтів із ГЦН.

Продemonстрована більша виразність порушень вмісту цинку і пов'язаних із ним негативних метаболічних реакцій (зниження рівня ТС та активності СОД) у пацієнтів з психопатологічними реакціями алкогольного генезу (ППРА).

Обґрунтовано необхідність врахування у пацієнтів із ГЦН стану ВНС за даними КІГ протягом усього періоду ІТ, а також зміни рівня цинку, ТС, ІБЗЖК та активності СОД, починаючи із 7-ї доби лікування.

Доведено можливість підвищення ефективності ІТ у пацієнтів із ГЦН з наявною гіпоцинкемією додатковим призначенням у програму ІТ цинку сульфату моногідрату ентерально в добовій дозі 248 мг та ацетилцистеїну внутрішньовенно в добовій дозі 300 мг відповідно до інструкцій виробників.

Рекомендовано високоспецифічний, високочутливий і точний метод прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ, що був розроблений у процесі виконання роботи (Терів П. С., Шкурupій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с.).

Результати роботи впроваджені в роботи лікувально-профілактичних закладів Полтави, Дніпра, Львова, Вінниці, Івано-Франківська та в навчальний процес в УМСА, Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Вінницькому національному університеті ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківському національному медичному університеті.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно обрав напрям наукового дослідження, провів літературний і патентний пошук, сформулював актуальність, наукову новизну і практичну значимість дослідження.

З урахуванням порад наукового керівника автор розробив дизайн і структуру дослідження, обґрунтував доцільність застосованих методів дослідження. За результатами наукової роботи підготував і оприлюднив наукові праці і отримав деклараційний патент на корисну модель.

Автором самостійно було обрано критерії включення і виключення пацієнтів із дослідження, проведена робота з відбору пацієнтів до дослідження, аналіз медичної документації, формування груп дослідження, створена анкета реєстрації клінічних даних пацієнтів.

Автор брав участь у лікувально-діагностичному процесі стосовно пацієнтів, включених у дослідження, клінічному та інструментальному обстеженні цих пацієнтів, а також у заборі лабораторного та морфологічного матеріалу.

Автор власноруч провів документальну і статистичну обробку отриманих результатів дослідження, з коректурою наукового керівника написав текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів роботи. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях, а саме: Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (м. Бухоро, Узбекистан, 2013 р); VI Британсько-Українському симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» (м. Київ, Україна, 2014 р.); The European Scientific and Practical Congress "Global

scientific unity 2014" (м. Прага, Чехія, 2014 р.); «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Полтава, Україна, 2014 р.); «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, Україна, 2015 р.); IV Галицькі анестезіологічні читання (м. Тернопіль, Україна, 2018 р.); VII Національному конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Дніпро, Україна, 2016 р.); Конгресі анестезіологів України – 2018 (м. Київ, Україна, 2018 р.); XI Британсько-Українському симпозиумі «Іноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Київ, Україна, 2019 р.); Конгресі анестезіологів України – 2019 (м. Київ, Україна, 2019 р.); III симпозиумі «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (м. Дніпро, Україна, 2019 р.).

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 21 науковій праці, з яких: 8 – це статті в періодичних фахових виданнях (у т. ч. одна опублікована в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus і видається в державі Європейського Союзу, 7 – у фахових виданнях України, одне з яких входить до наукометричної бази Web of Science); один – підрозділ колективної монографії; 11 – тези доповідей у збірниках матеріалів наукових форумів; один – деклараційний патент України на корисну модель. П'ять наукових праць надруковані без співавторів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 193 сторінках комп'ютерного тексту, що складається з анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, додатків. Текст дисертації містить 15 таблиць, 31 графік, 6 фотографій. Список літератури, представлений на 27 сторінках, включає 260 літературних джерел (71 – кирилицею, 189 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЦИНКУ І МІСЦЕ ЦИНК-ЗАЛЕЖНИХ РЕАКЦІЙ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Метаболізм цинку і його біологічна роль в організмі людини

Цинк — метал, простий хімічний елемент з атомним номером 30 і відносною атомною масою 65,39, який віднесений за класифікацією Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії до дванадцятої групи четвертого періоду періодичної системи хімічних елементів. Органолептично цинк являє собою крихку речовину блакитно-сірого кольору, має виразні амфотерні і відновні властивості, не взаємодіє з воднем, азотом, бором, кремнієм, вуглецем, але здатний до хімічної взаємодії з киснем при високих температурах, сіркою, галогенами, фосфором, водою, кислотами, лугами, аміаком, оксидами, солями [131]. Такий характер хімічної активності цього елемента дозволяє йому брати участь і в біологічних реакціях.

Серед хімічних елементів цинк займає двадцять четверту позицію за розповсюдженістю в природі. Його середня концентрація в ґрунтах світу коливається від 10 до 300 мг/кг, складаючи в середньому 64 мг/кг. Фонові значення вмісту цинку в європейських ґрунтах становлять 70–250 мг/кг. Концентрація цинку в ґрунті є однією з основних передумов забезпечення його біодоступності. В Україні спостерігається низька, порівняно із середньоєвропейською, концентрація цього елемента. Так, загальна концентрація цинку коливається в межах 45–65 мг/кг, а вміст його рухомої форми – від 0,2 до 4,4 мг/кг. Зокрема, у ґрунтах Полтавської області вміст цинку є меншим за 2 мг/кг, що створює передумови для виникнення цинк-дефіцитних станів у мешканців цього регіону [1, 13, 102, 133, 185].

За наявною кількістю в організмі цинк належить до категорії мікроелементів і займає другу після заліза позицію. Його загальний вміст складає 1,3–3,0 г. Середній вміст цього елементу в плазмі крові коливається в межах 13–20 мкмоль/л. Найвищий вміст цинку (до 88%) констатується в еритроцитах у складі ферменту карбоангідрази. Високий вміст цинку виявлено в м'язах, головному мозку (зокрема – у передній долі гіпофізу, гіпокампі, мигдалеподібному тілі), підшлунковій залозі (найбільше в островках Лангерганса через те, що інсулін містить 4 атоми цинку). Крім того, у підшлунковій залозі утворюються цинк-місткі ферменти карбопептидази А і В та карбоангідраза. Великий вміст цинку виявлено в гранулах клітин Панета слизової оболонки тонкої кишки. У менших концентраціях цинк присутній у печінці, нирках, кістках та інших органах [9, 31, 67, 70, 161].

Цинк надходить в організм через ШКТ. Нормальне всмоктування цинку значною мірою залежить від вмісту тваринного білка в їжі. В середньому рівень абсорбції цинку в кишечнику складає не більше 60% від надходження. Вважається, що з водних розчинів і тваринних білків цей елемент абсорбується швидше і в більшій кількості. В нормі у дванадцятипалій кишці всмоктується 40–45% цинку, у голодній кишці – 15%, на рівні шлунку і товстої кишки засвоюється 2% цинку. Для підтримання балансу цинку щодня з їжею має надходити 13–25 мг цього мікроелементу. Виведення цинку відбувається переважно з калом (до 90%), решта 10% виводиться із сечею і потом. Частина цинку, що всмокталася, затримується в слизовій оболонці кишечника, у дванадцятипалій кишці та клубовій – 10% та 30% в голодній кишці, а частина рециркулює в кишечнику за рахунок ендогенної секреції з підшлункової залози та з жовчю і реабсорбується кишечником. [23, 67, 182, 249].

Цинк може всмоктуватися в іонній формі або в комплексі з різними лігандами. Основними чинниками, які визначають абсорбцію цинку в кишечнику, є його концентрація, кінетика насичення, експозиція в кишечнику, наявність нутритивних антагоністів, вік, активність функціонування транспортерів цинку в ентероциті. Вважається, що в клітинах людини наявні принаймні 10 із відомих у біології 15 транспортерів цинку. Початковий етап абсорбції відбувається через щіткову облямівку, потім іони цинку зв'язуються з металотіонеїном та іншими

білками в межах цитозоля абсорбуючої клітини. Цей етап здійснюється за допомогою активного транспорту, оскільки концентрація цинку в крові значно більше, ніж концентрація зазначеного іона в цитозолі [32, 232].

Лише незначна кількість цинку міститься в крові у вільній формі. Більшою мірою транспорт цинку в крові здійснюється завдяки його зв'язку з амінокислотами: гістидином, лізином, треоніном, цистином, глютаміном. Але основним транспортером цинку є альбумін, який переносить більш ніж 2/3 метаболічно активного цинку. На долю альбуміну припадає 75–90% зв'язаної фракції цинку. Саме альбумін є головним субстратом, що забезпечує транспортування цинку з кишечника до печінки, де той бере участь в метаболізмі цинк-містких протеїнів і ферментів (карбоангідрази, малатдегідрогенази, лужної фосфатази та ін.). Альбумін містить 35 цистеїнових залишків, які разом із гомоцистеїном і глутатіоном беруть участь в утворенні дисульфідних зв'язків. Отже, ТС безпосередньо впливають на транспорт альбуміну [64, 69, 254].

Всмоктування цинку в кишечнику залежить від присутності ряду речовин. Так, іони цинку, зв'язані з амінокислотами або короткими пептидами в просвіті кишечника, вивільняються на кордоні зі щітковою облямівкою для абсорбції за допомогою відповідного цинк-зв'язуючого білка-переносника, синтез якого здійснюється за індукції вітаміном А. Тому при дефіциті цинку утворюється «хибне коло», так як цинк необхідний для синтезу в печінці ретинол-зв'язуючого білка, необхідного для транспорту вітаміну А. Низька кількість білка в раціоні не лише знижує всмоктування цинку, але й збільшує виведення ендogenous цинку, тому зменшення кількості білка в їжі негативно впливає на обмін цього мікроелементу навіть при достатньому надходженні його з харчовими продуктами. Антагоністами цинку в кишечнику є мідь, кадмій, залізо, кальцій, фолієва кислота. Суттєву інгібіцію всмоктування цинку чинять фітини. Ці похідні фітинової кислоти містяться в насінні злакових, бобових і олійних культур. Переважання цих компонентів у харчовому раціоні веде до розвитку клінічних проявів дефіциту цинку, що є характерним для регіонів, які практикують сільськогосподарську

обробку відповідних культур. У разі виникнення запальних процесів всмоктування цинку також уповільнюється під дією інтерлейкіну-1 [64, 227, 254].

Транспорт цинку в клітинах мало залежить від органної специфіки й підпорядковується загально-біологічним механізмам. Основними клітинними ланками таких механізмів транспорту цинку є металотіонеїни. Це – плейотропні, низькомолекулярні цистеїн-місткі білки з молекулярною масою 6–7 кДа, які здатні брати участь у клітинному транспорті ряду металів завдяки наявності сульфгідрильних груп. Наразі ці речовини підрозділені на чотири класи, представлені 16 ізоформами. Два класи беруть безпосередню участь у транспорті цинку. Металотіонеїни переносять цинк за допомогою трансцелюлярного руху до базолатеральної мембрани, через яку цинк потрапляє в кров з абсорбуючої клітини, у такий спосіб регулюючи концентрацію цинку в клітинах. Доведений вплив іонів металів, зокрема цинку, на рівень експресії металотіонеїнів у нервовій тканині, печінці, міокраді. Система «цинк-металотіонеїни» регулює внутрішньоклітинну передачу сигналів, що впливають на імунні реакції, бере участь в антиоксидантній відповіді і регуляції енергетичного обміну. Однією з функцій металотіонеїнів по відношенню до цинку є створення його подальшого тканинного депо для системного використання в разі зменшення аліментарного надходження. Функція металотіонеїнів знижується з віком, під час вагітності та годування грудьми [64, 88, 152].

Біологічну роль цинку встановив у 1869 р. J. Raulin. Цинк є есенціальним мікроелементом і входить до складу понад 200 ферментів, зокрема таких ензимних класів як оксидоредуктази (алкогольдегідрогеназа, СОД та ін.), трансферази (полімерази рибонуклеїнової (РНК), дезоксирибонуклеїнової (ДНК) кислот та ін.), гідролази (лужна фосфатаза, нуклеотидпірофосфатаза, карбоксипептидаза А і В та ін.), ліази (карбоангідраза, колагеназа та ін.), лігази (піруваткарбоксилаза, мітохондріальна РНК-синтетаза), ізомерази (ізомеразафосфоманози). Він бере участь у різних метаболічних процесах: синтезі та розпаді вуглеводів, жирів, білків; обміні нуклеїнових кислот; є структурним компонентом біологічних мембран,

клітинних рецепторів, протеїнів; бере участь у синаптичній передачі імпульсу [62, 68, 77, 93, 188, 246].

Цинк є важливим регулятором молекулярно-генетичних процесів. Від його присутності залежить рівень транскрипції і біосинтезу нуклеїнових кислот і протеїнів. Клітинний метаболізм цинку пов'язують із регуляцією експресії генів, які кодують синтез інсуліну в клітинах підшлункової залози, білків пам'яті кори головного мозку і гіпокампу, стероїдів статевих залоз тощо. Цей мікроелемент забезпечує контроль експресії генів у процесі проліферації і диференціювання клітин. Він також бере участь у формуванні чутливості до дії різних гормонів і факторів росту. Цинк-місткі нуклеопротеїни беруть участь у генетичній експресії факторів росту і стероїдних рецепторів. Цинк стабілізує структуру ДНК і РНК, він необхідний для активації РНК-полімерази, а також у складі білків хроматину бере участь у процесах транскрипції і реплікації. Оскільки цинк є незамінним для генної експресії і метаболізму нуклеїнових кислот, і відповідно, він є регулятором процесів росту і диференціації клітин. Він коригує адаптаційні механізми при гіпоксемії, збільшує ємнісно-транспортні здатності гемоглобіну по відношенню до кисню і, отже, є доведеним адаптогеном [123, 127, 178, 252].

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 і тяжкість через інгібіцію цинком натрій-калієвої аденозинтрифосфатази за надмірної її активації. Цинк прискорює регенерацію слизового шару кишечника, стимулює активність війок ентероцитів, впливає на мобілізацію вітаміну А, бере участь у синтезі ретинол-зв'язуючого білка в печінці [156, 178, 187, 232].

Цинк є важливим фактором підтримки балансу між клітинним і гуморальним імунітетом. Він посилює імунну відповідь клітинного імунітету, сприяючи активації Т-лімфоцитів та лейкоцитів. Цинк є кофактором тимуліну та необхідним елементом перетворення претимуліну в тимулін, регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові і стимулює їхнє дозрівання, бере участь у синтезі γ -інтерферону, є у структурі ІЛ-2, де виявлено цинк-залежну ділянку. Доведено, що

in vitro низька концентрація цинку індукує розвиток апоптозу тимоцитів, тому одним із перших проявів дефіциту цинку в 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 кальпротектину. Дефіцит цинку призводить до зниження реактивності імунної системи за рахунок зниження продукції інтерферону- γ , туморнекротизуючого фактору- α , IL-2, при збереженні синтезу IL-4, IL-6 та IL-10 мононуклеарними клітинами [118, 134, 143, 165].

Цинк діє як протектор у вільнорадикальних реакціях, запобігаючи розвитку оксидативного стресу. Він є компонентом СОД – головного утилізатора вільних радикалів, яка трансформує вільні кисневі радикали до перекису водню, що надалі розкладається на воду і молекулярний кисень. Роль цинку як антиоксиданта підтверджена його здатністю виступати внутрішньомолекулярним стабілізатором, що попереджує утворення дисульфідних структур [89, 151, 158, 250].

Цинк бере участь у процесах мембранного транспорту, стабілізує проникність клітинних та внутрішньоклітинних мембран. Він є інгібітором формування і трансформації еритроцитів у їхні гемолізовані форми, а також стабілізатором клітинних плазматичних мембран проти дії вірусної інфекції і токсинів. У гранулах базофільних гранулоцитів і тучних клітинах міститься цинк, іони якого стабілізують клітинні мембрани і попереджують дегрануляцію тучних клітин внаслідок утворення меркаптидів з тіоловими групами протеїнів плазматичних мембран та інгібування ферментів аденозинтрифосфатази і фосфоліпази А2, що контролюються цинком. Цинк покращує заживлення ран завдяки стабілізації цитоплазматичної мембрани, запобігає вивільненню гідролітичних ферментів, прискорює синтез колагену в процесі регенерації [124, 137, 215, 220, 243].

Цинк є важливим регулятором нейрональних процесів. У центральній нервовій системі (ЦНС) виявлені три фракції цинку: везикулярна (в синаптичних міхурцях нервових закінчень), мембранозв'язана (металопротеїни, що беруть участь

у стабілізації клітинної мембрани) і цитоплазматична (вільні іони). Везикулярна фракція, де цинк просторово зв'язаний із протеогліканами периферичних закінчень нейронів, є найбільш значною. Дана фракція вивільняється в синаптичну щілину під час електростимуляції та може модулювати активність різних рецепторів при синаптичній передачі за посередництвом дофаміну, норадреналіну і серотоніну. Цинк є активним модулятором опіоїдних, нікотинових, холінорецепторів, стабілізатором дофамінових рецепторів. Він міститься в клітинах передньої долі гіпофіза і бере участь в обміні та дії тропних гормонів гіпофіза. Виявлена модулююча дія цинку в когнітивній діяльності головного мозку. Цинк перешкоджає пошкодженню структур гематоенцефалічного бар'єру, індукованого фактором некрозу пухлин та оксидом азоту, є інгібітором апоптозу через безпосередній вплив на регулятори апоптозу та особливо на ферменти родини каспаз, що може призводити до попередження окисного ураження [34, 36, 61, 68].

Таким чином, цинк є важливим біологічним регулятором численних клітинних реакцій. Біодоступність цинку залежить як від його розповсюдження в навколишньому середовищі, споживання, так і від надходження інших нутрієнтів, віку, інших фізіологічних і патологічних станів. Головними біологічними ефектами цинку є проліферація клітин, регуляція імунних і генетичних процесів, пластичних процесів головного мозку. Метаболізм цинку тісно пов'язаний із тіоловими сполуками, які є структурними елементами біохімічних транспортерів цинку. Це дозволяє цинку разом із ТС, які мають антиоксидантну дію, брати участь у корекції процесів вільно-радикального окислення.

1.2. Дефініції і механізми формування гострої церебральної недостатності в пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії

ГЦН – поліетіологічний, але монопатогенетичний симптомокомплекс порушень кількісного і/або якісного рівня свідомості, координованої активності еферентних (рухових, нейрогуморальних, нейровегетативних) і/або аферентних (чутливих) систем ЦНС, що виявляється тимчасовим або стійким порушенням

психоневрологічного статусу хворого. ГЦН є узагальнюючим терміном і застосовується переважно стосовно пацієнтів ВАІТ, оскільки об'єднує гострі функціональні порушення церебрального гомеостазу, які вимагають їх протезування і корекції. Такі порушення можуть як виникати первинно, так і розвиватися вторинно на тлі екстрацеребральних розладів, або внаслідок власне проведення ІТ. Вони описуються широким спектром термінів, таких як марення, делірій, психоз, енцефалопатії (зокрема метаболічні, септичні та асоційовані з перебуванням у ВАІТ), органічні ураження ЦНС, гостра органічна реакція, оглушення, кома тощо. В англomовній літературі подібні розлади об'єднуються під терміном «Гостра дисфункція мозку» («Acute Brain Dysfunction»). Цей термін має на увазі єдиний патогенетичний механізм вище наведених станів, не дивлячись на їх клінічну різноманітність [40, 43, 59, 100, 135, 146, 217, 223].

У доступній літературі відсутні дані щодо організації цілеспрямованих епідеміологічних досліджень розповсюдженості ГЦН. Імовірно, відсутність таких даних пов'язана з тим, що ГЦН є клінічним відображенням порушення функції і тяжкості церебрального ураження, але не його етіологічної причини. Оскільки ГЦН є поліетіологічною, у літературі наявні дані переважно щодо розповсюдженості захворювань, що є провідними причинами даного синдрому. Такими причинами можуть стати аноксично-ішемічна енцефалопатія, шок, гострі отруєння, метаболічні порушення, епілептичні напади, травматичні ушкодження мозку і гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [29, 96, 234].

Низка причин розвитку ГЦН пов'язана із чинниками сучасного науково-технічного розвитку, глобалізації, урбанізації, збільшення числа осіб старечого та похилого віку, підвищення кількості хворих на атеросклероз та артеріальну гіпертензію, вживання токсичних речовин. В результаті, за даними світових організацій, із 56,9 млн летальних випадків у світі в 2016 році, 25% були наслідком ішемічного ГПМК та ішемічної хвороби серця. Залишається високим рівень захворюваності, пов'язаний із вживанням алкоголю. В середньому, станом на 2016 рік, у світі річне споживання алкоголю становило 6,4 л на людину віком від 15 років. Також у 2013 році 1,25 млн осіб померли від наслідків травм (зокрема й

черепно-мозкових). В Україні смертність від наслідків травм складає 10,6 на 100 тис. населення щороку (з яких близько 200 000 – черепно-мозкові травми), від 100 до 120 тис. мешканців переносять мозкові інсульти, а споживання алкоголю на душу населення від 15 років складає майже 12,8 л на рік. Така статистика захворювань, що супроводжуються ГЦН, демонструє актуальність даного питання [18, 33, 71, 72].

У літературі окремо розглядається питання ГЦН в аспекті госпітальних деліріозних станів, оскільки частина причин їх виникнення пов'язана або з механізмами розвитку критичного стану, або власне з наслідками ІТ і особливостями її виробничої організації в умовах ВАІТ. Частота делірію становить до 40% серед усіх пацієнтів ВАІТ, а у пацієнтів, які потребують організації штучної вентиляції легень, – до 70% [27, 109, 225].

Незважаючи на різний генез первинних і вторинних уражень головного мозку, патогенетичні механізми розвитку критичних станів у пацієнтів демонструють тотожність. Основні з них представлені: кисневим дефіцитом, зниженою енергопродукцією клітин внаслідок пригнічення аеробного гліколізу, порушенням іонного трансмембранного транспорту зі змінами водно-електролітного і кислотно-основного станів, збільшенням вільного інтранейронального кальцію, активацією ейксайотоксичних медіаторів збудження, оксидативним ураженням. Патоморфологічним наслідком цих механізмів є набряк (інтерстиційна гіпергідратація) чи набухання (внутрішньоклітинна гіпергідратація) головного мозку. Ці стани певною мірою різняться за своїми механізмами, але мають точки дотику, підтримуючи один одного і призводять до збільшення об'єму тканин мозку, що підвищує інтракраніальний тиск, формуючи в такий спосіб механізм «хибного кола», і викликає дислокацію ділянок головного мозку. Ішемія, гіпоксія, клітинний гіпоергоз, кисневий, іонний, кальцієвий і реперфузійний парадокси є класичними ланками патогенезу критичного стану. Відтак, співставлення механізмів розвитку ГЦН і критичного стану допускає, що критичний стан може бути як пусковим механізмом, так і наслідком ГЦН [5, 15, 19, 41, 55].

Ішемія і гіпоксія є взаємопов'язаними патофізіологічними процесами. У фізіологічних умовах при дії певних факторів зовнішнього середовища і внутрішніх реакцій організму, що змінюють церебральний кровоток, запускається механізм ауторегуляції, який підтримує постійний перфузійний церебральний тиск у межах 50–70 мм рт.ст., а за деякими даними – до 150 мм рт.ст., запобігаючи в такий спосіб мозковій гіпоперфузії. У пацієнтів із ГЦН спостерігається порушення цереброваскулярних реакцій. В таких умовах зменшення перфузійного тиску системно чи локально в цереброваскулярній системі призводить до зменшення церебрального кровотоку і ішемії. Оскільки утилізація кисню тканинами мозку прямо пропорційна об'єму церебральної перфузії, відповідно знижується і споживання кисню тканинами, що призводить до зростання артеріо-венозної різниці по кисню. Гіпоксія може виникати і внаслідок набряку ендотелію, периваскулярного набряку, які змінюють градієнт дифузії кисню, знижують його клітинну доставку і послаблюють здатність мозку до екстракції кисню [35, 51, 81, 99, 103].

В умовах гіпоксії кількість кисню не відповідає потребам клітин для забезпечення аеробного метаболізму. Наслідком цього є перехід від енергоефективного аеробного гліколізу до анаеробного гліколізу, який в 19 разів менш ефективний, ніж аеробний. На відміну від аеробного гліколізу, проміжним продуктом якого є піруват, який дисоціює на вуглекислий газ і воду, анаеробний гліколіз перебігає з утворенням лактату, перехід якого в піруват можливий лише в аеробних умовах. Внаслідок утворення лактату розвивається метаболічний ацидоз. Він, в свою чергу, призводить до порушення фізіологічного перебігу внутрішньоклітинних біохімічних реакцій, змінює проникність клітинних мембран, у т. ч. для води і електролітів, активує цитолітичні ферменти. Відповідно наслідком гіпоксії стають клітинний гіпоергоз, зміни кислотно-основного і водно-електролітного балансу та цитоліз [153, 160, 204, 231, 235].

Наведені вище зміни принципово небезпечні для тканин мозку, враховуючи його високу енергозалежність. Головний мозок є одним із найбільш метаболічно активних органів в організмі, що вимагає значної кількості енергії, непропорційно

великої до його маси. Так, мозок людини становить менше 2% від загальної маси тіла, проте споживання ним кисню складає 20% від споживання кисню організмом, а споживання глюкози – 25% усієї глюкози, яка метаболізується організмом. Глюкоза є основним паливом для головного мозку дорослого. Темп споживання глюкози в молодому віці становить до 110 г на добу, тобто 5,5 мг глюкози на 100 г мозкової тканини за хвилину. При такій високій споживчій здатності мозок практично не має депонованих енергомістких матеріалів, що робить його залежним від постійного надходження глюкози з крові. Однак, слід зазначити, що споживання глюкози і кисню клітинами мозку є нерівномірним: нейрональний гліколіз переважає над гліколізом в астроцитах. У разі активації адренергічних систем, які завжди супроводжують перебіг критичного стану, починає переважати гліколіз астроцитів, що зменшує енергетичні можливості нейронів [91, 111, 184, 201].

На тлі клітинного гіпоергозу змінюється проникність клітинних мембран, пригнічується активний транспорт іонів, концентрація яких за умови адекватного функціонування цього механізму є вищою в міжклітинному просторі. Головним із таких іонів є натрій. В умовах невідповідності активної трансмембранної регуляції натрій накопичується інтрацелюлярно, призводячи до внутрішньоклітинного надходження води одним із трьох шляхів: простою дифузією, трансмембранними водними каналами сімейства аквапоринів та астроцитарними транспортерами типів SGLT1, GLUT1 і GLUT2. Такий механізм призводить до набухання клітин мозку. Однак це не виключає розвитку вазогенного набряку, який виникає шляхом перерозподілу рідини між внутрішньо- і міжклітинним секторами через зміни гідростатичного та гідродинамічного тиску в церебральних судинах, судинного тонуусу, підвищеної проникності ендотелію, що виникає під впливом вазоактивних речовин, таких як оксид азоту, ангіопетинів, фактору росту судинного ендотелію. Цитотоксичне набухання і вазогенний набряк можуть провокувати виникнення одне одного і, у певний період розвитку ГЦН, існують разом, підтримуючи патогенетичні механізми одне одного [168, 172, 212].

Під час формування ГЦН виникає ефект ексайтотоксичності, що зумовлений викидом глутамату і аспартату. Викид цих аміних нейротрансмітерів виникає в момент церебрального ураження, що може бути пов'язано як із дією вище наведених патогенетичних ланок, так і з дією прозапальних цитокінів, які утворюються в зоні церебрального ураження. За такої умови, при церебральній ішемії такий викид виникає двічі: у перші хвилини розвитку церебрального ураження і через декілька годин після нього. Друга хвиля активності глутамату і аспартату пов'язана з виснаженням клітинного аденозинтрифосфату і порушенням зворотного захоплення цих нейротрансмітерів. Наслідком такої активності є деполяризація пресинаптичної мембрани нейронних закінчень і активація глутамат-кальцієвого каскаду. Механізм даного каскаду полягає в гіперзбудженні глутаматом і аспартатом N-метіл-D-аспартатних рецепторів, рецепторів α -аміно-3-гідрокси-5-метіл-4-ізоксазол-пропіонової, каїнової і L-2-аміно-4-фосфорнобутанової кислот, що призводить до різкого відкриття кальцієвих каналів та інтранейронального проникнення іонів кальцію, що в свою чергу посилює набухання нервових клітин. Подальша активація фосфоліпаз і руйнування клітинних мембран запускає прозапальний каскад арахідонової кислоти. Продукти каскаду арахідонової кислоти – прозапальні простагландини, лейкотрієни, тромбоксан посилюють нейрональне ураження, порушення капілярного кровотоку внаслідок активації агрегації тромбоцитів і повторно активують фактори ексайтотоксичності. Наведені механізми належать до процесів гострої ексайтотоксичності, які переважно притаманні пацієнтам ВАІТ. За умови хронічної ексайтотоксичності головним її чинником є виснаження клітинного аденозинтрифосфату, що призводить до гіперполяризації мембран нейроцитів навіть в умовах адекватного рівня збуджуючих нейротрансмітерів [12, 42, 90, 97, 98, 128, 150, 155, 157, 171, 180, 181, 197, 209, 216, 224, 229, 230, 244].

Механізми ексайтотоксичності можуть призводити до активації утворення активних форм кисню. Під час ішемії, коли живлення кисню обмежене, транспорт електронів за участю цитохрому в ланцюгу мітохондріального дихання сильно скорочується. Цей процес посилюється накопиченням мітохондріального кальцію.

Це призводить до дисфункції мітохондрій, що веде до утворення активних форм кисню (супероксид, пергідроксил, перекис водню, гідроксильні радикали тощо). Гідроксильні радикали через реакцію супероксиду і оксиду азоту утворюють пероксинітрит. Наведені форми активного кисню здатні змінювати структуру ДНК, спричиняючи пошкодження клітин і активацію апоптозу [154, 196, 239].

Численні механізми первинного ушкодження головного мозку при ГЦН підтримуються його вторинними ураженнями, зокрема імунологічними реакціями. Для пацієнтів, які перебувають у критичному стані, притаманні зміни імунологічної відповіді. Так, у цих хворих констатуються зміни кількості й активності Т-, В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу, зниження маси тимуса і селезінки, підвищення титру гемаглютинінів, зниження титру гемолізінів, підвищення реакції гіперчутливості уповільненого типу. Чим важчий стан хворого, тим більш виражений розвиток нейроімуних порушень. У таких умовах активується умовно-патогенна і патогенна мікрофлора, посилюється імунна депресія через накопичення токсинів, протеолітичних ферментів і медіаторів запалення, розвиваються інфекційно-запальні ускладнення. Патологічна реалізація мікробної флори особливо актуальна з боку кишкової бактеріальної транслокації. Вона притаманна пацієнтам у критичних станах, і не лише реалізує механізми ендотоксикозу та імуних змін, але й існують дані про її вплив на структурно-функціональні якості мікроглії, проникність гематоенцефалічного бар'єру, процеси пам'яті та розвиток депресії [10, 11, 83, 130, 142, 144, 145, 159, 173, 177, 214, 226].

ГЦН не лише вторинно прогресує через первинне ураження інших органів і систем. Спостерігається і зворотна реакція: ураження головного мозку спричиняють екстрацеребральні впливи. Відомі цереброкардіальні, цереброваскулярні і церебронефротичні впливи [100, 140, 162].

Останніми роками ведеться активний науковий пошук механізмів цереброгастроінтестинальних впливів. Взаємні впливи головного мозку і кишечника дістали назву «Кишково-мозкова вісь». Наразі вважається, що компонентами кишково-мозкової вісі є: мікробіота кишечника, її метаболічні продукти, ентеральна нервова система, симпатичний і парасимпатичний відділи

ВНС, нервово-імунна система, нейроендокринна система та центральна нервова система. Концепція кишково-мозкової вісі передбачає, що кишкова мікробіота здатна до комунікаційних взаємозв'язків, які реалізуються сигнальними молекулами мікробного походження, що включають коротколанцюгові жирні кислоти, вторинні жовчні кислоти і метаболіти триптофану. Не дивлячись на те, що точками впливу цих молекул є ентероендокринні, ентерохромафінні клітини та імунна система слизової оболонки кишечника, вважається, що вони здатні перетинати кишковий бар'єр, досягати головного мозку, транспортуватися через гематоенцефалічний бар'єр і, у такий спосіб чинити вплив на структури головного мозку. Мозок також здатен впливати на структуру і функції мікробіоти кишечника через ВНС (переважно – блукаючий нерв), модулюючи рухливість кишечника, кишковий пасаж, секрецію, кишкову проникність, а також на експресію мікробних генів шляхом гормональних впливів катехоламінів, серотоніну, динорфінів, мелатоніну і цитокінів [80, 82, 92, 112, 116, 136, 141, 163, 164, 174, 175, 208, 218, 221, 241].

Отже, ГЦН є поліетіологічним синдромом, притаманним пацієнтам ВАІТ. Механізми ГЦН багатовекторні і реалізуються на різних рівнях організації організму. Гострі церебральні ураження можуть бути як причиною критичного стану, так і його наслідком. Численні взаємні впливи головного мозку з іншими органами та системами організму, зокрема і функціонування кишково-мозкової вісі, призводять до взаємного обтяження ГЦН та екстрацеребральних уражень.

1.3. Механізми, наслідки та шляхи корекції дефіциту цинку в пацієнтів із гострою церебральною недостатністю

Роль цинку при церебральних ураженнях неоднозначна. Відомо, що ексайтотоксичність призводить до аномального накопичення цинку в ішемічних нейронах, наслідком чого є їх ураження в процесі церебральної ішемії. Його різке внутрішньоклітинне підвищення спостерігається протягом перших годин церебральної ішемії, що сприяє мітохондріальній дисфункції і призводить до

апоптотичної смерті нейронів. Вивільнення цинку з ішемізованих нейронів до позаклітинного матриксу може призводити до збільшення його концентрації в позаклітинному матриксі, що створює умови для його захоплення сусідніми ішемізованими клітинами, що впливає на функції гематоенцефального бар'єру [101, 195, 200].

Слід зазначити, що в наведених роботах йдеться про формування церебрального ураження лише в перші години від дії ушкоджуючого фактора, а механізм патологічної дії цинку наводиться стосовно зони церебрального ураження і виключно щодо його перерозподілу в клітинах. Самі ж прихильники концепції патогенетичної дії цинку в зоні церебрального ураження не ставлять за мету обмеження загального надходження цинку, а лише пропонують відновлювати його фізіологічну концентрацію за допомогою хелаторів. Водночас, існують роботи, які стверджують необхідність підтримання адекватного рівня забезпечення цинком, який чинить нейропроліферативну дію і є регулятором фізіологічних функцій гематоенцефалічного бар'єру. Це підтверджується морфогістохімічними дослідженнями, результати яких демонструють наявність фізіологічної асиметрії вмісту цинку в різних відділах головного мозку та її згладжування при гострих церебральних ураженнях. За цих обставин зниження загального вмісту цинку в тканинах мозку спостерігається саме в зоні церебрального ураження, а в неушкоджених зонах його загальна концентрація збільшується, що трактується авторами дослідження як церебропротективний ефект, зокрема за рахунок механізму антиоксидантного захисту [58, 115, 176, 213, 222, 245].

Остання концепція має більше підґрунтя для розгляду у пацієнтів, які потребують організації ІТ. Розвиток критичного стану у хворих з ГЦН супроводжується порушенням основних вітальних функцій організму і потребує терапії в умовах ВАІТ. У даних умовах запускаються стресові компенсаторні механізми нейроендокринної регуляції та підтримання вітальних функцій за рахунок масивного викиду глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, катехоламінів та інших стресових гормонів у кровоносне русло. Як наслідок розвивається запальна системна реакція в організмі, ішемія і тканинна гіпоксія. У таких умовах

спостерігається підвищене споживання цинку. Ряд робіт констатує наявність дефіциту цинку у пацієнтів ВАІТ. Зниження рівня цинку в цих пацієнтів корелює з летальністю і тяжкістю стану, а в деяких працях навіть розглядається як один із чинників оцінки такого стану [206, 251].

У пацієнтів ВАІТ часто розвивається гіпертермічна реакція, зокрема у пацієнтів із ГПМК та черепно-мозковою травмою. Розвиток гіпертермічної реакції посилює витрати цинку через його втрати з потом і порушує його обмін на рівні металотіонеїнів [87, 183].

Зниження забезпеченості цинком відмічається за низки захворювань, провідним синдромом яких є церебральне ураження. Такі зміни констатували при депресії, деменції, порушеннях пам'яті, деліріозних станах, у т. ч. ППРА, ГПМК, черепно-мозкових травмах [37, 54, 149, 255].

Дефіциту цинку при ГЦН сприяє й характер основного захворювання. Так, у разі інтракраніального крововиливу з кров'ю, що вилилася в ділянці гематоми, через її гемоліз втрачається цинк, який входить до складу карбоангідрази еритроцитів, а при гострих розладах свідомості, викликаних вживанням алкоголю, внаслідок мальабсорбції і алкогольної хвороби печінки спостерігаються як низькі надходження, так і високі витрати цинку [166, 199, 260].

Мальабсорбція, у т. ч. і цинку, взагалі є характерною для пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ. Центральні порушення регуляції ШКТ разом із порушеннями гемодинаміки і кисневої утилізації кишечником призводять до формування ГІН і неможливості проведення адекватного клінічного харчування. Завдяки функціонуванню кишково-мозкової вісі змінюється і склад кишкової мікробіоти, яка має взаєморегулюючі зв'язки з надходженням цинку [74, 113, 148].

Однією з ранніх ознак його дефіциту є зниження сироваткової активності лужної фосфатази і карбоангідрази. Як наслідок у таких хворих розвиваються стресові виразки в ШКТ, оскільки в клітинах слизової оболонки шлунка наявна велика кількість цинк-місткого ферменту – карбоангідрази, який впливає на вироблення бікарбонатів та інтенсивність кислотоутворення, і має важливу роль у протекції слизової оболонки шлунка. Антиульцеровенна властивість цинку

пояснюється також його інгібуючою дією на викид гістаміну тучними клітинами. Дефіцит цинку не лише змінює структуру слизової оболонки кишківника, а й пригнічує активність низки ферментів (зокрема пептидаз), що впливає на всмоктування відповідних нутрієнтів. Протективна дія цинку стосується не лише слизової оболонки ШКТ, а й епітеліальних клітин загалом. Так, наявність проявів ураження шкіри і слизових оболонок (лейконіхії, оніхошизісу, оніхолізісу, ксерозу, глоситу) у поєднанні з діареєю можуть бути проявом саме дефіциту цинку [31, 75, 114, 247].

Внаслідок мальабсорбції і порушення надходження макронутрієнтів слід очікувати втрати м'язової тканини, яка містить до 63% запасів усього цинку в організмі. У разі зниження білоксинтезуючих можливостей зменшується пул альбуміну, який є головним транспортером цинку. Останній транспортує цинк за рахунок тіолових груп. Аналогічним чином працюють і інші транспортери цинку (гістидин, лізин, треонін, цистин, глютамін, церулоплазмін, трансферин та альфа-2-макроглобулін). Крім транспортної, ці сполуки виконують і антиоксидантну дію, що є важливим, зважаючи на участь оксидативного ураження в патогенезі ГЦН. Таким чином, ТС відіграють важливу роль у гомеостазі цинку. Водночас, відмічено їх зниження при різних нозологічних формах ГЦН [61, 67, 194, 207, 219].

Порушення надходження і транспорту цинку чинить нейропатологічну дію, що проявляється поведінковими порушеннями, емоційною нестійкістю, зниженням здатності до навчання, зниженням пам'яті і периферичними нейропатіями, іноді специфічною дефіцитарною енцефалопатією, інтенційним тремором, ністагмом, дизартрією, депресією, емоційною лабільністю, порушенням здатності до концентрації уваги [31, 68, 125, 210, 259].

Враховуючи функціональні впливи кишково-мозкової вісі і реалізацію бактеріальної транслокації у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, важливим є регуляторний вплив цинку на імунологічні реакції. У разі дефіциту цинку слід очікувати порушень з боку як вродженого, так і набутого імунітету на рівні функціонування моноцитів, нейтрофільних гранулоцитів, Т- та В-лімфоцитів,

цитокінів, що реалізуються через цинк-залежні внутрішньоклітинні ферменти (кіназу, каспазу, фосфатазу, фосфодіестеразу тощо) [6, 10, 37, 68, 165].

Наведені механізми дефіциту цинку та їх наслідки у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, свідчать про обґрунтованість пошуку засобів його корекції. З наведених вище даних випливає, що вони можуть бути і неспецифічними (відновлення тканинної перфузії, доставки кисню та енергомістких субстратів речовин, терапія ГН, відновлення рівня альбуміну), але у разі клінічно значимого дефіциту доцільно використовувати специфічне замісне лікування. Яке має базуватися не лише на екзогенному надходженні цинку, але і його транспортерів.

Міжнародними рекомендаціями Американської асоціації нейрохірургів, ESPEN, Американської асоціації інсульту та ін., хоча і не вітається рутинне призначення мікроелементних нутритивних добавок у зв'язку з відсутністю високодоказової бази, проте наголошується на необхідності таких нутритивних введень у разі високого ризику недоотримання повноцінної нутритивної підтримки [72, 121, 129].

Низкою робіт обґрунтовується патогенетична доцільність екзогенного введення препаратів цинку і його транспортерів – донаторів сульфгідрильних груп під час критичних станів взагалі, і під час ГЦН зокрема [26, 76, 105, 117, 119, 169].

У доступній літературі відсутня інформація щодо впливу екзогенних препаратів цинку на показники захворюваності, летальності, тривалості госпіталізації пацієнтів ВАІТ, проте наявні дані про позитивний вплив цих засобів на медико-соціальні показники у новонароджених з малим гестаційним віком, у дітей із діареєю, пневмонією, хронічною алкогольною інтоксикацією, у пацієнтів із вірусом імунодефіциту людини і серцево-судинною патологією [86, 110, 202, 211, 257, 258].

Отже, пацієнти з ГЦН, які потребують організації ІТ, мають потенційний ризик розвитку дефіциту цинку і ТС, що зумовлено патогенетичними механізмами як розвитку критичного стану, так і наслідками самої ГЦН. Дефіцит цинку і його тіолових транспортерів у таких пацієнтів загрожує розвитком гастроінтестинальної, нутритивної, імунної недостатностей і порушенням антиоксидантного захисту,

метаболических функций цинк-зависимых ферментов и нейродистрофическими изменениями. Эти механизмы патогенетически обосновывают целесообразность коррекции вышеуказанных цинк-зависимых реакций экзогенной донацией цинка и ТС в условиях их дефицита у пациентов с ГЦН, которые нуждаются в организации ИТ.

Выводы к разделу 1.

Узаконивание данных литературного поиска свидетельствует о том:

1. Цинк – один из проводных биологических регуляторов численных клеточных реакций (пролиферации клеток, регуляции иммунных, генетических, пластических процессов, механизмов антиоксидантной защиты, в т.ч. - в головном мозге), биодоступность которого зависит от распространенности в окружающей среде, потребления, поступления других нутриентов, возраста, других физиологических и патологических состояний, а метаболизм тесно связан с ТС, которые являются структурными элементами биохимических транспортеров цинка;

2. ГЦН является полиэтиологическим синдромом с многовекторными механизмами развития на разных уровнях биологической организации, которые могут быть как причиной так и следствием критического состояния. На формировании и течении ГЦН обозначаются численные взаимные связи головного мозга с другими органами и системами организма, особенно – функционирования желудочно-мозговой оси, что приводит к взаимному обострению ГЦН и экстрацеребральных поражений;

3. Пациенты с ГЦН, которые нуждаются в организации ИТ, имеют потенциальный риск развития дефицита цинка и ТС, что обусловлено патогенетическими механизмами как развития критического состояния, так и патогенезом и последствиями самой ГЦН.

4. Патогенетические изменения цинк-зависимых реакций в связи с дефицитом цинка и ТС обосновывают целесообразность назначения препаратов цинка и донаторов тирозина у пациентов с ГЦН, которые нуждаются в организации ИТ.

Материалы данного раздела опубликованы в таких научных работах:

1. Терев П. С., Шкурупий Д. А. Цинк-зависимые влияния при интенсивной терапии у больных с неврологической патологией. *Вестник проблемы биологии и медицины*. 2014. Т. 3 (109), Вып. 2. С. 48–52.

2. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Дефіцит цинку: акцент на питаннях інтенсивної терапії гострої церебральної недостатності. Загальна теорія здоров'я і здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків : Рожко С. Г., 2017. С. 153–158.

3. Teriv P. S., Shkurupiy D. A. The importance of neuroimmune modulating characteristics of zinc in patients with cerebrovascular pathology. The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014", Prague, 26–27 september 2014. Prague, 2014. P. 193–195.

4. Недостаточность цинка при критических состояниях / Терив П. С., Холод Д. А., Шкурупий Д. А., Рябушко М. М. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней», г. Бухоро, 8 ноября. 2013 г. Бухоро, 2013. С. 193–194.

5. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Актуальність оптимізації ентерального харчування препаратами цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2Д. С. 496–498.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика дослідження

Пілотні дослідження щодо даної роботи розпочато у 2013 році. Організація основної частини роботи і набір клінічного матеріалу, передбаченого планом виконання даної роботи, проводилися протягом 2016–2019 років на базі закладів охорони здоров'я Полтавської області, які є клінічними базами УМСА, чи з якими було укладено договори про науково-практичне співробітництво в рамках виконання науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та ІТ УМСА «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і ІТ хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін» (№ держреєстрації 0114U006326), частиною якої є дана дисертаційна робота. Такими закладами охорони здоров'я були комунальні некомерційні підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», «Новосанжарська центральна районна лікарня Новосанжарської районної ради Полтавської області». Лабораторні, інструментальні, патоморфологічні дослідження проводились у вказаних закладах у межах їхньої ліцензованої діяльності, а також на кафедрі патоморфології з секційним курсом УМСА, у комунальному некомерційному підприємстві «Полтавське обласне патологоанатомічне бюро», товаристві з обмеженою відповідальністю «Б.А.Т.-БіоАналітичні Технології» (м. Харків) та Центрі морфологічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету відповідно до договорів про науково-практичну співрацю.

Всього в роботі проаналізовано 94 випадки лікування пацієнтів із ГЦН, які потребували організації ІТ і мали лабораторно підтверджену гіпоцинкемію. Вони і склали групу дослідження. Для досягнення сформульованої мети роботи,

відповідно до її завдань було організоване клінічне змішане (обсерваційне та проспективне контрольоване) когортне двохетапне дослідження.

I етап роботи представляв собою обсерваційне аналітичне поперечне порівняльне клінічне дослідження типу «випадок-контроль» з констатуючим дослідженням при описі морфологічного матеріалу у пацієнтів групи дослідження з визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків. На цьому етапі були використані дослідження, які включали клінічну діагностику ознак дефіциту цинку (Pull-тест, наявність лейконіхії, оніхошизісу, оніхолізісу, ксерозу, глоситу з атрофією сосочків язика), визначення активності цинк-залежних метаболітів (СОД, ТС), вміст цинку в тканинах нервової і гастроінтестинальної систем з пошуком морфологічних змін, що могли бути пов'язані із обміном цинку, клініко-функціональну оцінку стану ШКТ, виразність органічного ураження його слизової оболонки (ІБЗЖК), маркеру ушкодження нервової системи (НСЕ), прозапального цитокіну (ІЛ-1), оцінку вегетативного гомеостазу (КІГ) з пошуком зв'язків між вище зазначеними показниками, обґрунтування на основі отриманих даних оптимізації ІТ у пацієнтів із ГЦН, спрямовану на корекцію цинк-залежних реакцій, оцінку її ефективності та розробку прогнозу розвитку дефіциту цинку у зазначеного контингенту пацієнтів. На даному етапі результати клініко-параклінічних досліджень співставлялись з даними здорових осіб.

II етап роботи представляв собою клінічне повздовжнє когортне контрольоване дослідження у пацієнтів групи дослідження з обґрунтуванням заходів оптимізації ІТ, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінку їхньої ефективності та розробку методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ. На даному етапі для обґрунтування доцільності та визначення ефективності запропонованої тактики оптимізації ІТ результати клініко-параклінічних досліджень співставлялися між пацієнтами групи дослідження, поділеними випадковим чином на групу з оптимізованою тактикою ІТ (основна

група) та групу з традиційною тактикою ІТ (група порівняння) по 47 осіб у кожній. Традиційна тактика ІТ включала медикаментозні та інструментальні засоби протезування вітальних функцій та посиндромну терапію без медикаментозних призначень, спрямованих на усунення дефіциту цинку. Оптимізована тактика ІТ додатково включала корекцію наявного дефіциту цинку додатковим призначенням у план лікування ентерально 248 мг/добу цинку сульфату моногідрату (ЦИНКТЕРАЛ, виробник – ТОВ Тева Оперейшнз Поланд, Польща) та внутрішньовенно 300 мг/добу ацетилцистеїну (ІНГАМІСТ, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) терміном до 7 діб відповідно до діючих інструкцій виробників. Для розробки методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку співставлялися результати дослідження в 47 пацієнтів групи дослідження, у яких протягом спостереження зберігалася гіпоцинкемія, проти 21 пацієнта, які досягнули відновлення рівня цинку.

Реалізація дослідницької стратегії відбувалася з використанням таких методів:

1. Клінічні характеристики: симптоми недостатності цинку в організмі (Pull-тест, лейконіхія, ксероз, глосит з атрофією сосочків язика), ознаки порушення свідомості за шкалою ком Глазго та детальної оцінки стану ареактивних пацієнтів (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR), ознаки ГІН за Лозаннською шкалою ГІН (Lausanne Intestinal Failure Estimation, LIFE) та шкалою робочої групи з абдомінальних проблем (Working Group on Abdominal Problems, WGAP) Європейського товариства інтенсивної терапії, симптоми ССЗВ;
2. Лабораторні дослідження: визначення вмісту цинку в тканинах зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу та тонкої кишки померлих пацієнтів, рівню цинку в плазмі крові, антиоксиданту та транспортеру цинку ТС, маркера церебрального ураження НСЕ, прозапального ІЛ-1 β , маркера ушкодження слизової оболонки кишечника ІБЗЖК, активності цинк-місткого ферменту СОД;

3. Морфологічне дослідження: аналіз гістологічного трупного матеріалу зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу та тонкої кишки пацієнтів, померлих на етапі ІТ;
4. Інструментальні дослідження: КІГ з аналізом гуморального каналу регуляції і рівня функціонування ВНС за показником моди (M_o), активності симпатичного відділу ВНС за показником амплітуди моди (AM_o), рівня функціонування парасимпатичного відділу ВНС за показником варіаційного розмаху (ΔX), збалансованості симпатичних і парасимпатичних впливів за показником $AM_o/\Delta X$, шляху реалізації центральної стимуляції за показником AM_o/M_o , індексу напруги (ІН) – інтегрального показника напруження компенсаторних механізмів;
5. Медико-соціальні характеристики: показники динаміки виразності ознак ГІН за шкалами LIFE та WGAP, CC3B, тяжкості стану за шкалою спрощеної оцінки гострої фізіології (Simplified Acute Physiology Score, SAPS), у хворих на ГПМК – тяжкості інсульту за шкалою Національних інститутів здоров'я (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Сполучених Штатів Америки (США), глибини порушення свідомості за шкалами Глазго та FOUR, тривалість перебування на ліжку ІТ, летальність;
6. Статистичні методи: описові характеристики ознак для абсолютних значень у вигляді Me (50L; 50U), для відносних значень – у вигляді % (n/N), для аналізу двох непов'язаних вибірок – U-критерій Мана-Уїтні (для абсолютних значень), критерій χ^2 (для бінарних змінних), для однієї чи двох пов'язаних вибірок – G-критерій знаків, для визначення зв'язку між факторами (подіями) – R-критерій кореляції Спірмена, для оцінки клінічної ефективності впливу на медико-соціальні характеристики – відношення шансів із 95% довірчим інтервалом OR (95%CI), для прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку – метод НІП за Є. Н. Шиганом.

Участь пацієнтів у дослідженні визначалася на основі розроблених критеріїв включення:

- вік на момент включення в дослідження від 18 років;
- наявність ГЦН;
- наявність гіпоцинкемії нижче 13 мкмоль/л;
- відповідність нозологічних форм таким рубрикам Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (МКХ-X):
 - «Судинні мозкові синдроми при цереброваскулярних захворюваннях» (I60-69);
 - «Внутрішньочерепна травма» (S06.4-06.6);
 - «Психічні і поведінкові розлади, які пов'язані із вживанням психоактивних речовин» (F10-F19);
- потреба в організації ІТ за тяжкістю стану і/чи необхідністю протезування вітальних функцій;
- отримання письмової інформованої згоди законних представників пацієнта на участь у дослідженні.

До дослідження не включалися пацієнти за наявності таких критеріїв виключення:

- вік на момент включення в дослідження до 18 років;
- наявність діагностованих раніше захворювань, які супроводжуються порушенням обміну цинку, зокрема нозологічних форм, віднесених до таких рубрик МКХ-X:
 - аліментарна недостатність цинку (E60);
 - порушення обміну цинку (E83.2);
 - токсична дія цинку і його сполук (T56.5);
- наявність діагностованих раніше захворювань центральної і периферичної нервової систем, що становлять нозологічні форми, віднесені до рубрики МКХ-X «Хвороби нервової системи» (G00-G99);
- наявність протипоказань, зазначених в офіційних інструкціях до препаратів, які застосовувались у дослідженні, а саме: наявність в анамнезі

розвитку реакцій гіперчутливості до компонентів препаратів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча;

- захворювання печінки в стадії декомпенсації;
- захворювання нирок в стадії декомпенсації;
- захворювання надниркових залоз в стадії декомпенсації;
- будь-які умови або обставини, які, на думку дослідника, могли поставити під загрозу безпеку суб'єкта дослідження, або якість даних дослідження;
- бажання законних представників пацієнта припинити його участь на будь-якому етапі дослідження.

Організація дослідження відповідала діючим вимогам Гельсинської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», що було визнано локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «УМСА» (протокол засідання № 151 від 22.12.2016 р.). Перед початком дослідження у всіх законних представників пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у даному дослідженні, оформлену у вигляді письмового акту за їх підписом. У разі відновлення адекватного рівня свідомості пацієнтів передбачалось отримання такої згоди безпосередньо в самого пацієнта.

2.2. Клінічна характеристика групи дослідження

У пацієнтів групи дослідження був проведений аналіз пацієнтів на їх відповідність критеріям включення і виключення.

Середні значення віку пацієнтів групи дослідження складали 61 (52; 75) років. До групи дослідження не увійшло жодного пацієнта молодше 18 років: 100% (94/94) пацієнтів відповідали критерію включення за віком.

Усі 100% пацієнтів (94/94) на момент включення в дослідження мали ознаки ГЦН (рис. 2.1). Було відмічено зниження оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго до 9,6 (7; 13) балів, і за шкалою FOUR – до 10 (8; 13) балів, що відповідало

рівню сопри і було значимо меншим за контрольні показники, які становили 15 і 16 балів відповідно ($G=100$; $z=9,38$; $p<0,001$ та $G=100$; $z=9,43$; $p<0,001$ відповідно).

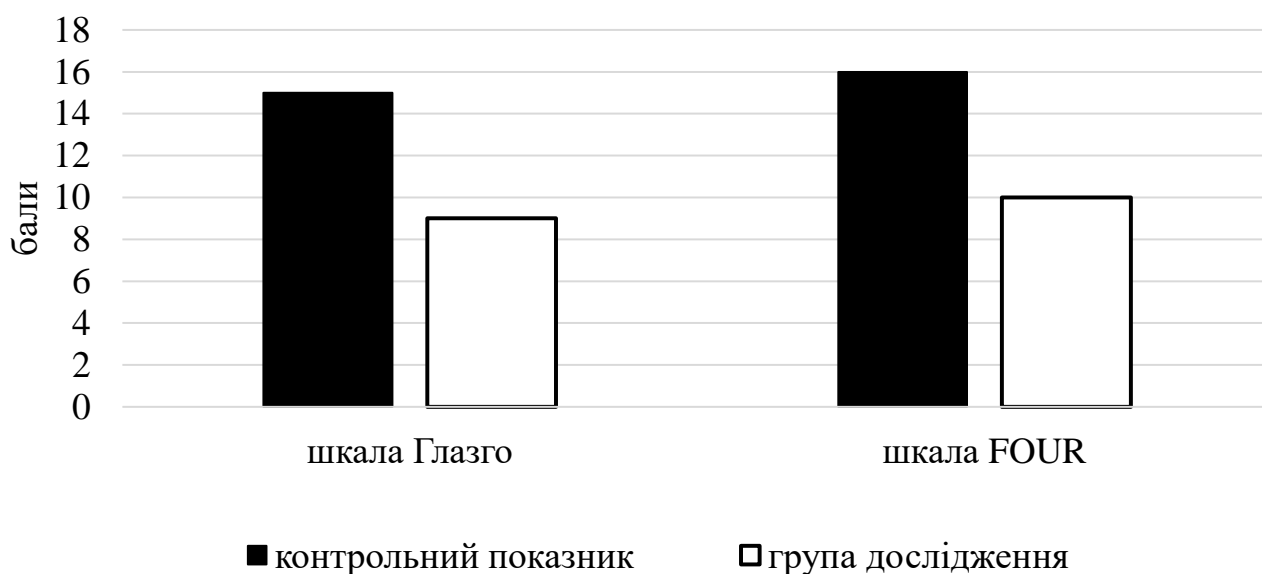


Рис. 2.1. Оцінка рівня свідомості за шкалою Глазго та FOUR в групі дослідження відносно контрольних значень.

У 100% пацієнтів (94/94) рівень цинку крові був нижчим за показники здорових осіб і складав 9,3 (6,97; 10,9) мкмоль/л проти контрольного значення 13 мкмоль/л ($G=100$; $z=9,59$; $p<0,001$) (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Рівень цинку крові в групі дослідження відносно контрольних значень.

Серед пацієнтів групи дослідження ГЦН була обумовлена нозологічними формами, зазначеними в критеріях включення. Розподіл пацієнтів групи дослідження за цими нозологічними формами наведено на рис. 2.3.

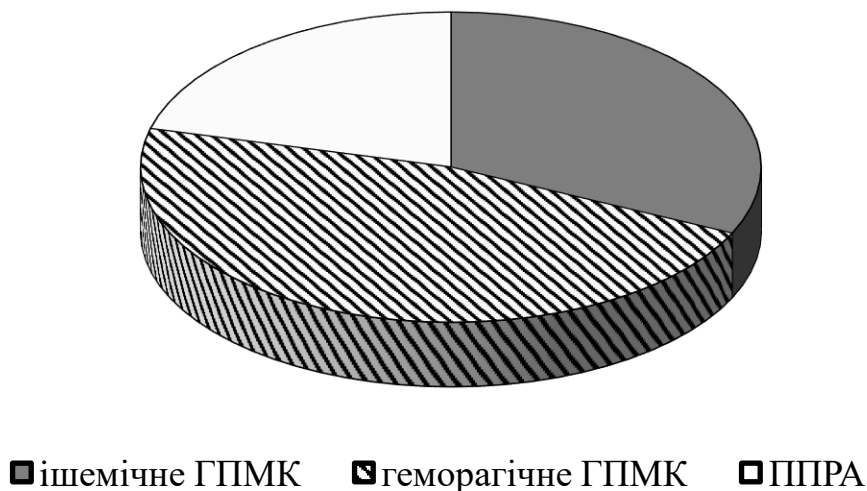


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів групи дослідження за нозологічними формами ГЦН в групі дослідження.

Як демонструють дані рис. 2.2, у групі дослідження в структурі ГЦН серед обстежених пацієнтів за частотою реєстрації перше місце займало геморагічне ГПМК, яке становило 47% (44/94), друге місце – ішемічне ГПМК, яке становило 32% (30/94), третє місце – ППРА, яке становило 21% (20/94).

Усі пацієнти групи дослідження потребували організації і проведення ІТ, про що свідчить оцінка за шкалою SAPS 9 (5; 11) балів, що відповідає ризику настання летального випадку на момент включення в дослідження $19,4 \pm 7,8$. Про потребу в засобах інтенсивної терапії свідчить і те, що 44% (43/94) пацієнтів потребували підтримки функції дихання за допомогою штучної вентиляції легень, а 86% (81/94) пацієнтів на момент включення в дослідження потребували інфузійної терапії від 1000 мл/добу.

У 100% (94/94) випадків у законних представників пацієнтів була отримана письмова інформована згода на участь у дослідженні.

До дослідження не було включено жодного пацієнта з наявними відомостями про діагностовані раніше захворювання, що супроводжуються порушенням обміну

цинку, захворюваннями центральної і периферичної нервової систем (віднесеними до рубрики МКХ-X, G00-G99), наявністю протипоказань, зазначених в офіційних інструкціях до препаратів, які застосовувались у дослідженні.

Під час організації дослідження не було встановлено жодних умов або обставин, які, на думку дослідника, могли поставити під загрозу безпеку суб'єкта дослідження, або якість даних дослідження. Також жоден із законних представників пацієнта не виказав бажання про припинення його участі в дослідженні.

Таким чином, всі пацієнти, що увійшли до групи дослідження відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення з дослідження.

Усвідомлюючи можливість впливу різних клініко-епідеміологічних факторів на отримані результати дослідження, були проаналізовані їх характеристики в основній групі і групі порівняння на II етапі дослідження.

В основній групі середній вік становив 58 (49; 67) років, в групі порівняння – 63 (52; 76) років ($U=919$; $z=-1,4$; $p=0,162$).

Ознаки ГЦН у пацієнтів в цих групах були однаково виражені: оцінка за шкалою ком Глазго в основній групі становила 9 (7; 12) балів, в групі порівняння – 10 (7; 13) балів ($U=924$; $z=-1,2$; $p=0,231$), а за шкалою FOUR – 9 (8; 13) балів та 11 (8; 14) балів відповідно ($U=902$; $z=-1,37$; $p=0,17$).

Рівень цинку крові в основній групі становив 9,23 (6,98; 10,65) мкмоль/л, в групі порівняння – 9,7 (6,94; 11,37) мкмоль/л ($U=956$; $z=-1,12$; $p=0,261$).

В основній групі і групі порівняння всі три нозологічні форми були представлені однаково: ішемічне ГПМК – по 32% (15/47), геморагічний ГПМК – по 47% (22/48), ППРРА – по 21% (10/47) ($\chi^2=0$; $p=1$).

На момент включення в дослідження 71% пацієнтів групи дослідження (67/94) мали ознаки ССЗВ, з них 68% (32/47) - в основній групі, 73% (35/47) - в групі порівняння ($\chi^2=0,47$; $p=0,494$).

Оцінка за шкалою SAPS в основній групі становила 9 (7; 11) балів, в групі порівняння – 8 (5; 10) балів ($U=925$; $z=-1,2$; $p=0,231$).

Аналіз медикаментозної терапії на етапі ІТ продемонстрував високу частоту використання антибіотиків, седатиків, наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, яка становила:

- для антибіотиків – 57% (54/94): в основній групі – 64% (30/47); в групі порівняння – 51% (24/47) ($\chi^2=0,47$; $p=0,494$);
- для седатиків – 28% (26/94): в основній групі – 26% (12/47); в групі порівняння – 30% (14/47) ($\chi^2=0,21$; $p=0,645$);
- для наркотичних анальгетиків – 23% (22/94): в основній групі – 26% (12/47); в групі порівняння – 21% (10/47) ($\chi^2=0,24$; $p=0,626$);
- для ненаркотичних анальгетиків – 29% (27/94): в основній групі – 30% (14/47); в групі порівняння – 28% (13/47) ($\chi^2=0,05$; $p=0,82$).

Наведені дані свідчать про те, що клініко-епідеміологічні характеристики, які імовірно могли вплинути на коректність оцінки результатів ІІ етапу дослідження, не мали значимої розбіжності в основній і контрольній групах, а значить не впливали на результати статистичного аналізу даних.

Отже, клініко-епідеміологічні характеристики демонструють відповідність пацієнтів, які увійшли до групи дослідження, критеріям включення та виключення, обґрунтовують наявність дефіциту цинку, тяжкість стану, потребу в ІТ і формують думку про коректну організацію дослідження та статистичну обробку отриманих даних на всіх його етапах.

2.3. Методи клініко-параклінічних досліджень

У дослідженні використовувались дані медичних карт стаціонарного хворого форми 003/о, затвердженої МОЗ України [21]. Ці та інші дані, отримані під час проведення роботи, заносилися до власноруч розробленої карти обстеження пацієнта.

Клінічні характеристики пацієнта включали оцінку симптомів недостатності цинку в організмі (Pull-тест, лейконіхії, ксероз, глосит з атрофією сосочків язика), ознаки порушення свідомості за шкалами Глазго та FOUR, ознаки ГІН за шкалами

LIFE та WGAP, симптоми ССЗВ. За контрольні показники за замовчуванням вважали факт відсутності патологічних клінічних змін.

Pull-тест проводився нефорсованою тягою волосяного пучка ковзаючими рухами пальців вниз по волоссю на трьох окремих ділянках шкіри голови. За фізіологічний показник вважали вилучення не більше 6 волосин [237].

Інші симптоми клінічного дефіциту цинку встановлювали під час клінічного огляду за наявності відповідної симптоматики [7, 52]. Відсутність такої симптоматики апіорно вважали фізіологічною.

Рівень свідомості визначали за шкалами Глазго та FOUR [24, 236]. Шкала Глазго верифікує рівень свідомості за бальною оцінкою таких тестів: відкривання очей (1–4 бали), мовна реакція (1–5 балів), рухова реакція (1–6 балів). Відповідно до суми балів встановлюються такі градації свідомості за шкалою Глазго: ясна свідомість (15 балів), легке приглушення (14 балів), помірне приглушення (13 балів), глибоке приглушення (11–12 балів), сопор (8–10 балів), помірна кома (6–7 балів), глибока кома (4–5 балів), термінальна кома, (смерть мозку, 3 бали). Шкала FOUR може бути використана в пацієнтів із первинним порушенням дихання, зокрема – в інтубованих пацієнтів. Вона включає сумачію бальної оцінки таких тестів: відкривання очей (0–4 бали), рухова реакція (0-4 бали), стовбурові рефлекс (0-4 бали), дихальні паттерни (0-4 бали). Відповідно до суми балів встановлюються такі градації свідомості за шкалою FOUR: ясна свідомість (16 балів), помірне приглушення (15 балів), глибоке приглушення (13-14 балів), сопор (9-12 балів), кома I ст. (7-8 балів), кома II ст. (1-6 балів), кома III ст. (смерть мозку, 0 балів).

Клінічна оцінка ГІН проводилася за шкалами WGAP та LIFE [38, 126]. Шкала WGAP верифікує наявність ГІН і класифікує її за тяжкістю відповідно до клінічних даних: I ст. – ризик розвитку дисфункції та порушення роботи ШКТ із частковим минулим порушенням його функцій, II ст. – шлунково-кишкова дисфункція з недостатнім, відповідно до потреб організму, травленням та всмоктуванням води і нутрієнтів без зміни загального стану пацієнта внаслідок таких порушень, III ст. – шлунково-кишкова недостатність із втратою травних функцій без можливості самостійного їх відновлення та покращення загального стану пацієнта, IV ст. –

небезпечна для життя шлунково-кишкова недостатність з ураженням інших органів. Шкала LIFE заснована за принципом шкали сепсис-асоційованої органної недостатності і передбачає сумарну бальну оцінку таких параметрів (від 1 до 4 балів кожний): внутрішньочеревний тиск, рівень лактату крові, залишковий об'єм шлунку за вимірювання кожні 4 години, динаміка ентерального харчування протягом доби, характеристика випорожнень, наявність діареї, характеристика перистальтики кишечника. Дана оцінка свідчить не стільки про наявність ГІН, скільки відображає її клінічну динаміку.

Ознаки ССЗВ констатували відповідно до дефініцій Чиказької узгоджувальної конференції із сепсису (1991 р.), які передбачають наявність принаймні двох з таких симптомів: гіпертермія понад 38°C , або гіпотермія менше 36°C , тахікардія від 90 за хв, тахіпное від 20 за хв, лейкоцитоз від $12 \times 10^9/\text{л}$, або лейкопенія менше $4 \times 10^9/\text{л}$, або наявність більш ніж 10% незрілих форм нейтрофілів [205].

Лабораторні дослідження включали аналіз вмісту цинку в тканинах зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу та тонкої кишки померлих пацієнтів, визначення рівня цинку, ТС, НСЕ, IL-1 β , ІБЗЖК та активність СОД у крові.

Аналіз тканинного вмісту цинку проводився методом полум'яної атомно-абсорбційної спектрофотометрії [28]. Для цього проводили кислотну мінералізацію попередньо фіксованого у формаліні трупного матеріалу у фторопластових автоклавах високого тиску, отримані зразки переносили в попередньо таровані фторопластові стакани внутрішнім об'ємом 2 см³, зважували на електронних прецизійних вагах OHAUS Pioneer PA213c (США). Зразки у фторопластових стаканах поміщали в сушильну шафу і висушували до постійної ваги за температури 120°C протягом 8 годин. Стакани зі зразками переносили у фторопластові автоклави зі сталевими корпусами, додавали в стакан до кожного зразка 200 мкл, а на дно автоклаву – 2 мл нітратної кислоти кваліфікації "хч". Паралельно готували «холосту пробу» для контролю вмісту цинку на стінках посуду та в реактивах. Автоклави нагрівали протягом 2 годин за температури 150–

160⁰C на лабораторній електричній плитці Saturn ST-EC1161. Завершивши мінералізацію, вміст стаканів переносили у мірні пробірки та доводили бідистильованою водою до 10 см³. Для визначення вмісту цинку методом полум'яної атомно-абсорбційної спектрофотометрії будували калібрувальний графік за калібрувальними розчинами приготованими з державних стандартних зразків водних розчинів іонів металів. Вміст цинку визначали на спектрофотометрі S-115-M1 АТ «Selmi» (Україна) з полум'яною атомізацією в режимі абсорбції. Використовували спектральний режим із довжиною хвилі 213,9 нм, шириною спектральної щілини 0,4 нм, з ацетилен-повітряним, окисним полум'ям за температури 2250 ⁰C. Як джерело монохроматичного випромінювання використовували спектральні лампи з порожнистим катодом (Buck Scientific, Inc. (США). Компенсацію неселективного поглинання й покращення метрологічних характеристик визначення цинку проводили з використанням дейтерієвого коректора неселективного поглинання. Після отримання значень концентрацій цинку в розчині, програмно вводили значення маси зразка, об'єму розчину і перераховували значення концентрації цинку на 1 г висушеного зразка. Отримані значення представлені в мкг/г. За фізіологічні показники вмісту цинку в інтактному гіпокампі вважали 240 мкг/г, в інших тканинах мозку – 120 мкг/г, у тонкій кишці – 426 мкг/г [8, 222].

Рівень цинку, ТС, активність СОД крові визначали фотоколориметричним методом, активність НСЕ, ІБЗЖК, ІЛ-1β – імуноферментним методом [94].

Вміст цинку аналізували за реакцією зі специфічним комплексоутворюючим агентом 5-Br-PAPS. За фізіологічний показник вважали рівень цинку крові від 13 мкмоль/л [6].

Активність СОД встановлювали на основі реакції з тетразолієвою сіллю для виявлення радикалів, утворених ксантинооксидазою і гіпоксантином, із використанням наборів виробництва Cayman Chemical Company (США). За фізіологічний показник вважали активність СОД в крові 0,1 Од/мл [3].

ТС встановлювали за забарвленням вільних і зв'язаних сульфгідрильних груп у присутності реакційного буферу з використанням наборів виробництва

Immundiagnostik AG (Німеччина). За фізіологічний показник вважали вміст ТС у крові 430 мкмоль/л [16].

Активність НСЕ визначали методом із використанням двох типів мишачих антитіл проти двох різних детермінант у молекулі НСЕ з використанням наборів Fujirebio Diagnostics AB (Японія). За фізіологічний показник вважали активність НСЕ крові 8,09 мкг/л [47].

Рівень ІЛ-1 β визначали трьохстадійним сендвіч-методом із використанням моно- і поліклональних антитіл за допомогою наборів виробництва акціонерного товариства «Вектор-Бест» (Росія). За фізіологічний показник вважали вміст ІЛ-1 β крові 2,1 пг/л [56].

ІБЗЖК визначали за допомогою поліклональних антитіл із використанням наборів виробництва Hycult Biotech Inc. (США). За фізіологічний показник вважали вміст ІБЗЖК крові 61,4 пг/мл [95].

Морфологічне дослідження проводилось шляхом забору матеріалу тканин зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу та тонкої кишки від трупів 21 померлого пацієнта групи дослідження з фіксацією в 10% формаліні, зневодненням, консервуванням у парафіні. Після цього виготовлялися мікрорізи, які фарбувалися гематоксилін-еозином. Матеріал аналізували методом світлової мікроскопії з використанням мікроскопу Olympus Olympus C 3040-ADU (Olympus, Японія) [39].

Інструментальне дослідження включало проведення КІГ [46]. У тому відведенні, де найкраще виражена відстань R-R кардіограми (частіше в II стандартному), у кліноположенні реєструвалася послідовна серія кардіоциклів. Розраховувалися такі показники: мода (Мо) – найбільш часте значення інтервалу R-R, що характеризує гуморальний канал регуляції і рівень функціонування ВНС, амплітуда моди (АМо) – число інтервалів Мо у відсотках до загального числа кардіоциклів, що характеризує активність симпатичного відділу ВНС, варіаційний розмах (ΔX) – різниця між максимальним і мінімальним значенням інтервалу R-R, що відображає рівень функціонування парасимпатичного відділу ВНС, відношення АМо/ ΔX визначає сбалансованість симпатичних і парасимпатичних впливів,

відношення АМо/Мо відображає шлях реалізації центральної стимуляції (нервовий чи гуморальний) та індекс напруження (ІН) – інтегральний показник напруження компенсаторних механізмів. Дослідження КІГ проводились о 6-й годині ранку за годину до і не менш як за годину після ентерального харчування.

Медико-соціальні характеристики включали оцінку динамічних змін за результатами оцінки вищенаведених шкал LIFE, WGAP, Глазго, FOUR та ознак ССЗВ. Також оцінювалася тривалість перебування на ліжку ІТ та летальність. Крім того, оцінювалася тяжкість стану пацієнта за шкалою SAPS, що ґрунтується на бальній оцінці показників функціонального стану органів, систем і метаболічних змін [4], а також тяжкість ГПМК за шкалою NIHSS, яка дає можливість оцінити динаміку й ризик летальності таких пацієнтів шляхом бальної оцінки загально-мозкової і осередкової неврологічної симптоматики [24].

Статистичні дослідження проводили, орієнтуючись на діючі рекомендації Міжнародного комітету редакторів медичних журналів і наукові праці фахівців з медико-біологічної статистики [17, 48, 49, 50, 65, 198].

Для обробки даних було обрано методи непараметричної статистики. Абсолютні величини представляли у вигляді таких значень: кількість випадків (n), об'єм виборки (N), медіана (Me), квартильний розмах (50L; 50U). Відносні показники наводили у вигляді відсотків (%) та кількості випадків відносно вибірки (n/N).

Методи аналітичної статистики обирали відповідно до характеру когорти і даних, які підпадали під аналіз. Так, для оцінки отриманих результатів відносно контрольних значень був використаний одновибірковий, а для оцінки таких показників у динаміці – двовибірковий критерій знаків (G). Для аналізу кількісних показників між групами використовували (U), а для аналізу якісних показників – критерій відповідності Пірсона (χ^2). Зв'язок між двома параметрами оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R), аналіз медико-соціальних показників проводили з використанням відношення шансів (OR) і 95% довірчого інтервалу (95%CI).

Для прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ використовувався метод НІП за Е. Н. Шиганом [44, 60]. Для використання цього методу попередньо емпіричним способом було відібрано клініко-параклінічні показники пацієнтів групи дослідження, щодо яких були встановлені кореляційні зв'язки з фактом наявності гіпоцинкемії наприкінці спостереження. Для відібраних ознак з більшим за значення «1» були вираховані НІП, які є відношенням долі пацієнтів, що мають ознаку в когорті ($НІП_{1, 2}$), яка досліджується, до долі пацієнтів із такою ж ознакою в загальній вибірці ($НІП_3$). Вираховують ваговий коефіцієнт (ВК), який є показником відносного ризику, що обчислюється поділом $НІП_1$ на $НІП_2$. Шляхом множення конкретного НІП на значення ВК обчислюються коефіцієнти інтегрованої оцінки факторів ($X_{1, 2}$). Для підсумкового розрахунку ризику розвитку події, яка очікується, визначаються межові цифрові значення інтервалу теоретично мінімальної і максимальної суми НІП. Поділом цього інтервалу навпіл визначається ймовірність настання події як «низька» чи «висока». Для практичного розрахунку ризику розвитку події, яка очікується, підсумовуються НІП наявних ознак у конкретного пацієнта і порівнюються з інтервальними значеннями, визначеними для низької і високої імовірності настання події.

Оцінка ефективності розробленої прогностичної моделі проводилася за розрахунку показників чутливості (Se) – відношення числа істинно-позитивних результатів до загальної кількості істинних результатів, яке визначає істинних носіїв певної ознаки; специфічності (Sp) – відношення істинно-негативних результатів до загальної кількості істинної відсутності результатів, яке визначає осіб, що істинно не є носіями певної ознаки; точності (Ac) – відношення суми істинно-позитивних та істинно-негативних результатів до загальної кількості всіх отриманих результатів, яке визначає здатність моделі відтворювати істинний результат. За значиму оцінку ефективності вважали значення Se, Sp та Ac 50% і вище [17, 49, 65].

Використовуючи методи аналітичної статистики, вводили критерій стандартизованої оцінки (z) та вважали допустимою імовірність статистичної помилки (p), яка б була менше чи дорівнювала 0,05.

Відповідно до вищенаведених рекомендацій округлювали представлені цифрові результати до третього порядку згідно із загальноприйнятими арифметичними правилами. Виняток складало представлення значення p , яке округлювалося до четвертої цифри. Відносні дані, представлені в дослідженні, округлювалися до цілих чисел.

Для статистичної обробки даних було використано комп'ютерні програми Microsoft Office Excel та StatPlus (ключ/замовлення: ALLSOFT-18012263 від 26.05.2019 р.).

Висновки до розділу 2.

1. Розроблена структура дослідження дозволяла досягнути сформульованої мети шляхом виконання завдань дослідження у два етапи: етап визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку, їх взаємних зв'язків та етап обґрунтування заходів оптимізації ІТ, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінка їхньої ефективності та розробки методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ.

2. Відповідність організації досліджень науково-методичним і біоетичним вимогам була досягнута завдяки розробці критеріїв включення та виключення пацієнтів.

3. Склад групи дослідження в повному обсязі відповідав сформульованим критеріям включення.

4. Аналіз клініко-епідеміологічної характеристики групи дослідження довів можливість проведення коректної статистичної обробки.

5. Вибір клініко-параклінічних і статистичних методів дослідження був проведений відповідно до завдань дослідження.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. T. LXIX, N. 6. P. 726–729.
2. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127.
3. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). P. 99–102.
4. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86.
5. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100). С. 91–95.
6. Терів П. С., Шкурूपій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50–55.
7. Терів П. С., Шкурूपій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141–146.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЯВІВ ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЕТАПУ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У 94 пацієнтів групи дослідження на 1-у добу спостереження було проведено аналіз клінічних симптомів, які свідчать про недостатність вмісту цинку в організмі: позитивний Pull-тест, лейконіхії, ламкість нігтів, ксероз, симптоми глоситу. За норму за замовчуванням вважали факт відсутності таких симптомів.

Досліджувалися вміст цинку крові і метаболічні показники, які могли мати зв'язок із порушенням його обміну: активність СОД та вміст ТС крові. Дані лабораторних показників співставлялися з аналогічними показниками в практично здорових осіб.

Також аналізувалися зв'язки вмісту цинку та вищезазначених клініко-метаболічних показників залежно від основного захворювання, їхній вплив на клінічний перебіг захворювання за показниками летальності, термінів загальної госпіталізації і перебування у ВАІТ, тяжкості стану, виразності ГЦН і ГІН тощо.

Аналіз вищевказаних показників проводився за методиками, наведеними в розділі 2. Крім того, у 47 пацієнтів групи дослідження в умовах традиційної тактики ІТ проведене динамічне спостереження протягом 7 діб з аналізом показників описової і аналітичної статистики.

3.1. Характеристика клінічних проявів порушення гомеостазу цинку на етапі інтенсивної терапії у хворих з гострою церебральною недостатністю

Найбільш часто, в 71% (67/94) випадків, реєструвався позитивний Pull-тест. При цьому абсолютні середні показники Pull-тесту становили 8 (6; 10) шт., що було значимо вищим за верхню межу фізіологічного показника ($G=83,8$; $z=5,23$; $p<0,001$).

Частота реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку на 1-у добу спостереження наведена на рис. 3.1.

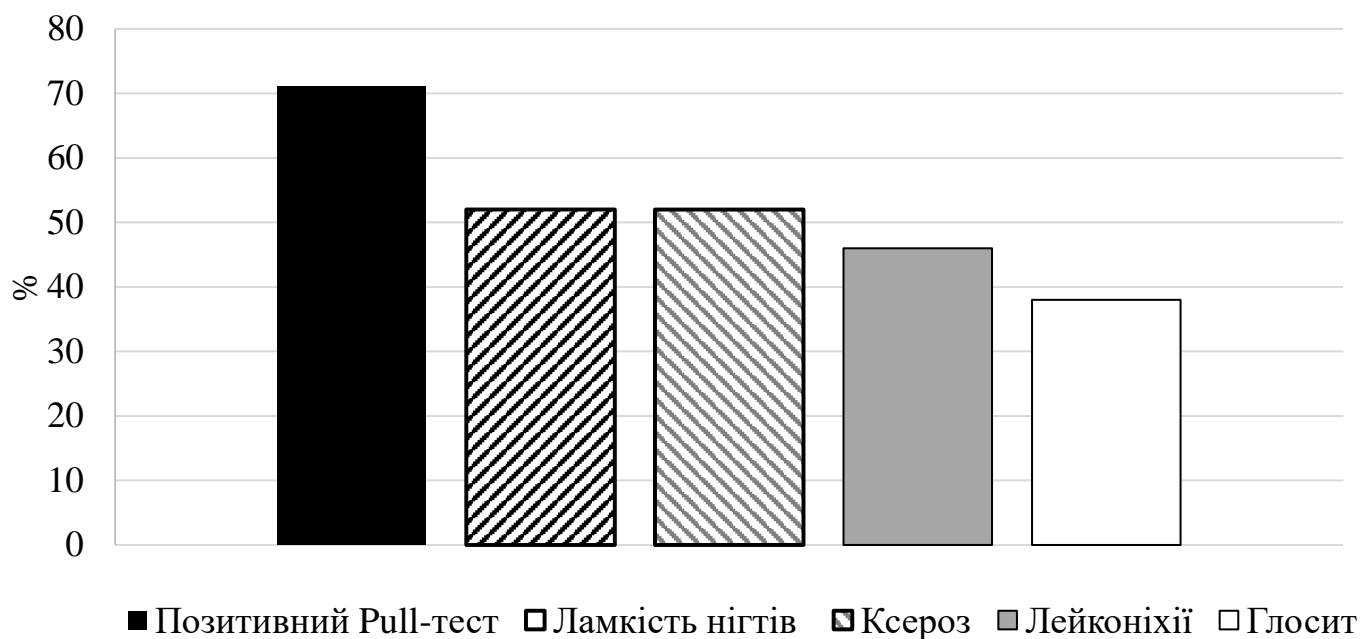


Рис. 3.1. Частота клінічних проявів дефіциту цинку на 1-у добу спостереження в групі дослідження.

Друге місце за частотою посіли симптоми ламкості нігтів і ксерозу – 52% (49/94) випадків. Менш часто зустрічались явища лейконіхії – у 46% пацієнтів (43/94). Найменш частими були прояви глоситу – у 38% пацієнтів (26/94).

На рис. 3.2 наведена частота реєстрації тих самих клінічних проявів дефіциту цинку, але на 7-у добу спостереження.

Як демонструють дані рис. 3.2. на 7-у добу спостереження клінічні ознаки в групі дослідження зберігались, але частота реєстрації деяких з них змінилася.

Провідну за частотою позицією продовжував займати позитивний Pull-тест, частота якого збільшилась до 87% (26/30) випадків. При цьому абсолютні середні показники Pull-тесту фактично не змінились і становили 8 (7; 10) шт., що було значимо вищим за верхню межу фізіологічного показника ($G=85,2$; $z=3,46$; $p<0,001$). Друге місце за частотою посіли симптоми лейконіхії, які зустрічались у 63% пацієнтів (16/30). Менш часто зустрічались явища ламкості нігтів – у 53%

(16/30) випадків і глоситу – у 38% пацієнтів (26/94). Найменш частими були прояви ксерозу – 23% (7/30) випадків.

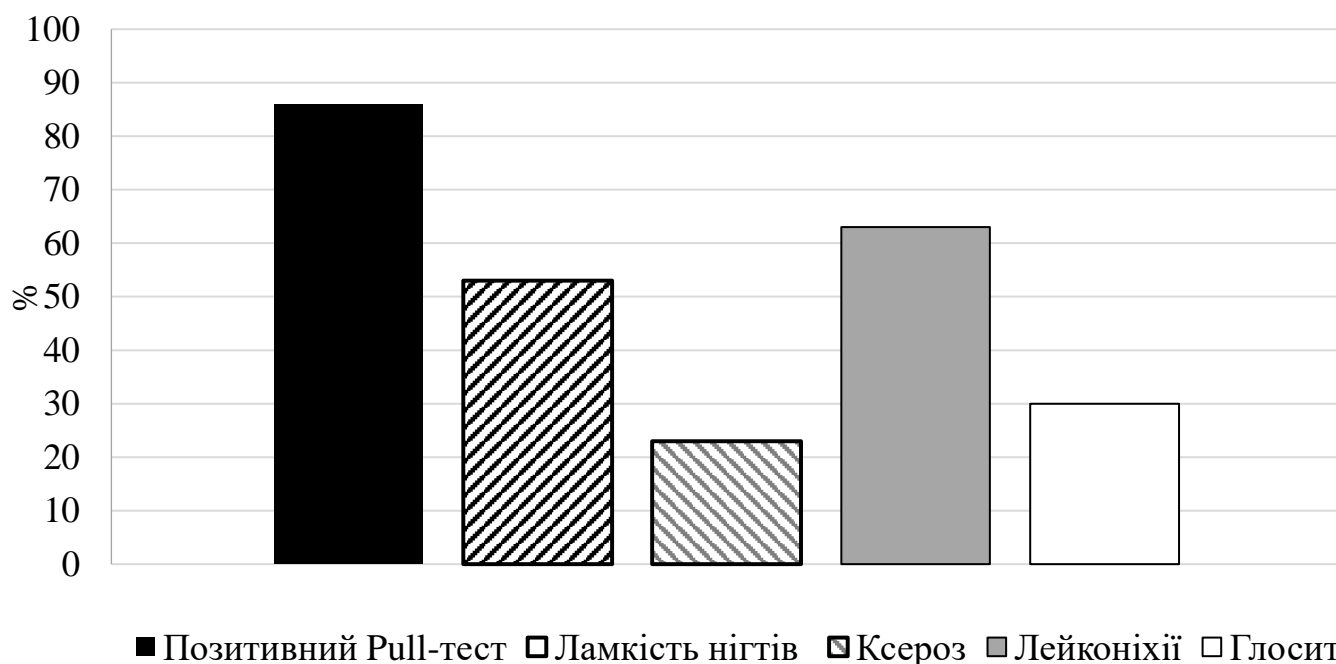


Рис. 3.2. Частота клінічних проявів дефіциту цинку на 7-у добу спостереження в групі дослідження.

Кореляційний аналіз не виявив значимих зв'язків наявності клінічних проявів дефіциту цинку із характером провідної патології за винятком зворотного зв'язку між Pull-тестом та ішемічним ГПМК на 1-у добу спостереження в групі дослідження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Кореляційні зв'язки клінічних проявів дефіциту цинку в групі дослідження з характером основного захворювання на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
1	2	3	4
Лейконіхії (1-а доба) - ішемічне ГПМК	94	-0,06	0,542
Лейконіхії (7-а доба) - ішемічне ГПМК	30	-0,339	0,067
Ламкість нігтів (1-а доба) - ішемічне ГПМК	94	-0,02	0,874
Ламкість нігтів (7-а доба) - ішемічне ГПМК	30	0,08	0,667

1	2	3	4
Ксероз (1-а доба) - ішемічне ГПМК	94	-0,11	0,3
Ксероз (7-а доба) - ішемічне ГПМК	30	-0,29	0,129
Глосит (1-а доба) - ішемічне ГПМК	94	-0,12	0,26
Глосит (7-а доба) - ішемічне ГПМК	30	-0,145	0,45
Pull-тест (1-а доба) - ішемічне ГПМК	94	-0,3	0,004
Pull-тест (7-а доба) - ішемічне ГПМК	30	-0,28	0,134
Лейконіхії (1-а доба) - геморагічне ГПМК	94	0,07	0,504
Лейконіхії (7-а доба) - геморагічне ГПМК	30	0,23	0,23
Ламкість нігтів (1-а доба) - геморагічне ГПМК	94	-0,09	0,399
Ламкість нігтів (7-а доба) - геморагічне ГПМК	30	-0,19	0,32
Ксероз (1-а доба) - геморагічне ГПМК	94	0,17	0,106
Ксероз (7-а доба) - геморагічне ГПМК	30	0,35	0,056
Глосит (1-а доба) - геморагічне ГПМК	94	0,04	0,7053
Глосит (7-а доба) - геморагічне ГПМК	30	-0,145	0,447
Pull-тест (1-а доба) - геморагічне ГПМК	94	0,13	0,191
Pull-тест (7-а доба) - геморагічне ГПМК	30	0,003	0,983
Лейконіхії (1-а доба) - ППРА	94	-0,01	0,903
Лейконіхії (7-а доба) – ППРА	30	0,13	0,45
Ламкість нігтів (1-а доба) - ППРА	94	0,12	0,225
Ламкість нігтів (7-а доба) – ППРА	30	0,13	0,49
Ксероз (1-а доба) - ППРА	94	-0,08	0,432
Ксероз (7-а доба) - ППРА	30	-0,08	0,68
Глосит (1-а доба) - ППРА	94	0,09	0,414
Глосит (7-а доба) - ППРА	30	0,35	0,06
Pull-тест (1-а доба) - ППРА	94	0,17	0,097
Pull-тест (7-а доба) - ППРА	30	0,34	0,068

3.2. Характеристика метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на етапі інтенсивної терапії у хворих з гострою церебральною недостатністю

Вміст цинку крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження, зважаючи на принцип формування групи, природно у 100% пацієнтів (94/94) був нижчим за показники здорових осіб і складав 9,3 (6,97; 10,9) мкмоль/л, що було менше за нижню межу фізіологічних значень цього показника в 13 мкмоль/л. Протягом 7 діб ця тенденція зберігалася, не дивлячись на деяке підвищення вмісту цинку крові в обстежених пацієнтів. За умови традиційної тактики ІТ на 7-у добу спостереження рівень цинку крові становив 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л (рис. 3.3).

У 80% пацієнтів (24/30) з вихідною гіпоцинкемією рівень цинку на 7-у добу не досяг нижньої межі фізіологічної норми. Порівняння контрольного показника з емпіричними показало значиму різницю в концентраціях цинку як на 1-у, так і на 7-у добу спостереження ($G=0$; $z=9,59$; $p<0,001$ та $G=20$; $z=3,1$; $p=0,002$ відповідно).

Під час аналізу кореляційних зв'язків вмісту цинку крові з характером основного захворювання було встановлено, що на 1-у добу спостереження низький рівень цинку мав зв'язок із наявністю у хворих ППРА, а більш високий вміст – із наявністю ішемічного ГПМК.

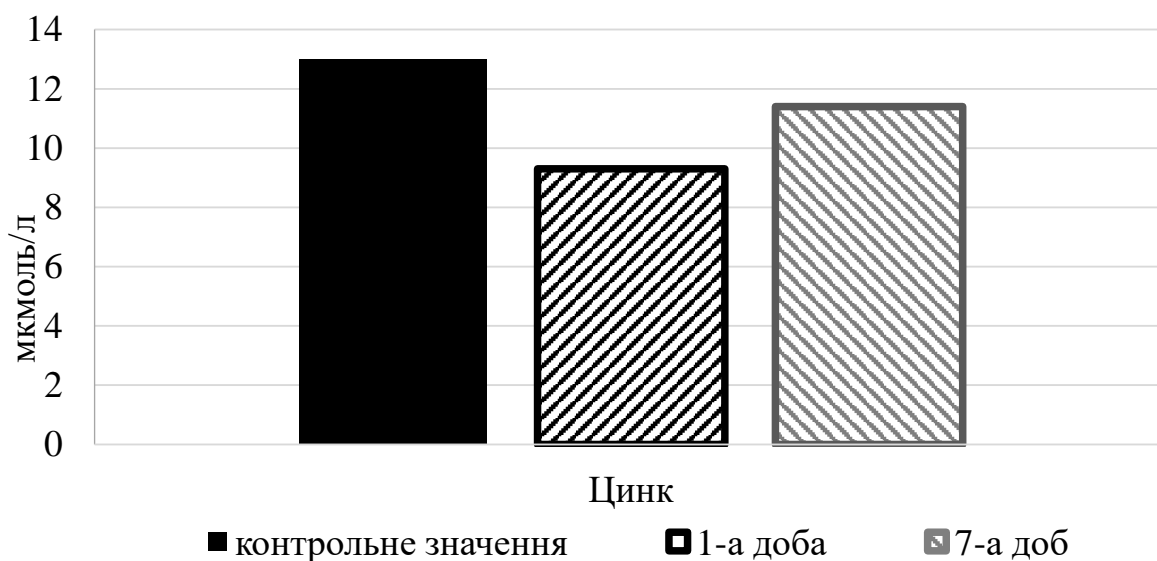


Рис. 3.3. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту цинку крові в групі дослідження.

На 7-у добу спостереження зберігався зв'язок низького вмісту цинку крові у хворих на ППРА, і з'явився зв'язок більш високого вмісту цинку крові у хворих на геморагічне ГПМК, у той час, як такий зв'язок при ішемічному ГПМК зник (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кореляційні зв'язки вмісту цинку крові в групі дослідження з характером основного захворювання на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
Цинк (1-а доба) – ішемічне ГПМК	94	0,24	0,018
Цинк (1-а доба) – геморагічне ГПМК	94	0,01	0,922
Цинк (1-а доба) – ППРА	94	-0,29	0,005
Цинк (7-а доба) – ішемічне ГПМК	30	-0,03	0,869
Цинк (7-а доба) – геморагічне ГПМК	30	0,42	0,019
Цинк (7-а доба) – ППРА	30	-0,48	0,007

Активність СОД крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження також виявилася нижчою за контрольні значення (0,11 Од/мл) в 100% обстежених пацієнтів (32/32) та складала 0,02 (0,01; 0,03) Од/мл.

На 7-у добу спостереження активність СОД залишалася низькою, хоча й було відмічено певне зростання абсолютного значення показника до 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл (рис. 3.4).

Водночас у 96% випадків (27/28) показник активності СОД не досяг межі мінімального фізіологічного значення в умовах традиційної тактики ІТ.

Порівняння контрольного показника з емпіричними показало значиму різницю в активності СОД як на 1-у, так і на 7-у добу спостереження ($G=0$; $z=5,48$; $p<0,001$ та $G=28$; $z=3,57$; $p<0,001$ відповідно).

Під час аналізу кореляційних зв'язків активності СОД із вмістом цинку крові та характером основного захворювання було встановлено, що на 1-у і 7-у добу спостереження низька активність СОД крові мала прямий зв'язок із низьким рівнем цинку крові та була характерною для хворих на ППРА.

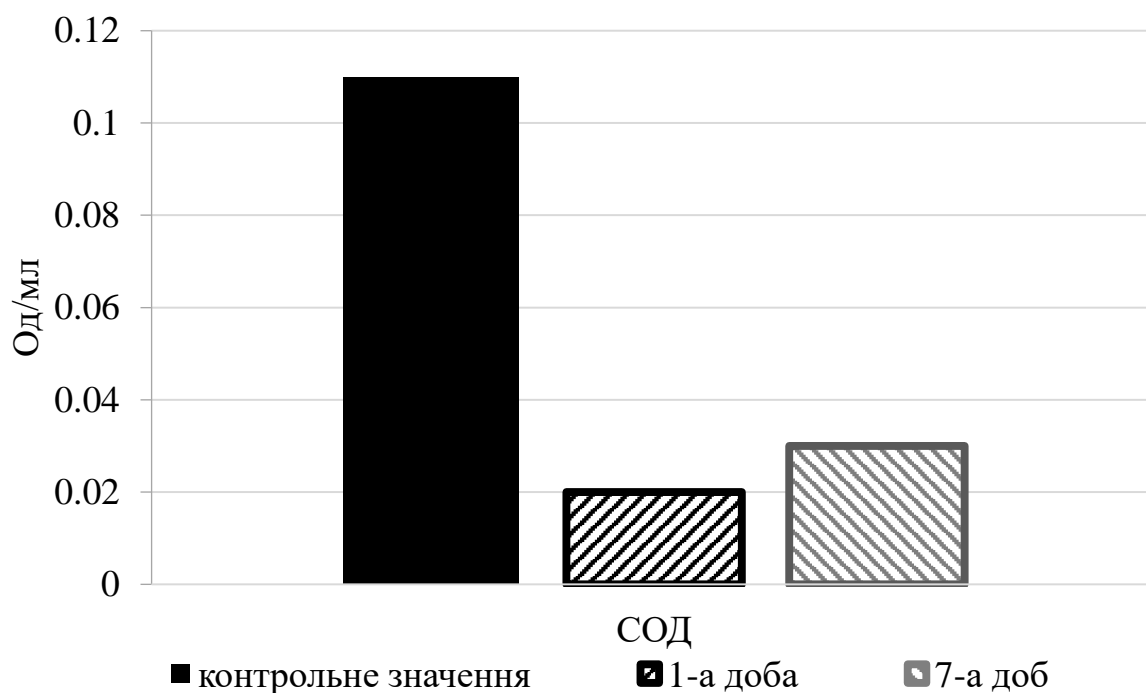


Рис. 3.4. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення активності СОД крові в групі дослідження.

У хворих на ішемічне ГПМК на 1-у добу спостереження були характерними більш високі показники активності СОД, чого не спостерігалось на 7-у добу спостереження (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Кореляційні зв'язки активності СОД у групі дослідження із вмістом цинку крові і характером основного захворювання на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
СОД (1-а доба) – цинк (1-а доба)	32	0,67	<0,001
СОД (1-а доба) – ішемічне ГПМК	32	0,67	<0,001
СОД (1-а доба) – геморагічне ГПМК	32	-0,17	0,359
СОД (1-а доба) – ППРА	32	-0,52	0,002
СОД (7-а доба) – цинк (7-а доба)	28	0,73	<0,001
СОД (7-а доба) – ішемічне ГПМК	28	0,2	0,309
СОД (7-а доба) – геморагічне ГПМК	28	0,28	0,148
СОД (7-а доба) – ППРА	57	-0,43	<0,001

Рівень ТС крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження також виявився нижчим за контрольні значення (430 мкмоль/л) у 100% обстежених пацієнтів (32/32) і склав 244 (193; 286) мкмоль/л.

На 7-у добу спостереження рівень ТС також залишався низьким, не дивлячись на незначне зростання абсолютного значення показника до 279 (206; 350) мкмоль/л (рис. 3.5).

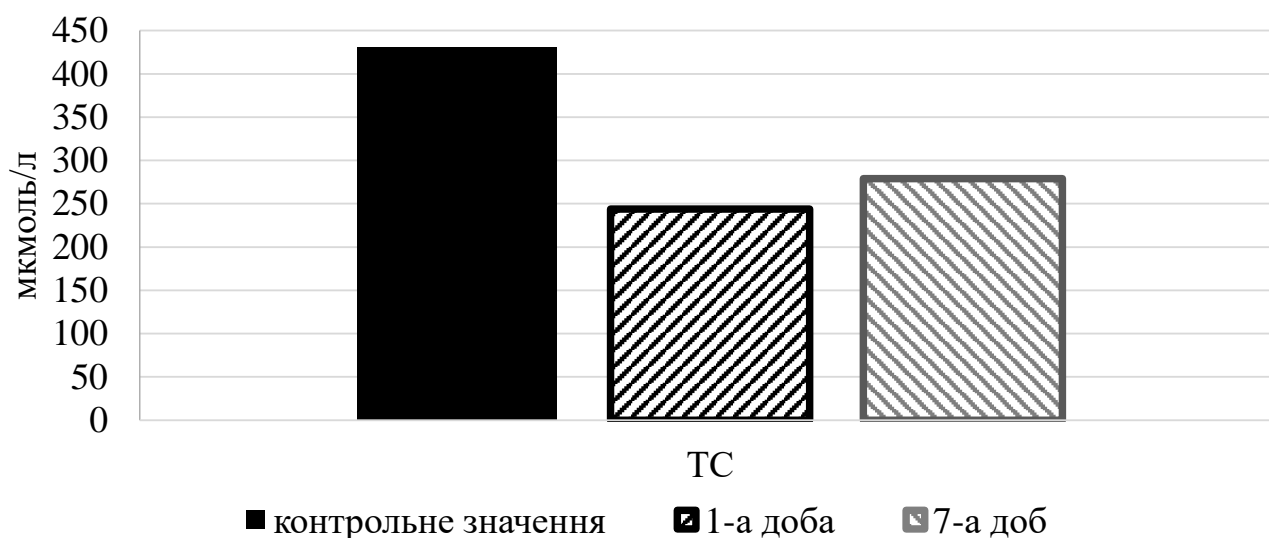


Рис. 3.5. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення активності ТС крові в групі дослідження.

У 93% випадків (26/28) показник ТС не досяг межі мінімального фізіологічного значення в умовах традиційної тактики ІТ. Порівняння контрольних та емпіричних показників показало значиму різницю в активності ТС як на 1-у, так і на 7-у добу спостереження ($G=0$; $z=5,48$; $p<0,001$ та $G=7,14$; $z=4,35$; $p<0,001$ відповідно).

Під час аналізу кореляційних зв'язків вмісту ТС із вмістом цинку, активністю СОД крові та характером основного захворювання було встановлено, що на 1-у і 7-у добу спостереження низький вміст ТС у крові мав прямий зв'язок із низьким рівнем цинку крові та був характерним для хворих на ППРА в протилежність хворим з ішемічним ГПМК. На 7-у добу спостереження, навпаки, рівень ТС мав зворотну залежність у хворих на ішемічне ГПМК в протилежність хворим із геморагічним ГПМК. Залежність вмісту ТС і наявності ППРА на 7-у добу

спостереження не мала статистичної значущості. На 1-у добу спостереження активність СОД не була значимо пов'язана з вмістом ТС крові, але на 7-у добу був виявлений прямий значимий статистичний зв'язок (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Кореляційні зв'язки вмісту ТС у групі дослідження із вмістом цинку, активністю СОД крові та характером основного захворювання на 1-у і 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
ТС (1-а доба) – цинк (1-а доба)	32	0,7	<0,001
ТС (7-а доба) – СОД (1-а доба)	32	-0,117	0,539
ТС (1-а доба) – ішемічне ГПМК	32	0,67	<0,001
ТС (1-а доба) – геморагічне ГПМК	32	-0,167	0,359
ТС (1-а доба) – ППРА	32	-0,52	0,002
ТС (7-а доба) – цинк (7-а доба)	28	0,5	0,007
ТС (7-а доба) – СОД (7-а доба)	28	0,4	0,037
ТС (7-а доба) – ішемічне ГПМК	28	-0,5	0,006
ТС (7-а доба) – геморагічне ГПМК	28	0,52	0,004
ТС (7-а доба) – ППРА	28	-0,02	0,935

Отже, у пацієнтів із ГЦН за умови традиційної тактики ІТ протягом 7 днів у переважній більшості випадків зберігаються низькі показники концентрації цинку, ТС, активності СОД у крові, які є взаємопов'язаними. Водночас за наявності ППРА протягом усього періоду спостереження всі три показники були очікувано нижчими. Наявність ішемічного ГПМК була прямо пов'язана з більш високим рівнем усіх трьох показників на 1-у добу спостереження. Такий зв'язок зникав на 7-у добу спостереження, а по відношенню до рівня ТС крові ставав значимо негативним. Водночас на 7-у добу спостереження спостерігалася пряма залежність більш високих значень вмісту цинку та ТС крові у хворих на геморагічне ГПМК.

3.3. Характеристика впливу метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у хворих з гострою церебральною недостатністю

Під час аналізу впливу метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із ГЦН на 1-у добу спостереження встановлено, що зниження рівня цинку мало значимий зв'язок з летальністю пацієнтів ($R=-0,35$; $p<0,001$).

Крім того встановлено значимі прямі кореляційні зв'язки між:

- загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі та рівнем цинку – $R=0,34$; $p<0,001$;
- загальною тривалістю госпіталізації в лікувально-профілактичному закладі і активністю СОД – $R=0,55$; $p<0,001$;
- тривалістю госпіталізації у ВАІТ і рівнем цинку – $R=0,23$; $p=0,022$;
- тривалістю госпіталізації у ВАІТ і активністю СОД – $R=0,36$; $p=0,041$;
- оцінкою ГІН за шкалою WGAP і активністю СОД – $R=0,37$; $p=0,038$;
- оцінкою тяжкості стану за шкалою SAPS і активністю СОД – $R=0,41$; $p=0,021$;
- наявністю ознак ССЗВ і рівнем ТС – $R=0,42$; $p=0,016$.

Вищенаведений кореляційний зв'язок між рівнем летальності і цинком додатково пояснює прямі зв'язки між рівнем цинку та активністю цинк-залежного ферменту СОД на початку спостереження з показниками загальної тривалості госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі та тривалістю госпіталізації у ВАІТ, його транспортером ТС із ССЗВ та активністю СОД і тяжкістю стану пацієнтів, що мають безпосередній прогнозований вплив на імовірну летальність пацієнтів.

Прямі значимі кореляційні зв'язки між активністю СОД і такими клінічно значимими показниками перебігу захворювання, як виразність ГІН, тяжкість стану за шкалою SAPS і розвиток ознак ССЗВ свідчать про адаптаційні реакції у відповідь на розвиток критичного стану, який супроводжує ГЦН.

На 7-у добу спостереження результати кореляційного аналізу продемонстрували інші тенденції. Жодна із закономірностей, встановлених на початку спостереження, не мала статистичної значущості наприкінці дослідження.

Під час аналізу впливу метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із ГЦН було встановлено значимі прямі кореляційні зв'язки між:

- динамікою оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго та активністю СОД – $R=0,39$; $p=0,039$;
- динамікою оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго та рівнем ТС – $R=0,44$; $p=0,019$.

Також було виявлено значимі негативні кореляційні зв'язки між:

- тривалістю загальної госпіталізації в лікувально-профілактичному закладі та підвищенням вмісту цинку за період спостереження – $R=-0,69$; $p=0,027$;
- оцінкою ГІН за шкалою LIFE і активністю СОД – $R=-0,55$; $p<0,001$;
- оцінкою тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS і активністю СОД: $R=-0,35$; $p=0,024$;
- динамікою оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS і вмістом цинку: $R=-0,33$; $p=0,024$;
- динамікою оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS і активністю СОД: $R=-0,44$; $p=0,003$;
- динамікою оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS і динамікою активності СОД: $R=-0,48$; $p=0,046$;
- динамікою оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS і рівнем ТС: $R=-0,31$; $p=0,044$.

Такі зв'язки демонструють виснаження цинк-залежних механізмів протягом спостереження, що може відбиватися на збільшенні тривалості загальної госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі, поглибленні тяжкості стану пацієнта, прогресуванні ГІН. Звертає на себе увагу негативні зв'язки між рівнем і динамікою значень цинку, СОД, ТС і оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS, що

свідчить про можливий позитивний вплив нормалізації рівня цинку у хворих з цією патологією.

Отже, у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, зміни активності цинк-залежних механізмів за рахунок вмісту власне цинку, його транспортеру ТС і активності цинк-місткого ферменту СОД на початку розвитку критичного стану пов'язані з тяжкістю стану хворого, формуванням ГІН і ССЗВ. У подальшому відбувається виснаження механізмів адаптації та прогресування депресії цинк-залежних механізмів, що може негативно вплинути на показники розвитку ГІН, тяжкість ГПМК, терміни госпіталізації і летальність.

Висновки до розділу 3.

1. Частота реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН на 1-у добу спостереження становить 71% випадків за показником позитивного Pull-тесту, який займає 1-е місце за частотою реєстрації з рівнем середнього абсолютного значення 8 (6; 10) шт. ($p < 0,001$ відносно контрольних значень); частота реєстрації ксерозу становить 52%, лейконіхій – 46%, глоситу – у 38% пацієнтів. Протягом 7 діб спостерігається збільшення частоти реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку за рахунок зростання частоти реєстрації позитивного Pull-тесту до 86% і лейконіхій – до 63%.

2. Вміст цинку крові у пацієнтів із ГЦН на тлі його вихідного дефіциту протягом 7 діб залишається низьким у 80% пацієнтів, в 1,14 раза нижчим від контрольного значення ($p = 0,002$), і має прямі зв'язки з наявністю ішемічного ГПМК на 1-у добу спостереження ($R = 0,24$; $p = 0,018$), геморагічного ГПМК на 7-у добу спостереження ($R = 0,42$; $p = 0,007$) і зворотний зв'язок із ППРА як на 1-у ($R = -0,29$; $p = 0,005$), так і на 7-у ($R = -0,48$; $p = 0,007$) добу спостереження.

3. Активність СОД крові у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку на 1-у добу спостереження відносно контрольних показників є нижчою в 100% пацієнтів, у 5,5 раз ($p < 0,001$), на 7-у добу спостереження залишається низькою у 96% випадків, у 3,66 раз ($p < 0,001$), і має прямий зв'язок із рівнем цинку крові, а її зниження характерно для пацієнтів із ППРА як на 1-у ($R = -0,52$; $p = 0,002$), так і на 7-у ($R = -0,43$; $p < 0,001$) добу спостереження.

4. Рівень ТС крові у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку на 1-у добу спостереження є нижчим за контрольні значення в 100% обстежених пацієнтів в 1,76 раз ($p < 0,001$), залишається меншим в 1,54 раз на 7-у добу спостереження у 93% випадків ($p < 0,001$), на 1-у добу має прямий зв'язок із вмістом цинку крові ($R = 0,7$; $p < 0,001$), зворотний зв'язок із ППРА ($R = -0,52$; $p = 0,002$), а на 7-у добу - прямі зв'язки з рівнем цинку крові ($R = 0,5$; $p = 0,007$), активністю СОД ($R = 0,4$; $p = 0,037$) і зворотній – з ішемічним ГПМК ($R = -0,5$; $p = 0,006$).

5. У пацієнтів з ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку на 1-у добу спостереження встановлені зв'язки гіпоцинкемії з летальністю пацієнтів ($R = -0,35$; $p < 0,001$), загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі ($R = 0,34$; $p < 0,001$), тривалістю госпіталізації у ВАІТ ($R = 0,23$; $p = 0,022$) за рахунок зменшення летальності; активності СОД з загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі ($R = 0,55$; $p < 0,001$), тривалістю госпіталізації у ВАІТ ($R = 0,36$; $p = 0,041$), оцінкою ГІН за шкалою WGAP ($R = 0,37$; $p = 0,038$), оцінкою тяжкості стану за шкалою SAPS ($R = 0,41$; $p = 0,021$), рівнем ТС з наявністю ознак ССЗВ ($R = 0,42$; $p = 0,016$), а на 7-у добу - зв'язки між підвищенням вмісту цинку з тривалістю загальної госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі ($R = -0,69$; $p = 0,027$), оцінкою тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS, активністю СОД ($R = -0,35$; $p = 0,024$); динамікою оцінки тяжкості ГПМК і вмістом цинку ($R = -0,33$; $p = 0,024$), активністю СОД ($R = -0,44$; $p = 0,003$), її динамікою ($R = -0,48$; $p = 0,046$) і рівнем ТС ($R = -0,31$; $p = 0,044$); активністю СОД з динамікою оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго ($R = 0,39$; $p = 0,039$), оцінкою ГІН за шкалою LIFE ($R = -0,55$; $p < 0,001$); рівнем ТС з динамікою оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго ($R = 0,44$; $p = 0,019$).

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Терів П. С. Стан та наслідки порушень обміну цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів

"Актуальні питання клінічної медицини", м. Полтава, 26 травня 2014 р. Полтава, 2014. С. 91.

2. Терів П. С. Формування дефіциту цинку в інтенсивній терапії хворих з неврологічною патологією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 20 листопада 2015 р. Полтава, 2015. С. 30.

3. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. T. LXIX, N. 6. P. 726–729.

4. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141–146.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ ТА ЙОГО ВМІСТ У ТКАНИНАХ НЕРВОВОЇ І ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ СИСТЕМ У ПОМЕРЛИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У трупному матеріалі 21 пацієнта з ГЦН, які входили до групи дослідження, і померли у ВАІТ стаціонарних лікувальних закладів Полтавської області був проведений патоморфологічний аналіз тканин інтактного гіпокампу, демаркаційної зони церебрального ураження і стінки тонкої кишки. Для дослідження був доступний аутоптичний матеріал шести пацієнтів з ішемічним ГПМК і 15 пацієнтів із геморагічним ГПМК. У тому ж матеріалі спектрофотометрично досліджено вміст цинку, який оцінювався в залежності від часу смерті пацієнта та співставлявся з контрольними даними (розділ 2).

4.1. Характеристика морфологічних еквівалентів порушення гомеостазу цинку з боку нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю

4.1.1. Морфологічна характеристика демаркаційної зони церебрального ураження при гострій церебральній недостатності

Під час мікроскопічного дослідження головного мозку пацієнтів із ГЦН, померлих внаслідок ГПМК протягом перших трьох діб від госпіталізації, у перифокальній зоні, що оточує осередок ушкодження, мали місце розлади кровообігу, що проявлялись, у першу чергу, різким повнокров'ям і стазом у венозних судинах (рис.4.1).

Було наявне крайове стояння сегментоядерних лейкоцитів, діapedез плазми. Зрідка виявлялися нечисленні периваскулярні крововиливи. Просвіт артеріол був

помітно звужений за рахунок спазму, мало місце плазматичне просочування їхніх стінок і явища периваскулярного набряку.

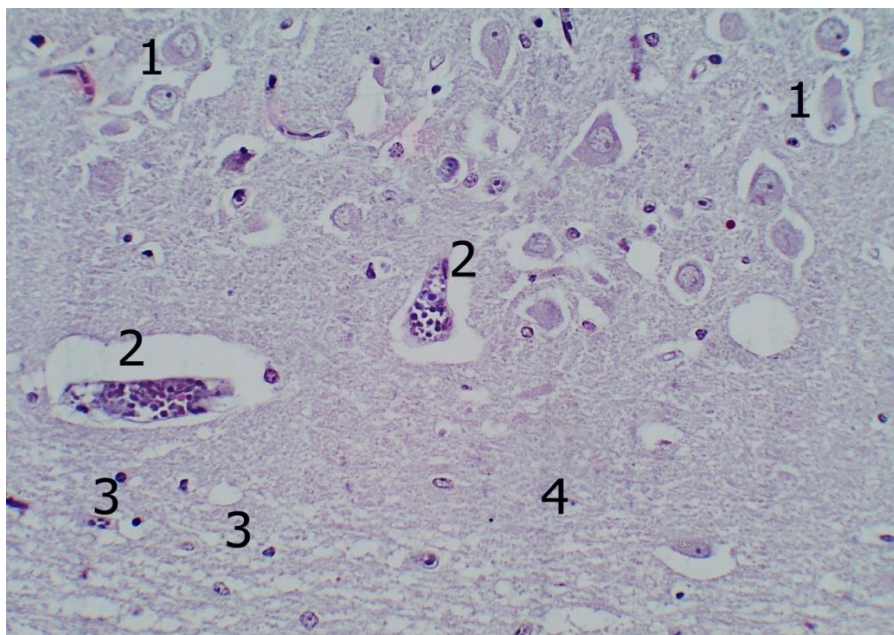


Рис. 4.1. Демаркаційна зона навколо вогнища ГПМК. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.40х., Ок.10х.:

- 1 – нейронит з дистрофічними змінами, явища перичелюлярного набряку;
- 2 – венозні мікросудини з повнокров'ям, крайовим стоянням нейтрофілів;
- 3 – сегментоядерні лейкоцити;
- 4 – стільниковий характер мозкової речовини.

Спостерігалось помітне збільшення кількості кровоносних мікросудин за рахунок розкриття резервних капілярів.

Переважає більшість нейронів поблизу осередку ураження характеризувалася важкими дистрофічними змінами, що проявляються підвищеною еозинофілією і зменшенням обсягу цитоплазми, частковою або повною вакуолізацією останньої, руйнуванням тигроїдної речовини. Рідше зустрічалися нейрони з пікнотичними і частково лізованими ядрами, що є достовірною ознакою необоротних некротичних змін. Останні значно частіше виявлялися в померлих на 2–3-ю добу після початку розвитку ГЦН внаслідок

ГПМК. Спостерігалось прогресуюче збільшення кількості дренажних форм олігодендрогліоцитів.

В усіх спостереженнях у прикордонній зоні мав місце розвиток набряку тканини мозку, за рахунок чого в ряді випадків як біла, так і сіра речовина головного мозку на мікропрепаратах набули пористої, дірчастої стільникової структури.

У померлих на 5–7-у добу після розвитку ГПМК по периферії вогнища ураження виявлялася більша кількість нейроцитів з некротичними змінами, багато з них мали явища каріорексису та каріолізису. В окремих спостереженнях загиблі нейрони були щільно оточені фагоцитуючими клітинами (нейронофагія) (рис. 4.2).

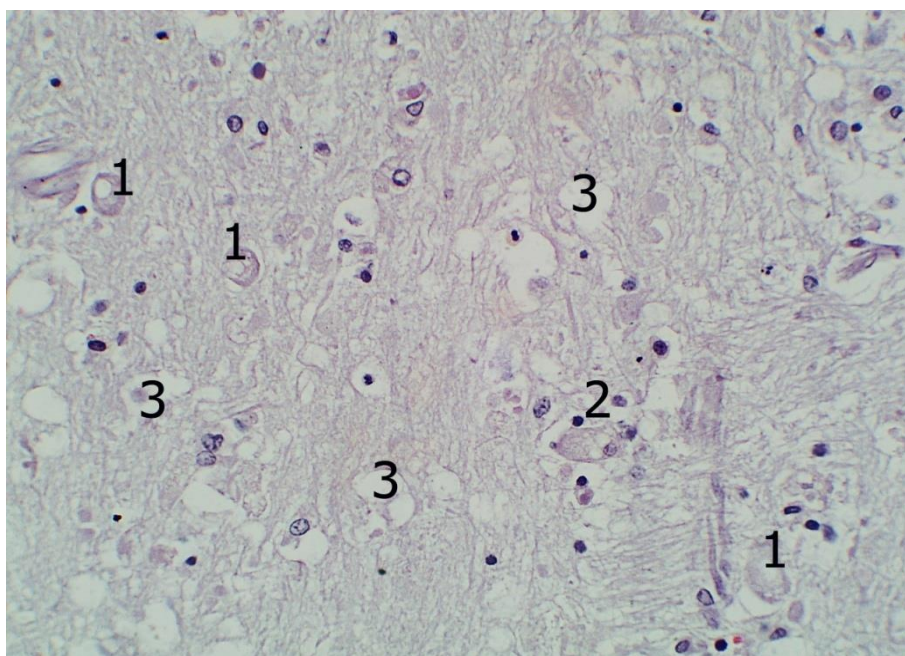


Рис. 4.2. Демаркаційна зона навколо вогнища ГПМК через 7 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.25х., Ок.10х.:

- 1 – загиблі нейроцити;
- 2 – явища нейронофагії;
- 3 – набряк мозкової тканини.

У цей же період в демаркаційній зоні на тлі розкриття раніше резервних капілярів мало місце утворення нових капілярних структур. Даний процес відбувається переважно шляхом брунькування передуючих мікросудин, про що

свідчать фігури мітозів в ендотеліоцитах. Водночас у ряді мікросудин мало місце потовщення стінки за рахунок фіброзу, що, однак, може бути наслідком наявності прижиттєвої супутньої судинної патології. Як у сірій, так і в білій речовині навколо окремих кровоносних мікросудин мало місце формування кільцеподібних периваскулярних крововиливів (рис. 4.3).

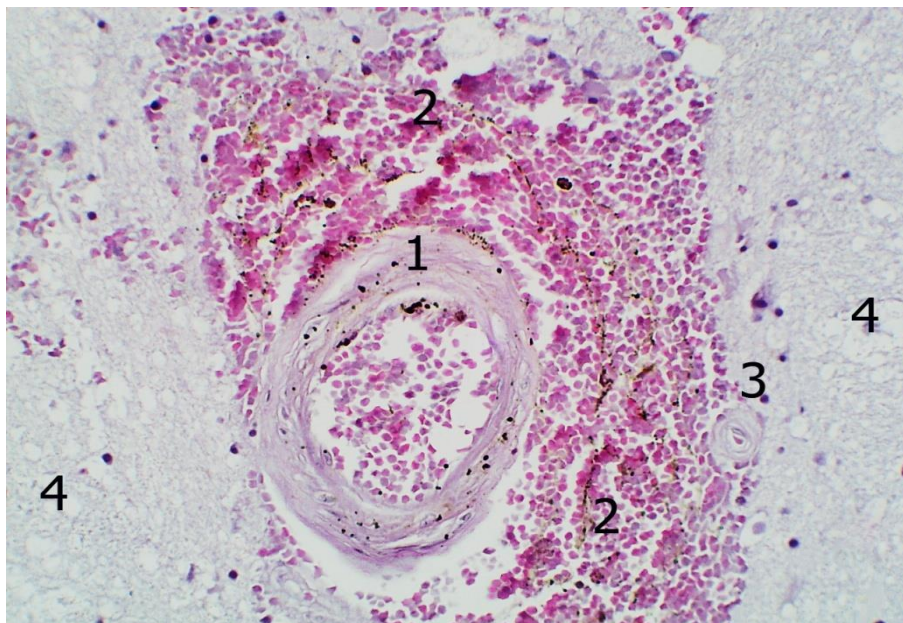


Рис. 4.3. Демаркаційна зона навколо вогнища ГПМК через 7 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.40х., Ок.10х.:

- 1 – артеріальна мікросудина;
- 2 – крововилив з депозитами гемосидерину;
- 3 – артеріальна мікросудина з потовщеною стінкою та звуженим просвітом;
- 4 – мозкова тканина з явищами помірного набряку.

Еритроцити, що утворювали крововиливи, внаслідок вилугування змінювали свої тинкторіальні властивості, через що досить слабо забарвлювались еозином. У ряді спостережень, за наявності значної кількості гемолізованих еритроцитів, на мікропрепаратах визначався кров'яний пігмент – гемосидерин, у вигляді дифузно розташованих позаклітинних дрібних зерен коричневого кольору. Як і раніше під мікроскопом речовина мозку зберігала стільниковий характер, проте, загалом явища набряку дещо зменшувались. У всіх випадках у

демаркаційній зоні в значній кількості визначалися сегментоядерні лейкоцити, макрофаги. У порівнянні з патоморфологічною картиною, яка наведена вище, у більш ранні терміни в даних препаратах спостерігалось збільшення дренажних форм олигодендроцитів, досить часто виявлялися скупчення протоплазматичних астроцитів.

Через два тижні по периферії вогнища ураження явища набряку були виражені значно менше. У значній кількості виявлялися макрофаги, скупчення яких в окремих випадках утворювали суцільні «поля». Багато макрофагів мали округлу форму, містили в цитоплазмі значну кількість фагоцитованих ліпідів (рис. 4.4).

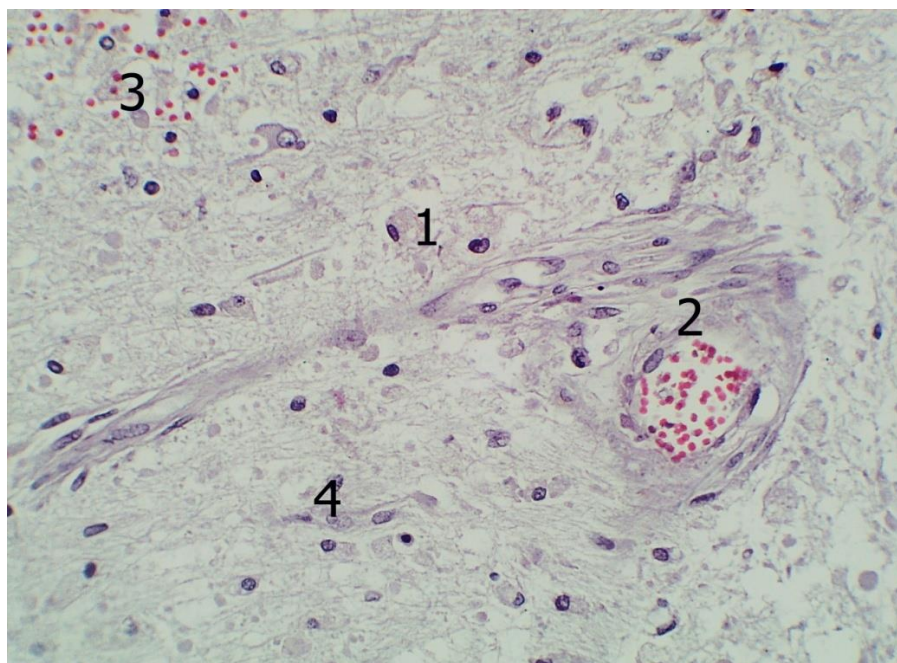


Рис. 4.4. Демаркаційна зона навколо вогнища ГПМК через 14 діб. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.25х., Ок.10х.:

- 1 – макрофаги з ліпідними включеннями;
- 2 – артеріальна мікросудина з повновкр'ям і склерозированою стінкою;
- 3 – осередковий крововилив;
- 4 – проліферація гліальних клітинних елементів.

Наявність по периферії даних клітинних форм, які отримали в спеціальній літературі назву «зернисті кулі», свідчила про активну елімінацію продуктів розпаду. Постійно, у випадках, де можна говорити про розвиток ГПМК за

геморагічним типом, у значній кількості виявлялися сидерофаги – макрофаги із зернами гемосидерину.

По периферії вогнища ураження мало місце збільшення кількості гліальних клітин, серед яких у значній кількості зустрічалися тучні астроцити. Останні характеризувалися відносно великими розмірами та округлою формою. У крововиливах, у порівнянні з попереднім терміном, спостерігалось помітне збільшення кількості вилужених еритроцитів.

Плазматичні клітини і лімфоцити виявлялися в невеликій кількості, останні часто розташовувалися поблизу кровоносних судин у вигляді своєрідних муфт. Більшість кровоносних мікросудин характеризувалася нерівномірним кровонаповненням. В артеріолах мало місце звуження просвіту внаслідок склеротичних змін у стінці.

4.1.2. Морфологічна характеристика інтактного гіпокампу при гострій церебральній недостатності

Мікроскопічне вивчення тканини головного мозку в ділянці інтактного гіпокампу у пацієнтів, померлих від ГПМК протягом першої доби, дозволило виявити передусім явища вираженого периваскулярного та перицелюлярного набряку, помірні дистрофічні зміни в нервових клітинах, які проявляються тигролізом, появою вакуолей у цитоплазмі. Помітних змін з боку гліальних клітинних елементів не спостерігалось. Кровоносні судини на цьому етапі характеризувалися нерівномірним кровонаповненням з переважанням венозного повнокров'я, явищами стазу. В подальшому, до 7 діб, явища перицелюлярного набряку зменшувалися, збільшувалася кількість нейронів з дистрофічними змінами. В окремих випадках мала місце селективна загибель окремих нервових клітин, про що свідчили явища каріорексису та каріолісису з подальшою нейронофагією (рис. 4.5).

Спостерігалось деяке збільшення гліальних клітинних елементів, в першу чергу олігодендроцитів великих і середніх розмірів. Кровоносні судини, як і

раніше, характеризувалися нерівномірним кровонаповненням, навколо деяких з них визначалися зони підвищеної гідратації, що свідчили про наявність периваскулярного набряку.

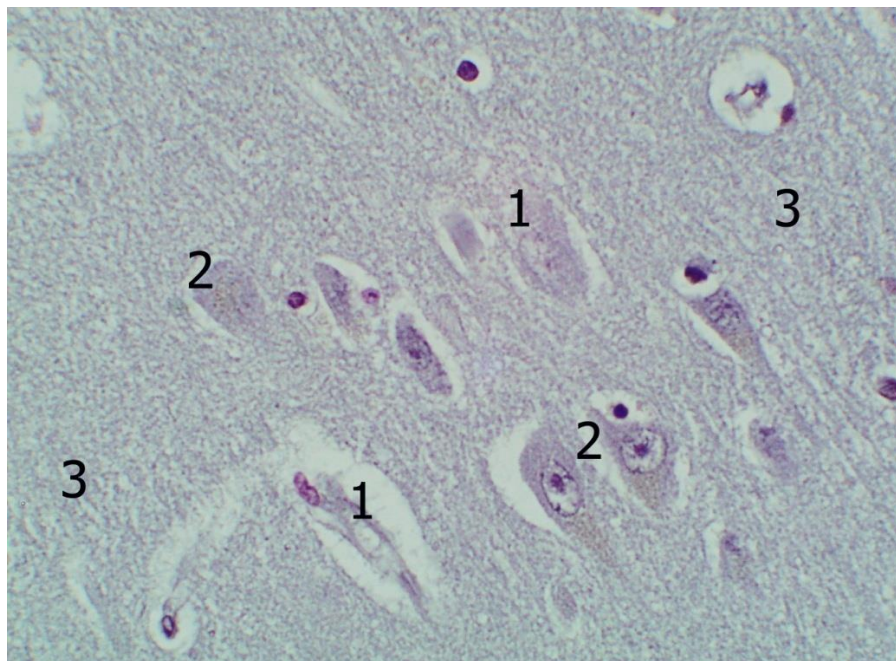


Рис. 4.5. Ділянка інтактного гіпокампу через 7 діб після ГПМК. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.40х., Ок.10х.:

- 1 – загиблі нейроцити;
- 2 – нейрони з гранулами ліпофусцину;
- 3 – помірний набряк мозкової тканини.

Практично у всіх спостереженнях траплялася значна кількість нервових клітин з надмірною кількістю ліпофусцину, що можна розцінювати як дистрофічний процес. Навколо деяких з них визначалися зони підвищеної гідратації, що свідчило про наявність периваскулярного набряку. Через два тижні в ділянці інтактного гіпокампу спостерігалось зменшення явищ перичелюлярного та периваскулярного набряку. Внаслідок селективної загибелі і подальшої резорбції зменшувалася кількість нервових клітин. Більшість збережених нейроцитів містила в цитоплазмі гранули ліпофусцину. Продовжувала прогресивно збільшуватися кількість гліальних клітин як астроцитів, так і олігодендроцитів, періодично

виявлялися поодинокі «гіалінові кулі» – гомогенні еозинофільні утворення, що є похідними загиблих клітинних елементів.

4.1.3. Морфологічна характеристика тонкої кишки при гострій церебральній недостатності

До кінця першої доби після ГПМК в слизовій тонкій кишці в типових випадках було виявлено дистрофічні зміни епітеліальних клітин і різнохарактерні розлади кровообігу. Найчастіше в стовпчастих епітеліоцитах, що покривають ворсинки, візуалізувалися прозорі вакуолі різних розмірів, які свідчили про розвиток гідропічної дистрофії. Рідше, в окремих спостереженнях, зустрічались епітеліоцити зі зморщеними, пікнотичними ядрами. На апікальній поверхні змінених подібним чином клітин посмугована облямівка не визначалася. Келихоподібні клітини не мали помітних патологічних змін. У сполучнотканинній стромі ворсинок постійно виявлялися явища набряку, у навколосудинних просторах періодично виявлялися нечисленні клітини макрофагально-моноцитарного ряду, нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити.

У венозних мікросудинах постійно виявлялися явища повнокрів'я, плазморагії, а також крайове стояння лейкоцитів. У просвіті артеріол візуалізувалися лише поодинокі еритроцити. Дистрофічні зміни, подібні до описаних вище, мали місце також у стовпчастих епітеліоцитах кишкових крипт. У власній пластинці слизової оболонки спостерігалися явища підвищеної гідратації і венозного повнокров'я, проте ці процеси були помітно менше виражені, ніж у стромі ворсинок.

На 5–7-у добу після ГПМК деструктивні зміни в слизовій оболонці тонкої кишки ставали більш вираженими. Найперше слід відзначити деформацію окремих ворсинок, а також десквамацію клітин покривного епітелію. В окремих спостереженнях мала місце десквамація цілих епітеліальних комплексів, у результаті чого строма ворсинок частково оголювалася. Безпосередньо в сполучній тканині строми ворсинок, як і раніше, визначалися явища набряку, венозного повнокрів'я, часткового запустіння артеріальних мікросудин. Слід зазначити

прогресуюче збільшення кількості клітин макрофагально-моноцитарного ряду, які виявлялися як у стромі ворсинок, так і у власній пластинці слизової оболонки. Найбільш виражена запальна інфільтрація мала місце у ворсинках з великими ділянками десквамації покривного епітелію (рис. 4.6).

Таким чином, у досліджених тканинах розвивалися типові патоморфологічні зміни у вигляді порушення кровообігу, запалення та дистрофії. У зоні церебрального ураження ці зміни набували необоротних змін з тенденцією до організації осередку ураження після 14 днів захворювання. Звертає на себе увагу факт розвитку патоморфологічних змін у початково інтактних тканинах з високою потребою в цинку: гіпокампі та тонкій кишці, які хоча і мають зворотний характер, але зберігаються протягом тривалого періоду.

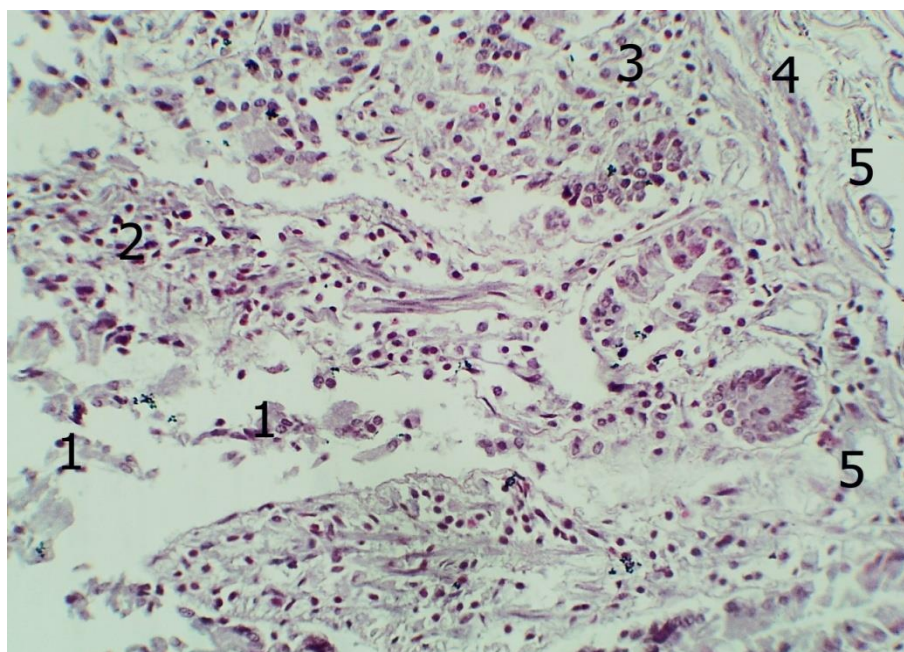


Рис. 4.6. Слизова оболонка тонкої кишки через 7 діб після ГПМК. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Об.40х., Ок.10х.:

- 1 – десквамовані епітеліальні комплекси;
- 2 – «оголені» ворсинки з запальною інфільтрацією;
- 3 – запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки;
- 4 – явища набряку у власній пластинці слизової оболонки;
- 5 – кровоносні судини з явищами запустіння.

4.2. Характеристика вмісту цинку в тканинах нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю

Встановлено, що у хворих із ГЦН рівень цинку в досліджених тканинах був меншим за нормальні значення, які наводяться в науковій літературі (рис. 4.7).

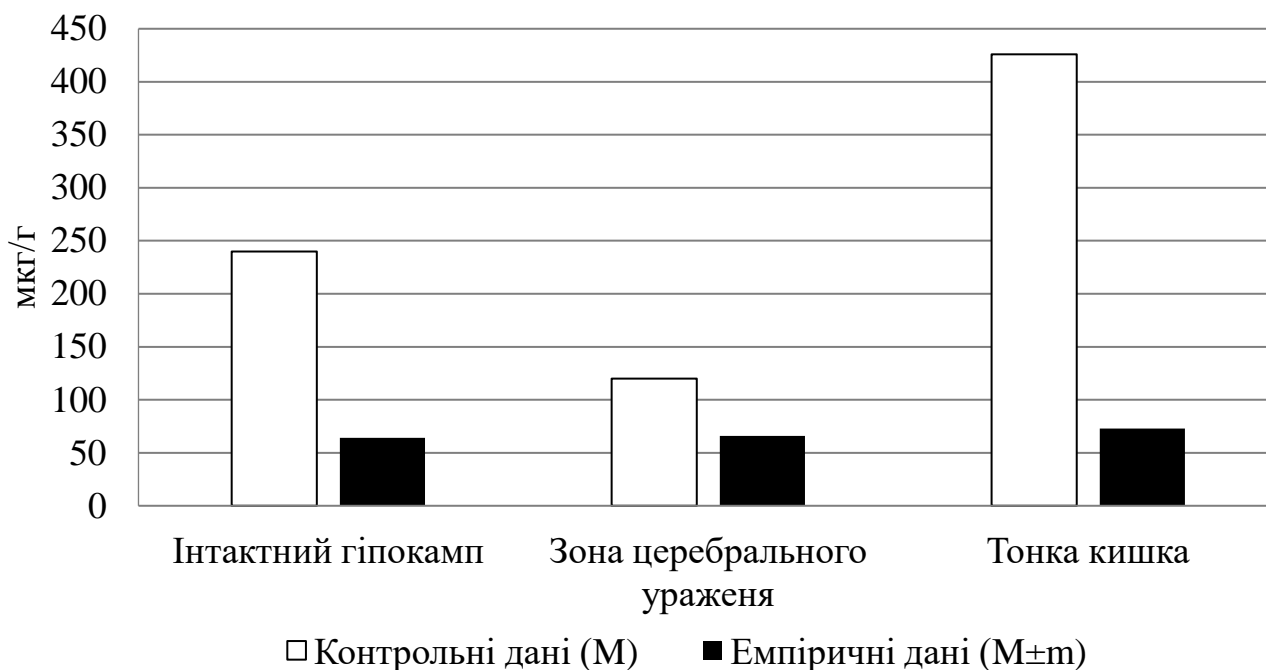


Рис. 4.7. Емпіричні значення вмісту цинку в тканинах мозку і кишківника померлих із ГЦН (n=21) відносно контрольних значень.

Як демонструють дані рис. 4.7, вміст цинку був достовірно меншим за контрольні показники. Так, в інтактному гіпокампі його рівень становив 64 (46; 104) мкг/г проти контрольного показника 240 мкг/г ($G=4,76$; $z=3,93$; $p<,001$), у демаркаційній зоні церебрального ураження – 66 (35; 107) мкг/г проти контрольного показника 120 мкг/г ($G=19,05$; $z=2,62$; $p=0,009$), у стінці тонкої кишки – 73 (55; 101) мкг/г проти контрольного показника 426 мкг/г ($G=0$; $z=4,36$; $p<0,001$).

Зниження емпіричних показників відносно контрольних значень у матеріалі інтактного гіпокампу відбулося в 95% випадків (20/21), у матеріалі демаркаційної зони церебрального ураження – у 86% випадків (18/21), у матеріалі тонкої кишки – у 100% випадків (21/21).

Водночас зміни вмісту досліджуваного мікроелементу не мали достовірної різниці залежно від характеру основного захворювання (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Частота зниження вмісту цинку в тканинах головного мозку і
кишківника залежно від нозологічної форми ГЦН**

Показник	ГПМК, % (n/N)		χ^2 ; p
	за ішемічним типом	за геморагічним типом	
Інтактний гіпокамп	100 (6/6)	93 (14/15)	0,24; 0,627
Демаркаційна зона церебрального ураження	83 (5/6)	87 (13/15)	0,24; 0,622
Тонка кишка	100 (6/6)	100 (15/15)	-

Також не було виявлено і статистично значимих кореляційних зв'язків вмісту цинку залежно від нозологічної форми ГЦН, які становили:

- в інтактному гіпокампі – $R=0,12$; $p=0,599$;
- у демаркаційній зоні церебрального ураження – $R=-0,21$; $p=0,365$;
- у тонкій кишці – $R=0,14$; $p=0,572$.

Вміст цинку в одних досліджених тканинах мав статистично значимий прямий кореляційний зв'язок із вмістом цього ж мікроелементу в інших досліджених тканинах. Встановлено такі рівні кореляційних зв'язків вмісту цинку:

- у тонкій кишці та демаркаційній зоні церебрального ураження – $R=0,57$; $p=0,007$;
- у тонкій кишці та інтактному гіпокампі – $R=0,43$; $p=0,045$;
- в інтактному гіпокампі та демаркаційній зоні церебрального ураження – $R=0,59$; $p=0,026$.

Серед досліджених випадків добова виживаємість пацієнтів склала 76% (16/21), виживаємість до 3 діб – 66% (14/21), виживаємість до 5 діб – 57% (12/21),

виживаємість до 7 діб – 38% (8/21). Рівень виживаємісті не був пов'язаний із вмістом цинку в тканинах мозку (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Кореляційні зв'язки між вмістом цинку в тканинах головного мозку та виживаємістю пацієнтів із ГЦН (R; p)

Показник	Виживаємість			
	до 1-ї доби	до 3-ї доби	до 5-ї доби	до 7-ї доби
Інтактний гіпокамп	0,04; 0,273	-0,1; 0,666	0,13; 0,589	-0,254; 0,226
Демаркаційна зона церебрального ураження	-0,29; 0,208	-0,41; 0,067	-0,286; 0,208	-0,27; 0,236

Натомість, під час дослідження кореляційних зв'язків між рівнем виживаємісті та вмістом цинку в тканинах кишківника була встановлена статистична пряма залежність між цими показниками у випадках рівнів виживаємісті до 1-ї та 3-ї діб. Водночас по мірі зростання термінів реєстрації виживаємісті рівні значень кореляційних зв'язків прогресивно зменшувались.

Значення рівня кореляційних зв'язків між вмістом цинку в тканинах тонкої кишки та виживаємістю пацієнтів із ГЦН у динаміці становило протягом 1-ї доби лікування – $R=0,62$, $p=0,022$; до 3-ї доби лікування – $R=0,61$, $p=0,003$; до 5-ї доби лікування – $R=0,4$, $p=0,071$; до 7-ї доби лікування – $R=0,11$, $p=0,64$.

Отже, у хворих із ГЦН з вихідним дефіцитом цинку в демаркаційній зоні церебрального ураження, в інтактному гіпокампі та стінці тонкої кишки наявна гіпоцинкгістія, водночас рівні вмісту цинку в цих тканинах є взаємопов'язаними. Вміст цинку в тканинах, які досліджувались, не залежить від нозологічної форми ГЦН. Виживаємість пацієнтів із ГЦН має прямий статистично значимий кореляційний зв'язок із вмістом цинку в тонкій кишці до 3-ї доби захворювання. Після цього рівень кореляційного зв'язку і його статистична значущість

зменшуються, що свідчить про необхідність корекції вмісту цинку в тканинах до 3-ї доби розвитку ГЦН.

Висновки до розділу 4.

У пацієнтів із ГЦН внаслідок ГПМК на тлі вихідного дефіциту цинку:

1. В зоні церебрального ураження наявні розлади кровообігу (повнокров'я і стаз в венозних судинах, спазм судин, просочування плазми, периваскулярний набряк), початкові ознаки запалення (крайове стояння сегментоядерних лейкоцитів, діapedез плазми, розкриття резервних капілярів), важкі дистрофічні зміни (еозинофілія, зменшення обсягу цитоплазми, її вакуолізація, руйнуванням тигроїдної речовини) з ознаками некрозу (пікноз і лізис клітинних ядер), набряк маргінальних зон, з подальшим зменшенням набряку, але прогресуванням необоротних некротичних змін з організацією обмеження зони ураження;

2. В області початково інтактного гіпокампу наявні явища периваскулярного і перицелюлярний набряку, дистрофічні зміни в нервових клітинах (тигроліз, вакуолізація), порушення кровообігу (нерівномірне кровонаповнення, венозний стаз) із подальшим збереженням набряку і дистрофічних змін протягом двох тижнів;

3. В слизовій оболонці початково інтактною тонкої кишки виявлені дистрофічні зміни епітеліальних клітин (вакуолізація, зморщення і пікноз, ядер, відсутність посмугованої облямівки), явища набряку, порушення кровообігу (повнокров'я, венозний стаз), які посилювались на 5-7 добу від госпіталізації через посилення дистрофії (десквамація), запалення (запальна макрофагально-моноцитарна інфільтрація) із зниженням процесів альтерації через 14 діб;

4. В досліджених тканинах відносно контрольних показників має місце гіпоцинкгістія в зоні церебрального ураження в 86% випадків (18/21), інтактному гіпокампі - в 95% випадків (20/21), тонкій кишці – в 100% випадків (21/21) із зниженням вмісту цинку в зоні церебрального ураження в 1,82 рази ($p=0,009$), в інтактному гіпокампі – 3,75 рази ($p<0,001$), в тонкій кишці – 5,84 рази ($p<0,001$); при чому вміст цинку в останній має значимий зв'язок із рівнем виживаємості на 1-у ($R=0,62$, $p=0,022$) і 3-ю доби лікування ($R=0,61$, $p=0,003$);

5. Зміни вміст цинку в досліджуваних тканинах взаємно пов'язані, а саме: у тонкій кишці і зоні церебрального ураження ($R=0,57$; $p=0,007$), у тонкій кишці і інтактному гіпокампі ($R=0,43$; $p=0,045$), у інтактному гіпокампі і зоні церебрального ураження ($R=0,59$; $p=0,026$);

Матеріали даного розділу оприлюднено в науковій праці:

1. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100). С. 91–95.

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМНИЙ ЗВ'ЯЗОК ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН З БОКУ НЕРВОВОЇ, ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ СИСТЕМ ТА ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

У пацієнтів групи дослідження на 1-у добу спостереження було проаналізовано результати вмісту в крові маркерів системних уражень з боку нервової (НСЕ), гастроінтестинальної (ІБЗЖК) систем та ІЛ-1, як тригеру прозапального цитокінового каскаду.

Також був проведений аналіз функціонування ВНС за показниками КІГ з визначенням характеристик активності гуморального каналу регуляції і функціонування ВНС (Мо), симпатичного відділу ВНС (АМо), парасимпатичного відділу ВНС (ΔX), збалансованості вегетативних впливів (АМо/ ΔX), регуляційних шляхів (АМо/Мо), напруження компенсаторних механізмів (ІН).

Отримані дані співставлялися з аналогічними показниками в практично здорових осіб. Проводився статистичний аналіз наявності зв'язків цих показників із концентрацією цинку крові, результатами досліджень, наведених у попередніх розділах, і між собою. Аналіз вищевказаних показників проводився за методиками та принципами організації, наведеними в розділах 2–4.

Крім того, проведено динамічне спостереження за пацієнтами групи дослідження, яким була обрана традиційна тактика ІТ, протягом 7 діб з аналізом показників описової і аналітичної статистики.

5.1. Взаємний зв'язок маркерів системних уражень з боку нервової, гастроінтестинальної систем і порушень гомеостазу цинку у хворих з гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії

Вміст НСЕ крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження в 100% пацієнтів (32/32) був вищим за показники здорових осіб і складав 30 (18,3; 44,9)

мкг/л, що значно вище за фізіологічні значення цього показника – 8,09 мкг/л. Протягом 7 діб вміст цього ферменту за умови традиційної тактики ІТ залишався високим і перевищував контрольні значення в 100% обстежених пацієнтів (32/32) з абсолютними значеннями 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л (рис. 5.1).

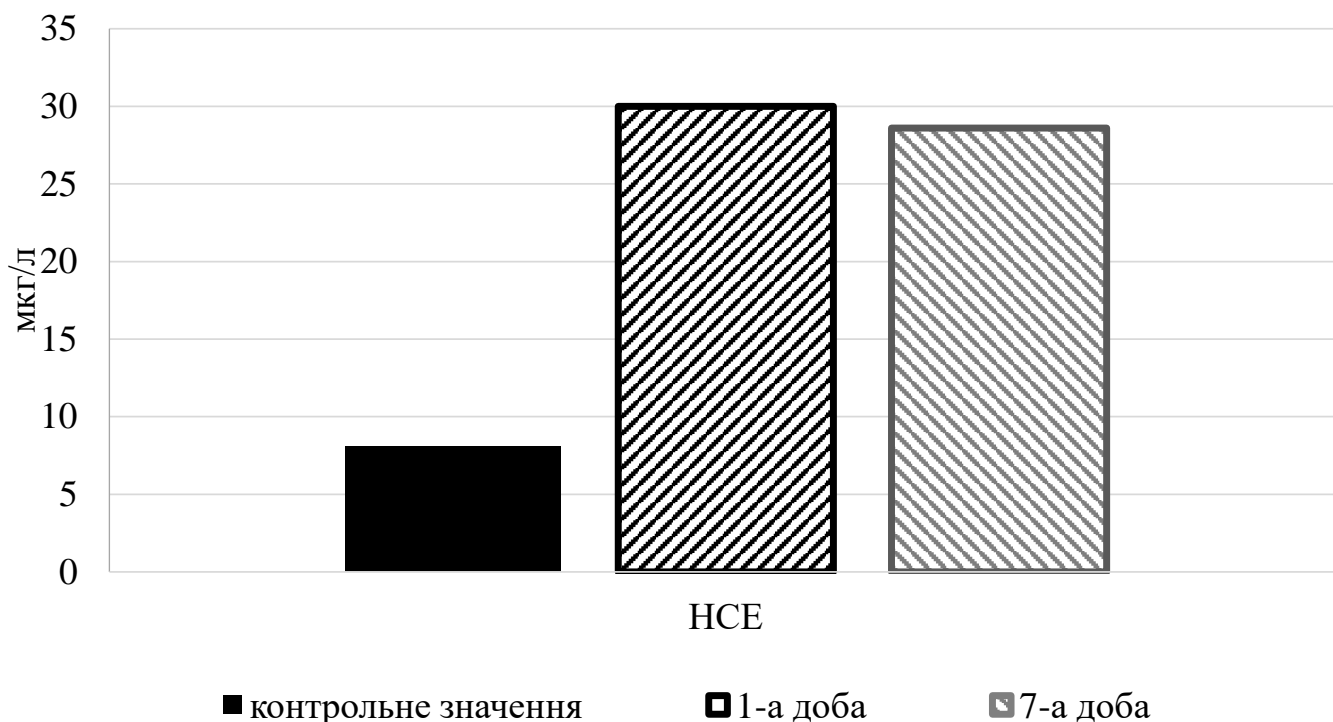


Рис. 5.1. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту НСЕ крові в групі дослідження.

Порівняння контрольного показника з емпіричними показало значиму різницю в концентраціях НСЕ як на 1-у, так і на 7-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,48$; $p<0,001$ та $G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$ відповідно).

Під час аналізу кореляційних зв'язків вмісту НСЕ, цинку крові та характеру основного захворювання було встановлено, що на 1-у добу спостереження відмічався більш високий рівень НСЕ, що був прямо пов'язаний із наявністю ішемічного чи геморагічного ГПМК і зворотно пов'язаний із вмістом ТС і наявністю ППРА. На 7-у добу спостереження зберігався лише означений зв'язок вмісту НСЕ крові та ППРА. Безпосередній зв'язок між вмістом НСЕ та рівнем

цинку крові протягом усього періоду спостереження встановлений не був (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Кореляційні зв'язки вмісту НСЕ із показниками гомеостазу цинку та характером основного захворювання в групі дослідження на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
НСЕ (1-а доба) – цинк (1-а доба)	32	-0,11	0,56
НСЕ (1-а доба) – СОД (1-а доба)	32	0,21	0,256
НСЕ (1-а доба) – ТС (1-а доба)	32	-0,37	0,036
НСЕ (1-а доба) – ішемічний ГПМК	32	0,36	0,043
НСЕ (1-а доба) – геморагічний ГПМК	32	0,37	0,037
НСЕ (1-а доба) – ППРА	32	-0,75	<0,001
НСЕ (7-а доба) – цинк (7-а доба)	28	0,01	0,956
НСЕ (7-а доба) – СОД (7-а доба)	28	-0,06	0,753
НСЕ (7-а доба) – ТС (7-а доба)	28	-0,2	0,304
НСЕ (7-а доба) – ішемічний ГПМК	28	0,13	0,52
НСЕ (7-а доба) – геморагічний ГПМК	28	0,24	0,21
НСЕ (7-а доба) – ППРА	28	-0,44	0,019

Вміст ІБЗЖК крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження також був вищим за показники здорових осіб у 100% пацієнтів (15/15) і складав 436 (326; 480) пг/мл, що було вище за фізіологічні значення цього показника – 61,4 пг/мл. Протягом 7 діб вміст цього білка за умови традиційної тактики ІТ збільшився й залишався значно вищим за контрольні значення в 100% обстежених пацієнтів (15/15) з абсолютними значеннями 456 (352; 598) пг/мл (рис. 5.2).

Порівняння контрольного та емпіричних показників групи дослідження показало значиму різницю в концентраціях ІБЗЖК як на 1-у добу спостереження,

так і на 7-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,48$; $p<0,001$ та $G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$ відповідно).

Під час аналізу кореляційних зв'язків звертає на себе увагу прямий значимий зв'язок рівня ІБЗЖК із вмістом НСЕ на 1-у добу спостереження в групі дослідження.

Відмічається зворотний кореляційний зв'язок в групі дослідження концентрації ІБЗЖК з наявністю ППРА на 1-у добу спостереження.

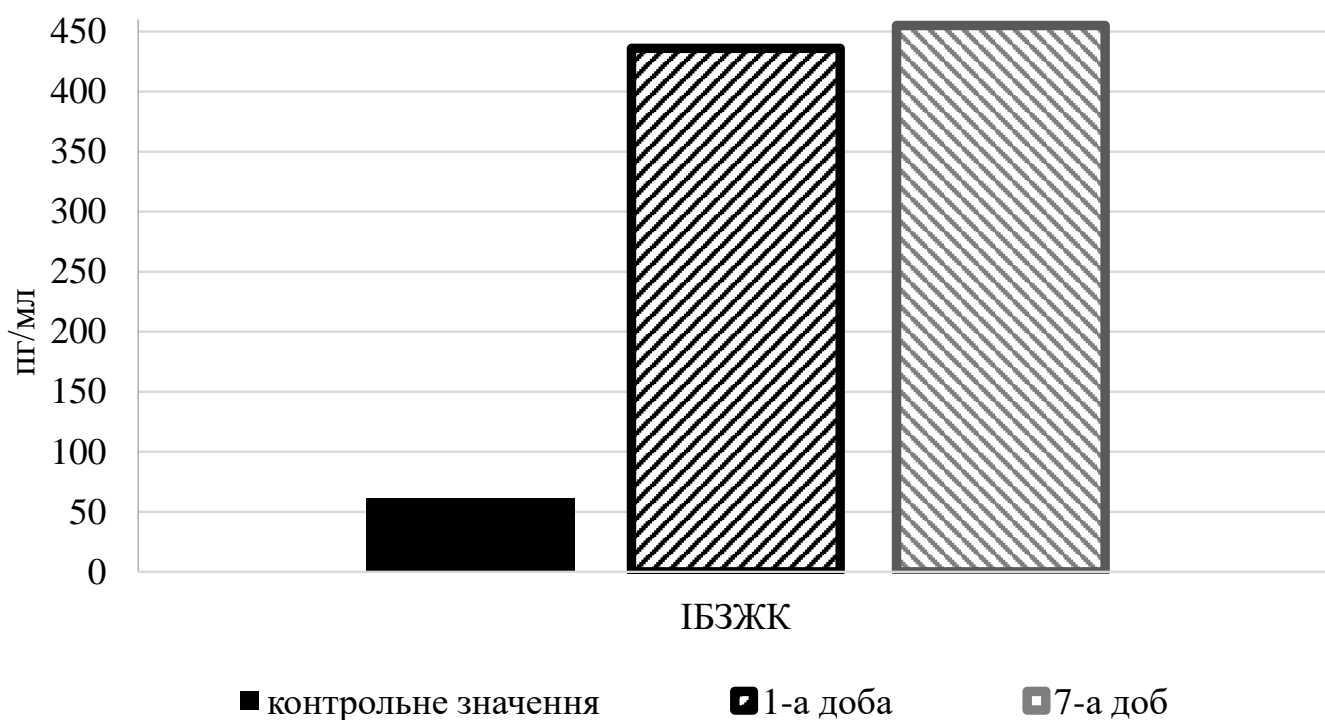


Рис. 5.2. Контрольне та емпіричні (на 1-у й 7-у добу спостереження) значення вмісту ІБЗЖК крові в групі дослідження.

На 7-у добу спостереження було констатовано зворотні зв'язки концентрації ІБЗЖК із вмістом цинку, ТС крові та наявністю геморагічного ГПМК в групі дослідження (табл. 5.2).

Концентрація ІЛ-1 β крові в групі дослідження на 1-у добу спостереження була дещо вищою за контрольний показник (2,1 пг/мл) і складала 2,38 (1,48; 3,64) пг/мл. Підвищений відносно контрольного показника рівень ІЛ-1 β спостерігався в 38% пацієнтів (12/32).

Таблиця 5.2.

Кореляційні зв'язки вмісту ІБЗЖК з НСЕ, показниками гомеостазу цинку та характером основного захворювання в групі дослідження на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
ІБЗЖК (1-а доба) – цинк (1-а доба)	15	0,01	0,985
ІБЗЖК (1-а доба) – НСЕ (1-а доба)	15	0,56	0,031
ІБЗЖК (1-а доба) – СОД (1-а доба)	15	0,18	0,519
ІБЗЖК (1-а доба) – ТС (1-а доба)	15	-0,47	0,076
ІБЗЖК (1-а доба) – ішемічний ГПМК	15	0,23	0,411
ІБЗЖК (1-а доба) – геморагічний ГПМК	15	0,33	0,233
ІБЗЖК (1-а доба) – ППРА	15	-0,56	0,031
ІБЗЖК (7-а доба) – цинк (7-а доба)	15	-0,73	0,002
ІБЗЖК (7-а доба) – НСЕ (7-а доба)	15	-0,45	0,092
ІБЗЖК (7-а доба) – СОД (7-а доба)	15	-0,23	0,413
ІБЗЖК (7-а доба) – ТС (7-а доба)	15	-0,57	0,007
ІБЗЖК (7-а доба) – ішемічний ГПМК	15	0,33	0,233
ІБЗЖК (7-а доба) – геморагічний ГПМК	15	-0,62	0,013
ІБЗЖК (7-а доба) – ППРА	15	0,295	0,286

Протягом 7 діб вміст ІЛ-1 β за умови традиційної тактики ІТ збільшився до 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл і був вищим за контрольні значення в 100% обстежених пацієнтів (28/28) (рис. 5.3).

Порівняння контрольного та емпіричних показників не показало значимої різниці в концентрації ІЛ-1 β відносно контрольного значення на 1-у добу спостереження ($G=62,5$; $z=1,23$; $p=0,216$), але довело значиме підвищення цього показника відносно контрольного значення на 7-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$).



Рис. 5.3. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту IL-1β крові в групі дослідження

Під час аналізу кореляційних зв'язків встановлено, що концентрація IL-1β безпосередньо не залежала від концентрації цинку, НСЕ та ІБЗЖК крові, але мала значимий прямий зв'язок з активністю СОД на 1-у добу спостереження та зворотний зв'язок із вмістом ТС крові, який зберігався протягом усього періоду спостереження. Крім того, на початку спостереження був відмічений прямий зв'язок цього цитокіна з наявністю ішемічного ГПМК, але наприкінці спостереження цей зв'язок втратив статистичну значимість (табл. 5.3).

Отже, протягом усього періоду спостереження відмічається значиме підвищення в крові концентрації маркерів ушкодження нервової (НСЕ) та гастроінтестинальної (ІБЗЖК) систем. Водночас між цими змінами існує прямий значимий статистичний взаємний зв'язок. Концентрація ІБЗЖК зворотно пов'язана з концентрацією цинку на 7-у добу спостереження. Концентрація IL-1β має прямий зв'язок із концентрацією СОД на 1-у добу спостереження. Усі три показники в різні періоди спостереження мали значимий зворотний зв'язок із концентрацією ТС. Кореляційний аналіз вказаних показників із характером

основної патології показав прямий зв'язок рівнів НСЕ та IL-1 β із наявністю ішемічного ГПМК на 1-у добу спостереження, прямий зв'язок рівня НСЕ крові із наявністю геморагічного ГПМК на 1-у добу та зворотний зв'язок ІБЗЖК на 7-у добу спостереження, зворотний зв'язок між концентрацією НСЕ й ППРА протягом усього періоду спостереження.

Таблиця 5.3.

Кореляційні зв'язки вмісту IL-1 β із показниками гомеостазу цинку, НСЕ, ІБЗЖК та характером основного захворювання в групі дослідження на 1-у та 7-у добу спостереження

Аналіз зв'язку	n	R	p
IL-1 β (1-а доба) – цинк (1-а доба)	32	0,31	0,083
IL-1 β (1-а доба) – НСЕ (1-а доба)	32	0,1	0,595
IL-1 β (1-а доба) – ІБЗЖК (1-а доба)	15	0,06	0,844
IL-1 β (1-а доба) – СОД (1-а доба)	32	0,44	0,011
IL-1 β (1-а доба) – ТС (1-а доба)	32	-0,45	0,01
IL-1 β (1-а доба) – ішемічний ГПМК	32	0,57	<0,001
IL-1 β (1-а доба) – геморагічний ГПМК	32	-0,26	0,156
IL-1 β (1-а доба) – ППРА	32	-0,32	0,08
IL-1 β (7-а доба) – цинк (7-а доба)	28	-0,29	0,138
IL-1 β (7-а доба) – НСЕ (7-а доба)	28	0,29	0,14
IL-1 β (7-а доба) – ІБЗЖК (7-а доба)	15	0,31	0,25
IL-1 β (7-а доба) – СОД (7-а доба)	28	-0,26	0,184
IL-1 β (7-а доба) – ТС (7-а доба)	28	-0,63	<0,001
IL-1 β (7-а доба) – ішемічний ГПМК	28	0,33	0,085
IL-1 β (7-а доба) – геморагічний ГПМК	28	-0,11	0,582
IL-1 β (7-а доба) – ППРА	28	-0,26	0,175

5.2. Нейровегетативний взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушень гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії

У пацієнтів групи дослідження була проведена оцінка вегетативної реактивності організму за допомогою КІГ, абсолютні значення показників якої наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4.

Контрольні, емпіричні значення показників КІГ та їх аналіз за критерієм знаків

Показник	Контрольне значення	Емпіричні значення, Ме (50L-50U)		Критерій знаків (G; z; p)		
		1-а доба (n=34)	7-а доба (n=18)	контроль-1-а доба	контроль-7-а доба	1-7-а доба
Мо, с	0,74	0,61 (0,52-0,72)	0,72 (0,58-0,84)	23,5; 2,92; 0,004	38,9; 0,71; 0,48	47,1; 0; 1
АМо, %	43	48 (36-76)	33 (22-54)	55,9; 0,51; 0,607	33,3; 1,18; 0,239	29,4; 1,46; 0,146
ΔX , с	0,27	0,2 (0,08-0,46)	0,3 (0,16-0,52)	38,2; 1,2; 0,23	55,6; 0,24; 0,814	46,7; 0; 1
АМо/ ΔX , %с ⁻¹	159	219 (78,6-1000)	84,7 (43,8-270)	58,8; 0,86; 0,391	38,9; 0,71; 0,48	35,3; 0,97; 0,33
АМо/Мо, %с ⁻¹	58,1	87,2 (47,5-143)	60,9 (22,2-83,3)	67,6; 1,89; 0,06	55,6; 0,24; 0,813	41,2; 0,49; 0,628
ІН, ум.од.	174	203 (75-896)	85,6 (32,2-161)	52,9; 0,17; 0,864	22,2; 2,12; 0,034	41,2; 0,49; 0,628

Як свідчать дані табл. 5.4. у пацієнтів групи дослідження на 1-у добу спостереження відмічається статистично значиме зниження показника Мо відносно контрольних значень, що є свідченням пригнічення гуморального каналу вегетативної регуляції. На 7-у добу спостереження в групі дослідження відносно контрольних показників було наявне статистично значиме зниження ІН, що свідчить про зниження функціональної напруги вегетативної регуляції.

Решта показників не продемонструвала статистично значимої відмінності як між емпіричними та контрольними даними, так і в динаміці на 1-у і 7-у добу в групі дослідження.

У табл. 5.5 наведено кореляційні зв'язки між показниками КІГ і виразністю ГІН за оцінками шкал LIFE та WGAP на 1-у та 7-у добу спостереження.

Таблиця 5.5.

**Кореляційні зв'язки між показниками КІГ і виразністю ГІН
за оцінками шкал LIFE та WGAP на 1-у та 7-у добу спостереження (R; p)**

Аналіз зв'язку	Шкала LIFE		Шкала WGAP	
	1-а доба (n=34)	7-а доба (n=18)	1-а доба (n=34)	7-а доба (n=18)
Мо, с	-0,04; 0,81	-0,41; 0,092	-0,16; 0,355	-0,06; 0,792
АМо, %	0,26; 0,145	0,44; 0,065	0,4; 0,016	0,48; 0,044
ΔX , с	-0,11; 0,523	-0,44; 0,07	-0,11; 0,52	-0,79; <0,001
$АМо/\Delta X$, %с ⁻¹	0,2; 0,28	0,49; 0,037	0,27; 0,118	0,7; <0,001
$АМо/Мо$, %с ⁻¹	0,14; 0,43	0,56; 0,015	0,34; 0,05	0,48; 0,047
ІН, ум.од.	0,16; 0,363	0,6; 0,007	0,26; 0,14	0,74; <0,001

Дані табл. 5.5. демонструють значимість впливу на формування ГІН у пацієнтів із ГЦН симпатикотонічної регуляції, яка підвищує функціональну напругу вегетативної нервової системи та реалізується переважно через центральний канал вегетативної регуляції. Про це свідчать показники АМо/Мо, ІН, АМо/ Δ X. Значимість таких впливів зростає протягом 7 діб. Водночас активація на 7-у добу парасимпатичних впливів пов'язана зі зменшенням проявів ГІН, про що свідчить її зв'язок із показником Δ X. Зважаючи на зменшення функціонального навантаження за абсолютним показником ІН, у пацієнтів групи обстеження (табл. 5.4) імовірно наприкінці спостереження парасимпатичні впливи починають набувати позитивного значення в регресії ГІН.

Аналіз кореляційних зв'язків КІГ із клінічними даними та результатами лабораторних показників у групі дослідження на 1-у та 7-у добу спостереження не продемонстрував значимих кореляційних зв'язків із показниками ТС, ІБЗЖК, ІЛ-1 β і характером основного захворювання, проте було встановлено значимі статистичні зв'язки показників КІГ із показниками гомеостазу цинку, НСЕ, СОД, зокрема на 1-у добу спостереження між НСЕ та:

- АМо/ Δ X ($R=0,7$; $p=0,034$);
- АМо/Мо ($R=0,73$; $p=0,025$);
- ІН ($R=0,73$; $p=0,025$).

На 7-у добу спостереження значимими виявились зв'язки між:

- АМо та вмістом цинку крові ($R=-0,49$; $p=0,041$);
- АМо та активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$);
- АМо/Мо та активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$);
- АМо та вмістом НСЕ крові ($R=0,52$; $p=0,039$);
- Δ X і вмістом НСЕ крові ($R=-0,57$; $p=0,022$);
- АМо/ Δ X і вмістом НСЕ крові ($R=0,55$; $p=0,028$).

Ці дані свідчать про зв'язок активації симпатикотонії і активації каналу центральної вегетативної регуляції з тяжкістю органічного ураження мозку, і навпаки, про активацію парасимпатичних впливів за умови зменшення такого ураження. Показники симпатикотонії пов'язані зі зменшенням концентрації цинку

в крові, а також зі зниженням активності цинк-залежного ферменту СОД, що разом із вищенаведеними зв'язками між показниками вегетативної реактивності та виразністю ГІН є свідченням формування не лише вегетативних, але й метаболічних церебро-гастроінтестинальних взаємних впливів.

Висновки до розділу 5.

1. Вміст НСЕ крові в групі дослідження протягом усього періоду спостереження в 100% пацієнтів (32/32) є вищим за показники здорових осіб у 3,7 рази на 1-у добу ($p < 0,001$) і в 3,5 рази на 7-у добу ($p < 0,001$); прямо пов'язаний із наявністю ішемічного ($R = 0,36$; $p = 0,043$) чи геморагічного ($R = 0,37$; $p = 0,037$) ГПМК; зворотно пов'язаний із вмістом ТС ($R = -0,37$; $p = 0,036$) і наявністю ППРА ($R = -0,75$; $p < 0,001$) на 1-у добу; зворотно пов'язаний із наявністю ППРА на 7-у добу ($R = -0,44$; $p = 0,019$).

2. Вміст ІБЗЖК крові в групі дослідження протягом всього періоду спостереження в 100% пацієнтів (15/15) є вищим за показники здорових осіб у 7,1 рази на 1-у добу ($p < 0,001$) і в 7,43 раз ($p < 0,001$) на 7-у добу; має прямий зв'язок із вмістом НСЕ ($R = 0,56$; $p = 0,031$) та зворотний – із наявністю ППРА ($R = -0,56$; $p = 0,031$) на 1-у добу спостереження; а також зворотні зв'язки із вмістом цинку ($R = -0,73$; $p = 0,02$), ТС ($R = -0,57$; $p = 0,007$) крові та наявністю геморагічного ГПМК ($R = -0,62$; $p = 0,013$).

3. Концентрація ІЛ-1 β крові в групі дослідження підвищується до 7-ї доби спостереження в 100% пацієнтів (28/28) у 3,69 рази вище контрольних значень ($p < 0,001$); має прямі зв'язки на 1-у добу спостереження з активністю СОД ($R = 0,44$; $p = 0,011$), ішемічним ГПМК ($R = 0,57$; $p < 0,001$); зворотній зв'язок із вмістом ТС крові ($R = -0,45$; $p = 0,01$), який зберігається і на 7-у добу спостереження ($R = -0,63$; $p < 0,001$).

4. У пацієнтів із ГЦН за даними КІГ наявне пригнічення гуморального каналу вегетативної регуляції на 1-у добу спостереження в 77% випадків (24/34) за показником M_o в 1,2 рази меншим від контрольного значення ($p = 0,004$) та зменшення функціональної напруги ВНС на 7-у добу спостереження в 78% випадків (14/18) за показником ІН у 2,03 рази меншим від контрольного значення ($p = 0,034$).

5. У пацієнтів групи дослідження прогресування ГІН від початку спостереження пов'язане з активацією симпатикотонічної регуляції, яка реалізується через центральний регуляторний канал, про що свідчать кореляційні зв'язки між ГІН, АМо на 1-у добу ($R=0,5$; $p=0,016$), АМо/ ΔX ($R=0,7$; $p<0,001$), АМо/Мо ($R=0,56$; $p=0,015$), ІН ($R=0,74$; $p<0,001$), ΔX ($R=-0,79$; $p<0,001$) на 7-у добу спостереження, яка залежить від виразності органічного церебрального ураження, про що свідчать зв'язки між рівнем НСЕ, АМо/ ΔX ($R=0,7$; $p=0,034$), АМо/Мо ($R=0,73$; $p=0,025$), ІН ($R=0,73$; $p=0,025$). На 7-у добу спостереження в патогенезі ГІН починає відігравати роль формування метаболічного компоненту церебрально-гастроінтестинальної вісі, про що свідчать зв'язки між АМо та вмістом цинку крові ($R=-0,49$; $p=0,041$), АМо і активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$), АМо/Мо та активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$), АМо та вмістом НСЕ крові ($R=0,52$; $p=0,039$), ΔX і вмістом НСЕ крові ($R=-0,57$; $p=0,022$), АМо/ ΔX і вмістом НСЕ крові ($R=0,55$; $p=0,028$).

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Рева М. О. Гастроінтестинальна недостатність у критичних хворих з церебральною патологією. *Острые и неотложные состояния в практике врача: матеріали шостого Британсько-Українського симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»*, м. Київ, 24–25 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 49.

2. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Терів К. О. Проблеми в діагностиці гастроінтестинальної недостатності в пацієнтів у критичних станах. *Медицина неотложных состояний: материалы VII Национального конгресса Ассоциации анестезиологов Украины*, г. Днепр, 21–24 сентября 2016 г. Днепр, 2016. № 4(75). С. 230–231.

3. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної*

стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127.

4. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Вегетативні механізми формування гастро-інтестинальних порушень у хворих з ішемічним інсультом, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» IV Галицькі анестезіологічні читання, м. Тернопіль, 15–16 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. № 1(82). С. 102–103.

5. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Кишково-мозкова вісь при гострій церебральній недостатності: акцент на метаболізмі цинку. *Медицина невідкладних станів*: тези одинадцятого Британсько-українського симпозіуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ», м. Київ, 17–20 квітня 2019 р. Київ, 2019. № 2(97). С. 257–258.

6. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Метаболічні ланки інтеркурентності при гострій церебральній недостатності. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 19–21 вересня 2019 р. Київ. 2019. № 3(88). С. 96.

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ, СПРЯМОВАНИХ НА КОРЕКЦІЮ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН, ВИКЛИКАНИХ ПОРУШЕННЯМИ ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

На даному етапі 94 пацієнти групи досліджень були розподілені на 2 групи: до основної групи було віднесено пацієнтів, яким до плану ІТ додатково було призначено донатори цинку й сульфгідрильних груп ($n=47$), до групи порівняння увійшли пацієнти, яким призначили стандартну тактику ІТ ($n=47$).

Призначення донаторів цинку та сульфгідрильних груп ґрунтувалося на результатах досліджень, наведених у розділах 3–5. На 7-у добу спостереження та в динаміці оцінювалися показники клініко-метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку, маркери уражень з боку нервової і гастроінтестинальної систем, аналіз функціонування ВНС.

Аналізувалися міжгрупові відмінності отриманих результатів, відмінності по групах відносно контрольних показників у здорових осіб і наявність зв'язку між тактикою ІТ і результатами дослідження. Клінічні, лабораторні та інструментальні методики, використані на цьому етапі дослідження, відповідали таким, що наведені в розділах 2–5.

Крім того, на основі отриманих наприкінці спостереження даних, була побудована прогностична модель виявлення ризику розвитку недостатності цинку та ефективності його корекції.

6.1. Характеристика клінічних проявів порушення гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення частоти клінічних проявів дефіциту цинку в групах дослідження представлені на рис. 6.1.

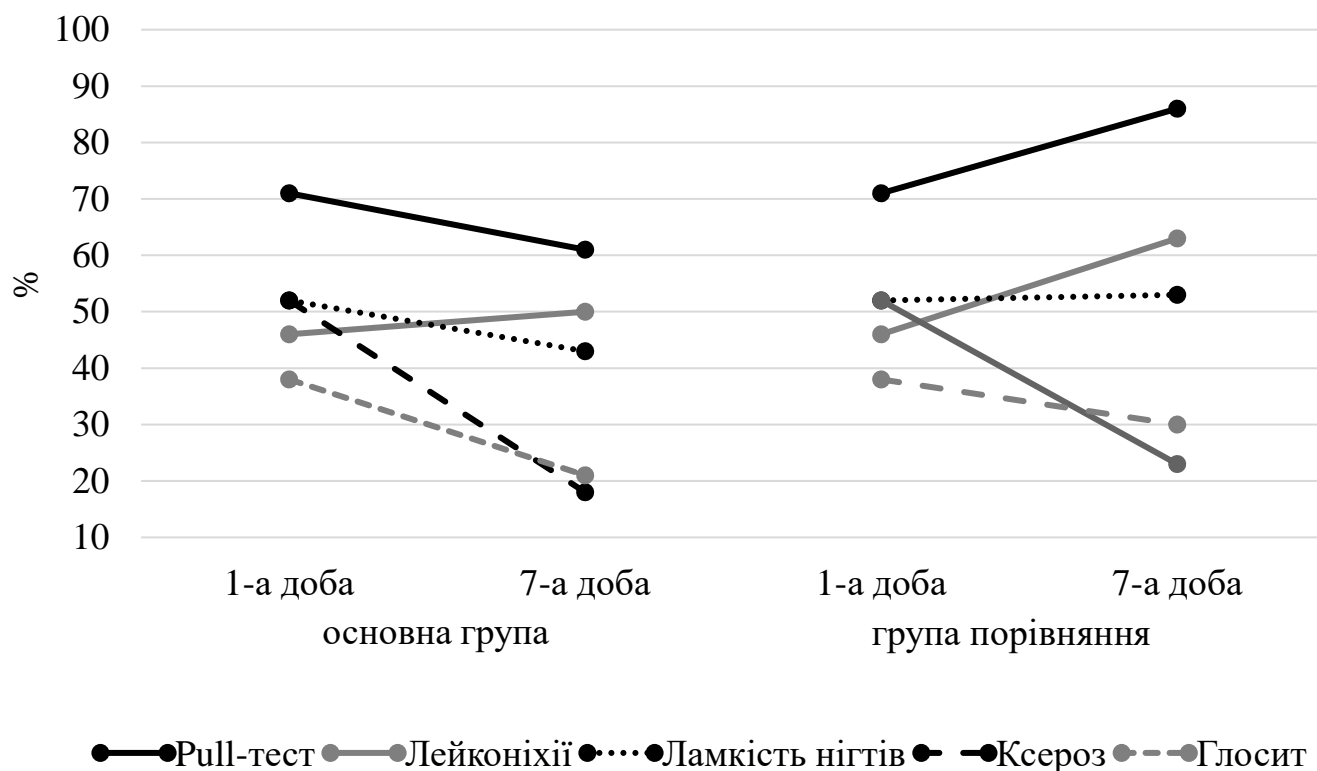


Рис. 6.1 Контрольне та емпіричні (на 1-у й 7-у добу спостереження) значення частоти клінічних проявів дефіциту цинку в групах дослідження

Як демонструє рис. 6.1. частота клінічних проявів дефіциту цинку на 7-у добу спостереження в основній групі була нижчою відносно групи порівняння за всіма симптомами.

В основній групі провідну позицію посів позитивний Pull-тест, частота якого складала 61% (17/28) проти 86% (23/30) у групі порівняння. Такі зміни не були статистично значимими ($\chi^2=1,72$; $p=0,189$). Середні абсолютні значення також не мали значимої різниці в групах дослідження: в основній групі значення Pull-тесту становило 7 (5; 9) шт, а в групі порівняння – 8 (7; 10) шт ($U=327$; $z=1,43$; $p=0,15$). Проте, динаміка цих показників в основній групі продемонструвала чітку тенденцію до зменшення ($G=8$; $z=4$; $p<0,001$), чого не відбулося в групі порівняння ($G=62$; $z=1,14$; $p=0,256$). Також в основній групі середні абсолютні значення Pull-тесту наближалися до контрольного показника ($G=68$; $z=1,6$; $p=0,11$), чого не відбулось у групі порівняння ($G=85,2$; $z=3,46$; $p<0,001$).

Решта клінічних проявів дефіциту цинку в основній групі, хоча і зустрічалася з меншою частотою, не мала статистично значимої різниці по відношенню до групи порівняння: частота реєстрації лейконіхій становила 50% (14/28) проти 63% (11/30) ($\chi^2=1,05$; $p=0,306$), ламкості нігтів – 43% (12/28) проти 53% (16/30) ($\chi^2=0,64$; $p=0,425$), глоситу – 21% (6/28) проти 30% (10/30) ($\chi^2=1,03$; $p=0,311$), ксерозу – 18% (5/28) проти 23% (7/30) ($\chi^2=0,26$; $p=0,607$).

Отже, значимих відмінностей до зменшення клінічних проявів дефіциту цинку під впливом оптимізованої тактики ІТ виявлено не було, за винятком позитивної клінічної динаміки за результатами аналізу середніх абсолютних значень Pull-тесту.

6.2. Характеристика метаболічних проявів порушення гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту цинку крові в групах дослідження представлені на рис. 6.2. Як демонструє рис. 6.2. вміст цинку крові на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=33$) склав 12,4 (11,2; 15) мкмоль/л проти 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л у групі порівняння ($n=30$) ($U=334$; $z=2,22$; $p=0,027$).

Водночас в основній групі у 46% (15/33) концентрація цинку крові перевищила нижню межу фізіологічного значення, тоді як у групі порівняння таких випадків було лише 20% (6/30) ($\chi^2=4,58$; $p=0,032$). Був встановлений прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ і рівнем цинку крові наприкінці спостереження ($R=0,28$; $p=0,025$). Динаміка вмісту цинку крові в основній групі склала 3,45 (2,29; 4,59) мкмоль/л, що було достовірно більшим, ніж у групі порівняння, де цей показник становив 2,48 (0,88; 3,17) мкмоль/л ($U=293$; $z=2,77$; $p=0,006$).

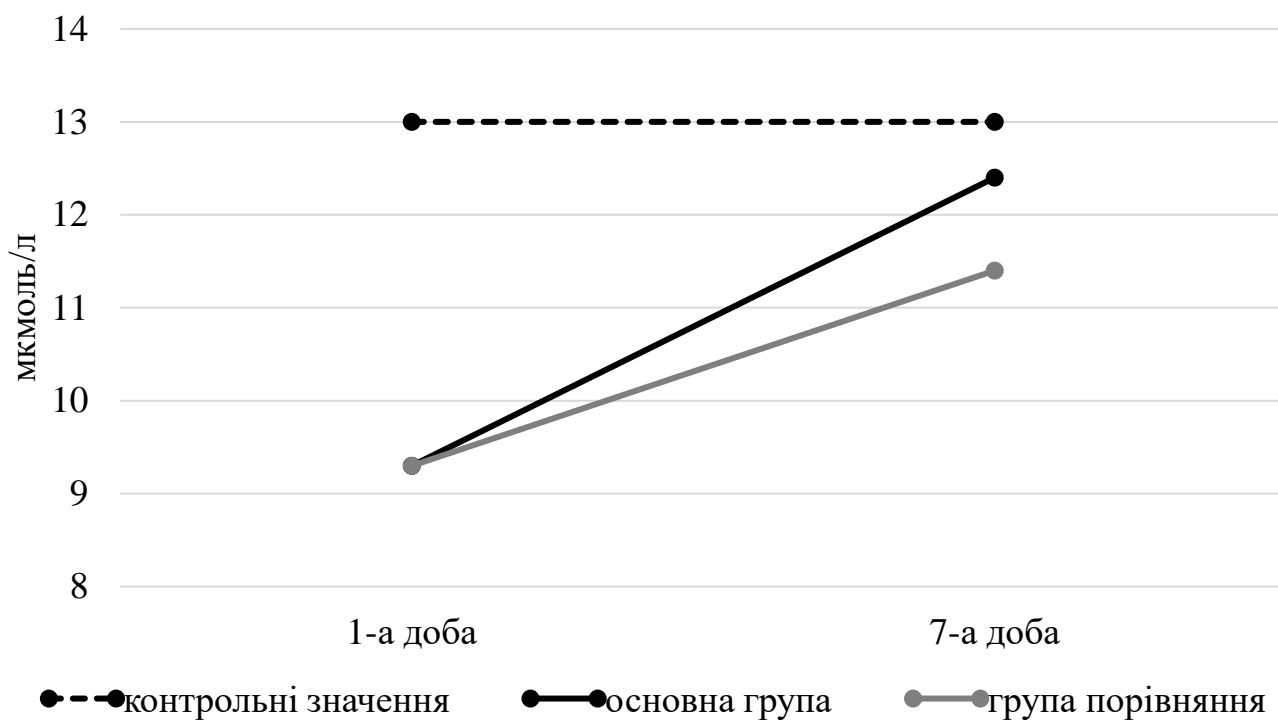


Рис. 6.2. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту цинку крові в групах дослідження

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення активності СОД крові в групах дослідження представлені на рис. 6.3.

Як демонструє рис 6.3. активність СОД крові на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=29$) склала 0,04 (0,03; 0,05) Од/мл проти 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл у групі порівняння ($n=28$) ($U=257$; $z=2,37$; $p=0,018$). Лише в 3% пацієнтів (1/29) в основній групі та у 4% пацієнтів (1/28) у групі порівняння активність СОД досягла фізіологічного рівня ($\chi^2 < 0,01$; $p=0,98$). Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та активністю СОД крові наприкінці спостереження ($R=0,32$; $p=0,016$). Але ні в основній групі, ні в групі порівняння активність СОД крові не досягла статистично значимого відновлення по відношенню до контрольних показників ($G=3,45$; $z=4,83$; $p<0,001$ та $G=3,57$; $z=4,72$; $p<0,001$ відповідно).

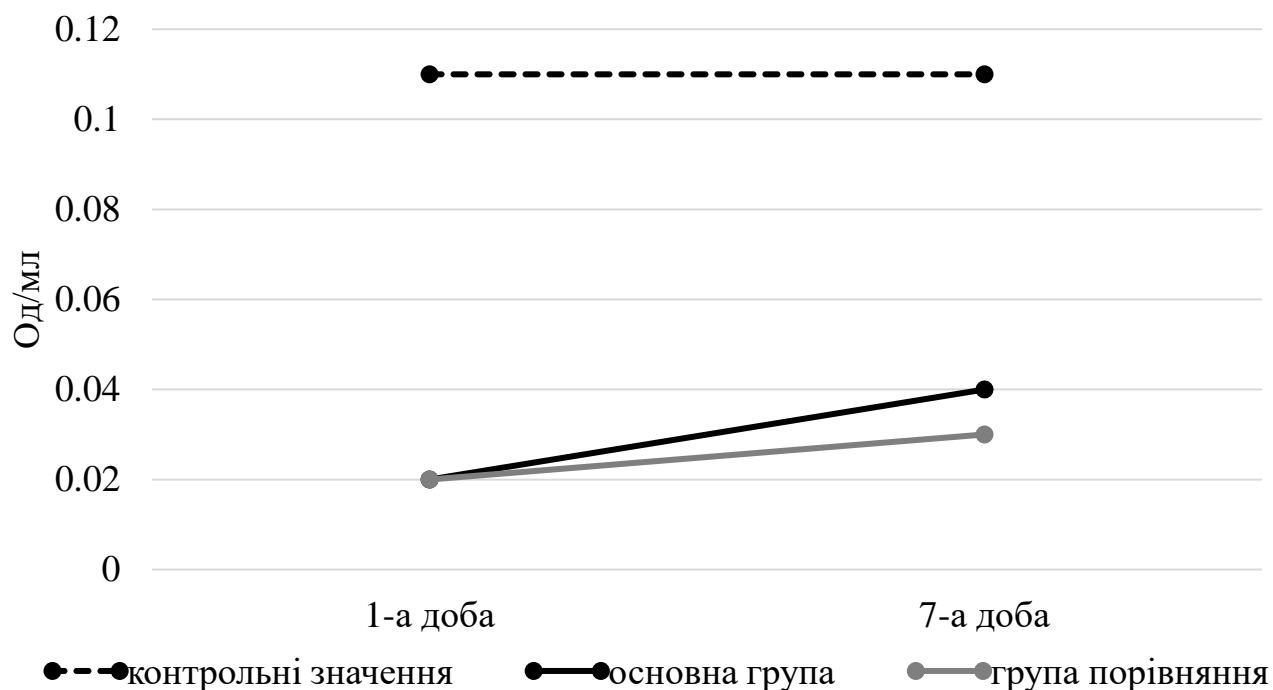


Рис. 6.3. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення активності СОД крові в групах дослідження.

Контрольне та емпіричні (на 1-у й 7-у добу спостереження) значення вмісту ТС крові в групах дослідження представлені на рис. 6.4.

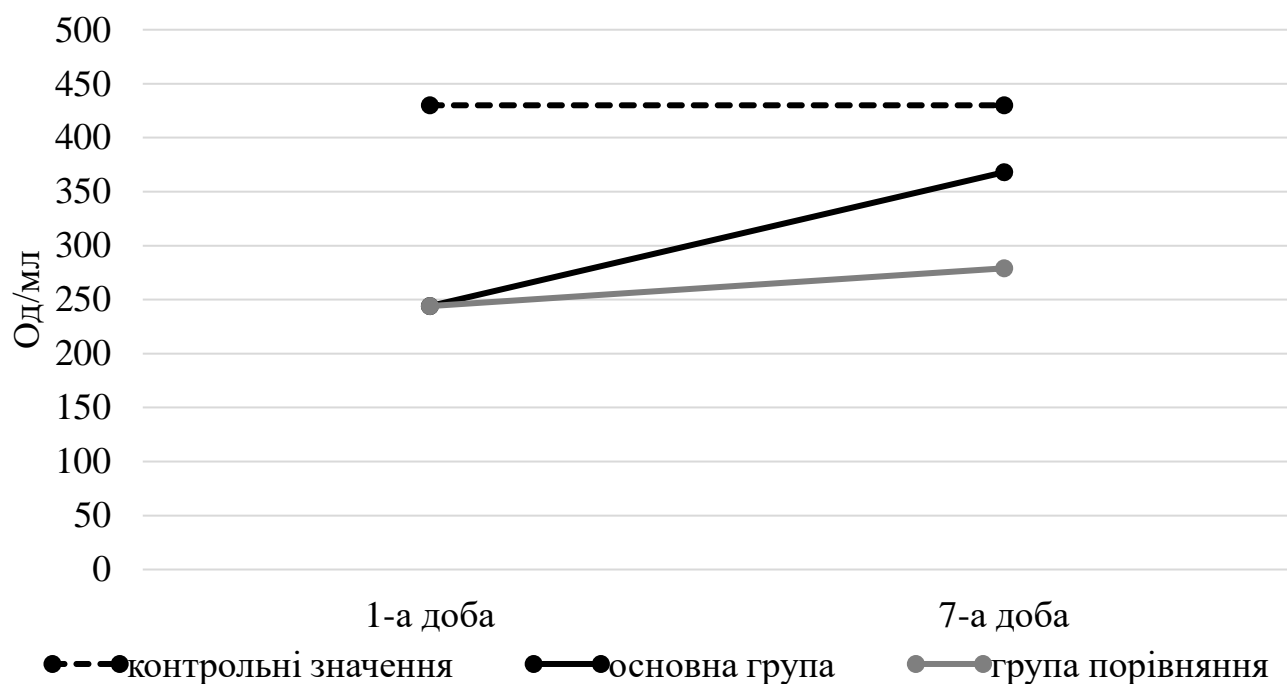


Рис. 6.4. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту ТС крові в групах дослідження.

Як демонструє рис. 6.4. вміст ТС крові на 7-у добу спостереження в основній групі (n=29) склав 368 (275; 456) мкмоль/л проти 279 (206; 350) мкмоль/л у групі порівняння (n=28) ($U=226$; $z=2,87$; $p=0,004$). У 31% пацієнтів (9/29) в основній групі та лише у 7% пацієнтів (2/28) групи порівняння вміст ТС досяг фізіологічного рівня ($\chi^2=5,22$; $p=0,022$). Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ТС крові наприкінці спостереження ($R=0,39$; $p=0,003$). В основній групі вміст ТС на 7-у добу спостереження досяг статистично значимого рівня контрольного показника ($G=31$; $z=1,86$; $p=0,063$), водночас як у групі порівняння цей показник залишався статистично відмінним від контрольного показника ($G=7,14$; $z=4,35$; $p<0,001$).

Отже, оптимізована тактика ІТ на відміну від традиційної дозволила відновити рівень цинку і ТС крові та сприяла значимому збільшенню активності СОД крові, хоча цей показник не досяг фізіологічних значень у жодній із груп дослідження.

6.3. Характеристика маркерів системних уражень з боку нервової, гастроінтестинальної систем у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту НСЕ крові в групах дослідження представлені на рис. 6.5.

Як демонструє рис. 6.5. вміст НСЕ крові на 7-у добу спостереження в основній групі (n=29) склав 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л проти 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л у групі порівняння (n=28) ($U=89$; $z=-4,6$; $p<0,001$). Слід зазначити, що рівень НСЕ не досяг фізіологічного рівня у жодного пацієнта і, відповідно, не досяг статистично значимого рівня контрольного показника ні в основній групі ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$), ні в групі порівняння ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$).

Проте було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом НСЕ крові наприкінці спостереження ($R=-0,29$; $p=0,029$).

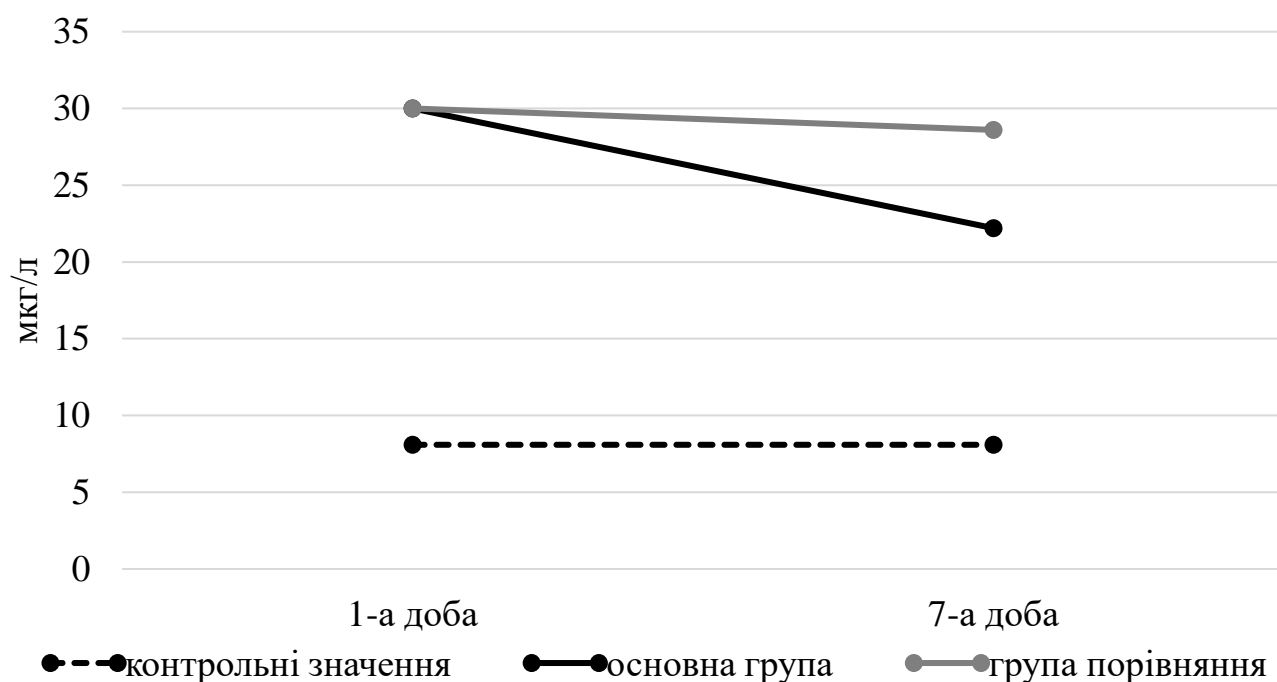


Рис. 6.5. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту НСЕ крові в групах дослідження

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту ІБЗЖК крові в групах дослідження представлено на рис. 6.6.

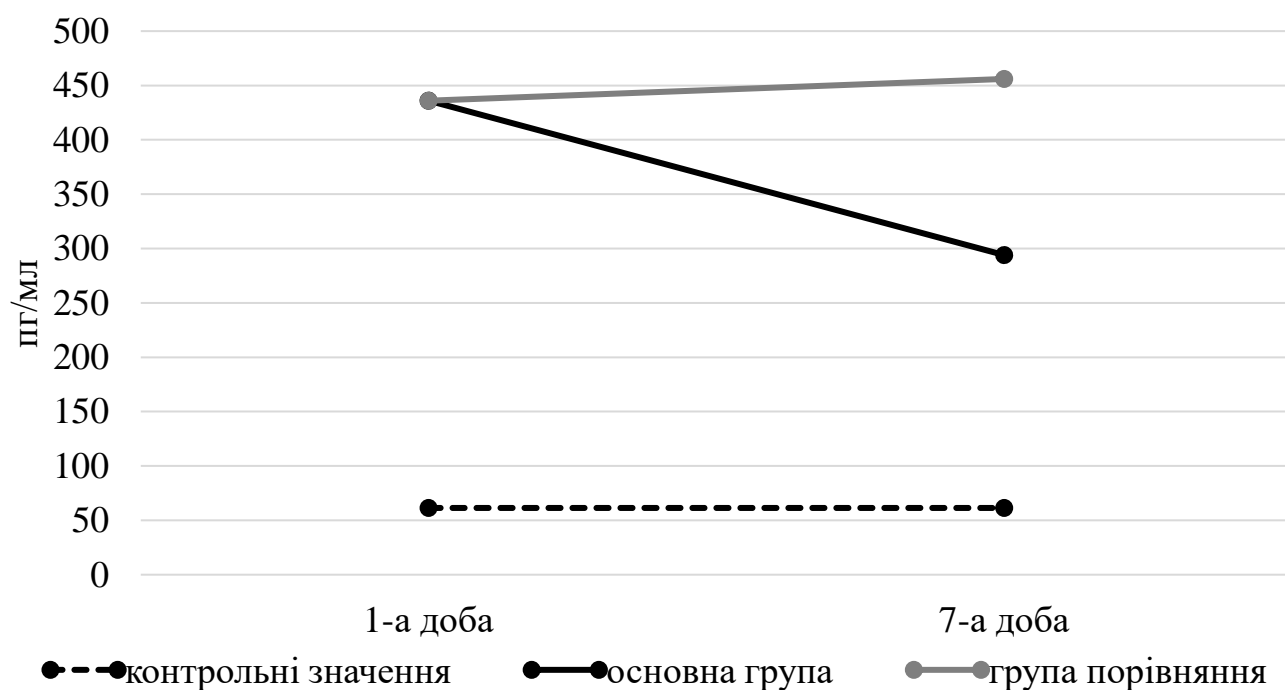


Рис. 6.6. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту ІБЗЖК крові в групах дослідження.

Як демонструє рис. 6.6. вміст ІБЗЖК крові на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=15$) склав 294 (234; 342) пг/мл проти 456 (352; 598) пг/мл у групі порівняння ($n=15$) ($U=22,5$; $z=3,04$; $p=0,002$). Слід зазначити, що рівень ІБЗЖК не досяг фізіологічного рівня у жодного пацієнта і, відповідно, не досяг статистично значимого рівня контрольного показника ні в основній групі ($G=100$; $z=3,61$; $p<0,001$), ні в групі порівняння ($G=100$; $z=3,61$; $p<0,001$). Проте було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ІБЗЖК крові наприкінці спостереження ($R=-0,68$; $p<0,001$).

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту ІЛ-1 β крові в групах дослідження представлені на рис. 6.7.

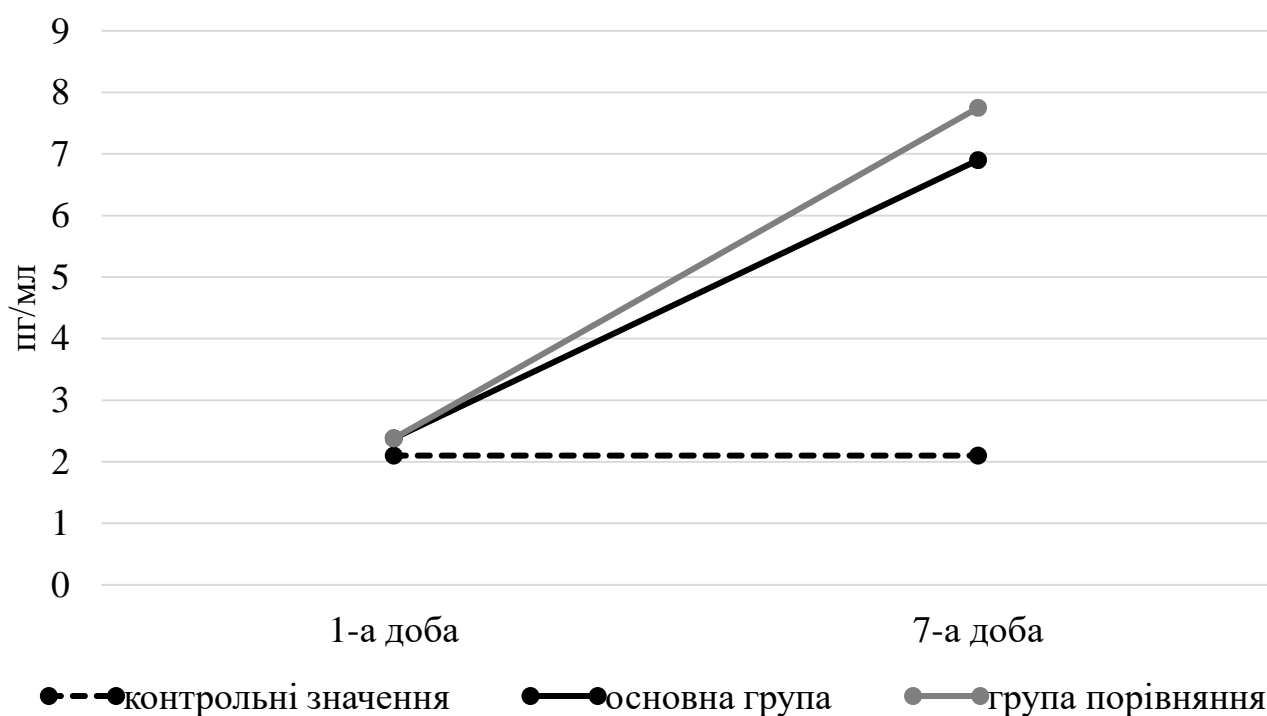


Рис. 6.7. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення вмісту ІЛ-1 β крові в групах дослідження.

Як демонструє рис. 6.7. вміст ІЛ-1 β крові на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=29$) склав 6,9 (5,47; 8,29) пг/мл проти 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл у групі порівняння ($n=28$) ($U=233$; $z=2,15$; $p=0,031$). Слід зазначити, що рівень ІЛ-1 β не досяг фізіологічного рівня у жодного пацієнта і, відповідно, не досяг статистично значимого рівня контрольного показника ні в основній групі ($G=100$;

$z=5,1$; $p<0,001$), ні в групі порівняння ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$). Не було встановлено й значимого кореляційного зв'язку між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом НСЕ крові наприкінці спостереження ($R=-0,13$; $p=0,339$). Однак встановили значимі зв'язки редукції динаміки ІЛ-1 β зі збільшенням вмісту ТС ($R=0,52$; $p=0,006$), їхньою позитивною динамікою ($R=0,49$; $p=0,012$) і зменшенням вмісту ІБЗЖК ($R=0,54$; $p=0,038$).

Отже, за умови призначення оптимізованої тактики ІТ в крові обстежених пацієнтів зменшується вміст НСЕ, ІБЗЖК, ІЛ-1 β , хоча жодний із цих показників не досягає нормалізації незалежно від обраної тактики ІТ. Зміни рівня НСЕ та ІБЗЖК крові безпосередньо пов'язані з призначенням оптимізованої тактики ІТ. Зміни концентрації ІЛ-1 β у крові не мають безпосереднього зв'язку з обраною тактикою ІТ, але їхня динаміка корелює з концентрацією і динамікою ТС та ІБЗЖК, які, як показано вище, мають значиму залежність від обрання оптимізованої тактики ІТ.

6.4. Характеристика нейровегетативної регуляції у хворих із гострою церебральною недостатністю залежно від тактики інтенсивної терапії

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення M_o та ΔX у групах дослідження представлені на рис. 6.8.

Як демонструє рис. 6.8. показник M_o на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав 0,69 (0,36; 0,84) с проти 0,72 (0,58; 0,84) с у групі порівняння ($n=18$) ($U=46,5$; $z=0,47$; $p=0,64$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=50$; $z=-0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=38,9$; $z=0,71$; $p=0,48$). Показник ΔX на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав 0,18 (0,04; 0,46) с проти 0,28 (0,16; 0,52) с у групі порівняння ($n=18$) ($U=36,5$; $z=1,13$; $p=0,257$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=33,3$; $z=0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=55,6$; $z=0,24$; $p=0,814$). Не було встановлено і значимого кореляційного зв'язку між оптимізованою тактикою ІТ та показниками M_o ($R=-0,1$; $p=0,626$) і ΔX ($R=-0,24$; $p=0,251$).

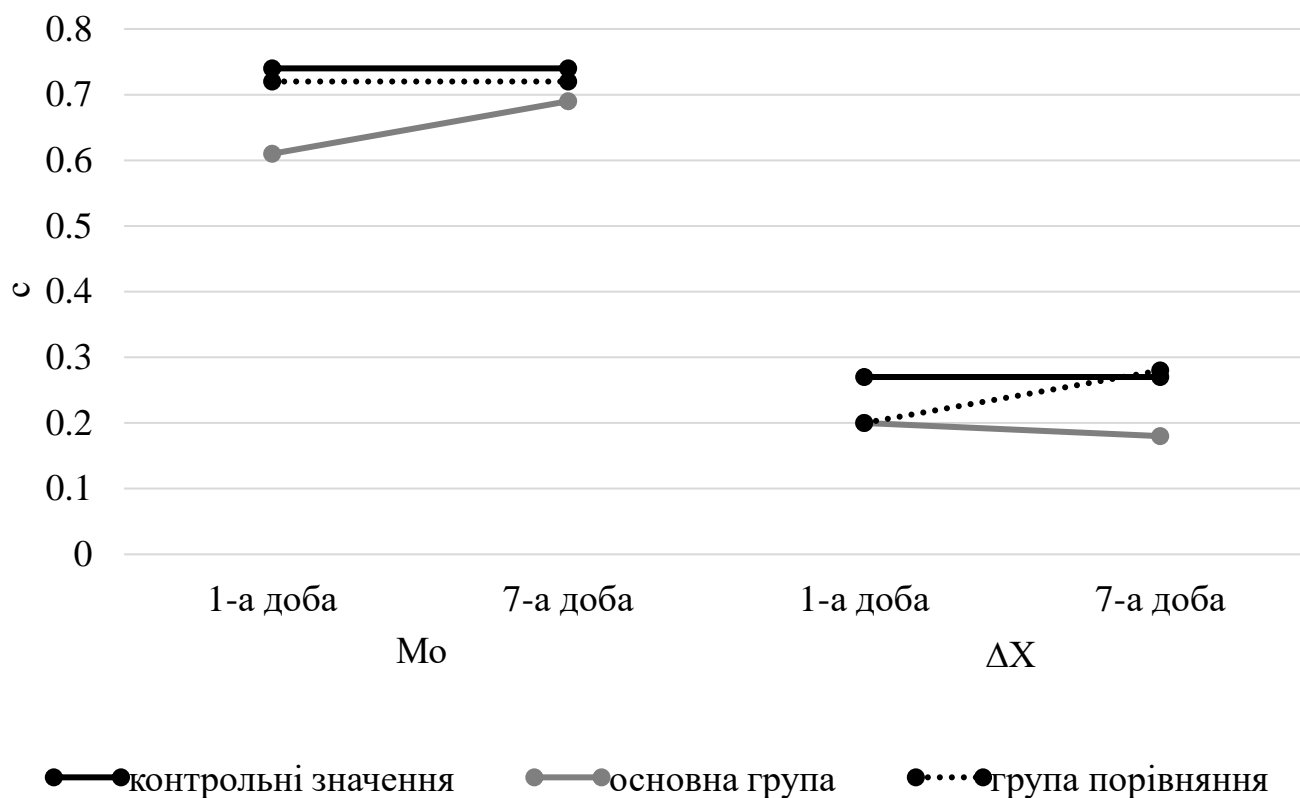


Рис. 6.8. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення Mo й ΔX у групах дослідження.

Контрольне та емпіричні (на 1-у й 7-у добу спостереження) значення AMo/Mo та $AMo/\Delta X$ у групах дослідження представлені на рис. 6.9.

Як демонструє рис. 6.9. показник AMo/Mo на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав $59,1 (27,8; 85,7) \%c^{-1}$ проти $60,9 (22,2; 83,3) \%c^{-1}$ у групі порівняння ($n=18$) ($U=53$; $z=-0,03$; $p=0,973$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=50$; $z=-0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=55,5$; $z=0,24$; $p=0,813$). Показник $AMo/\Delta X$ на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав $294 (21,7; 1200) \%c^{-1}$ проти $84,7 (43,8; 270) \%c^{-1}$ у групі порівняння ($n=18$) ($U=46$; $z=-0,5$; $p=0,617$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=66,7$; $z=0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=38,9$; $z=0,71$; $p=0,48$).

Не було встановлено і значимого кореляційного зв'язку між оптимізованою тактикою ІТ та показниками АМо/МО ($R=0,01$; $p=0,949$) і АМо/ ΔX ($R=0,11$; $p=0,605$).

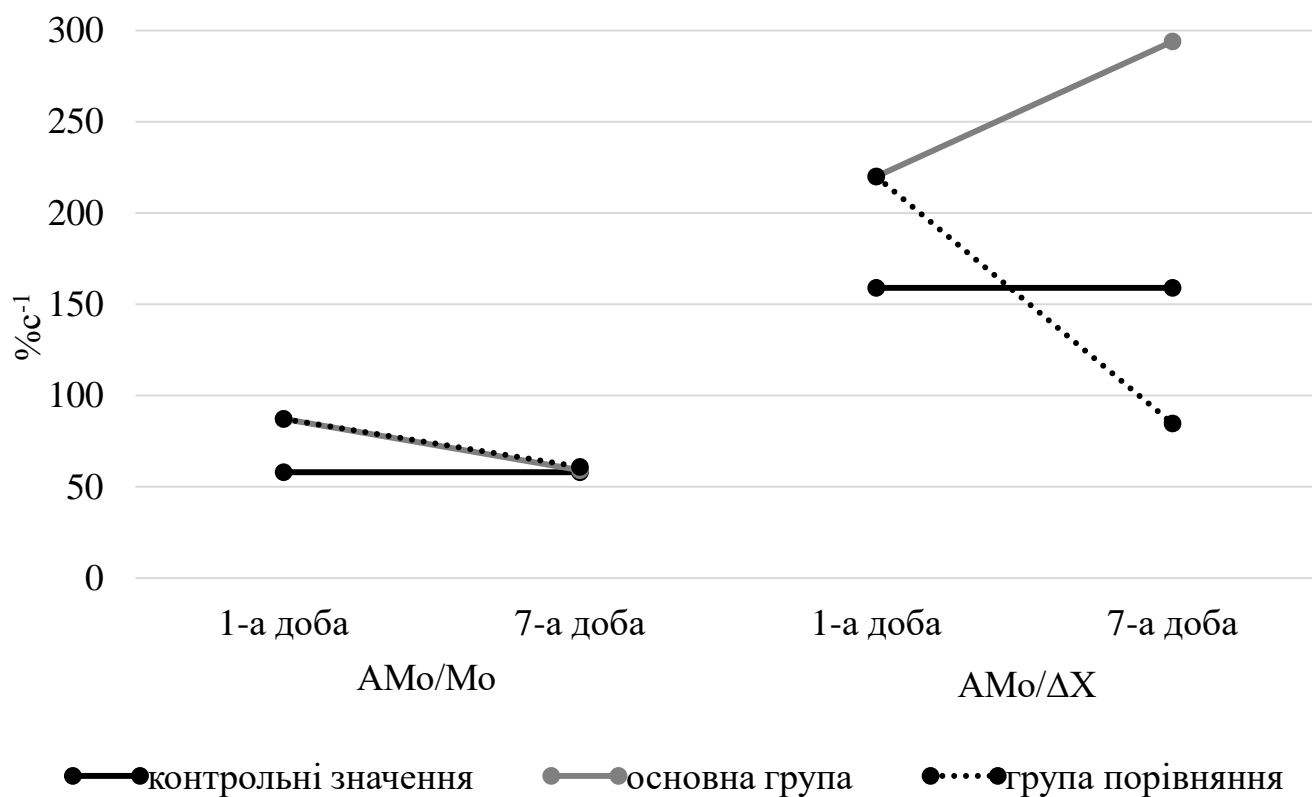


Рис. 6.9. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення АМо/МО і АМо/ ΔX у групах дослідження.

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення АМо в групах дослідження представлені на рис. 6.10.

Як демонструє рис. 6.10. показник АМо на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав 49 (10; 54)% проти 33 (22; 54)% у групі порівняння ($n=18$) ($U=51,5$; $z=-0,13$; $p=0,893$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=66,7$; $z=0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=55,9$; $z=0,51$; $p=0,607$). Не було встановлено й значимого кореляційного зв'язку між оптимізованою тактикою ІТ та показниками АМо ($R=0,03$; $p=0,872$).

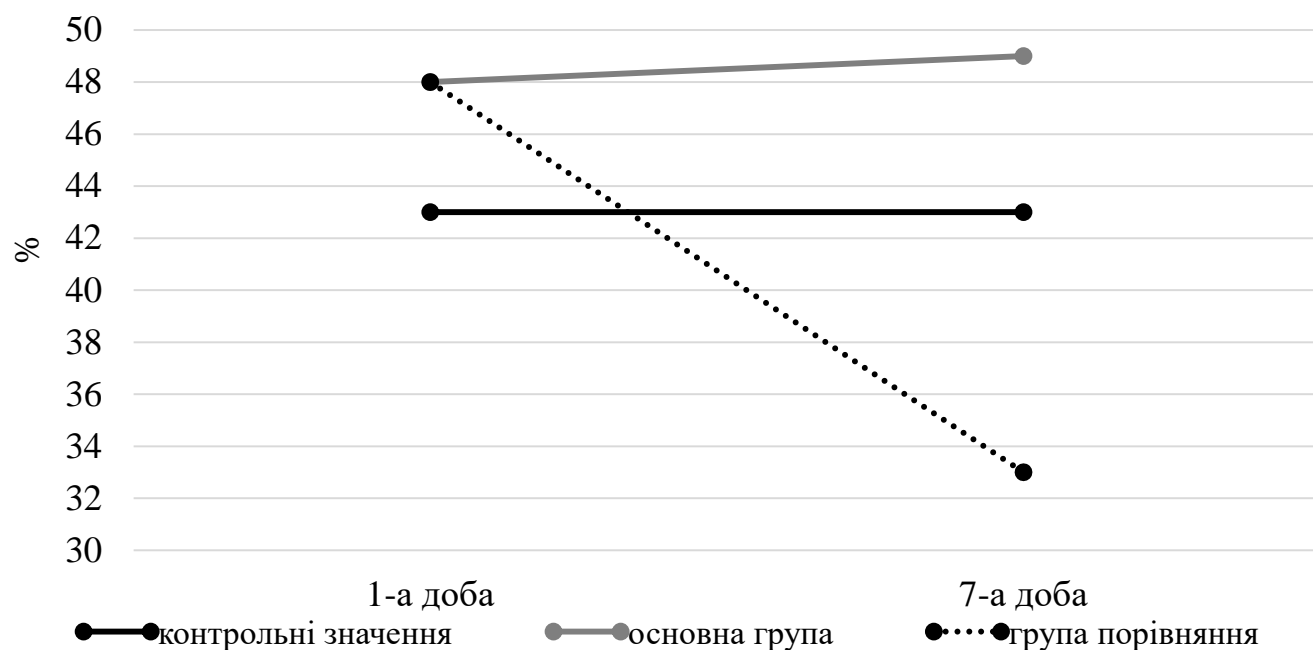


Рис. 6.10. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення АМо в групах дослідження.

Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення ІН у групах дослідження представлені на рис 6.11.

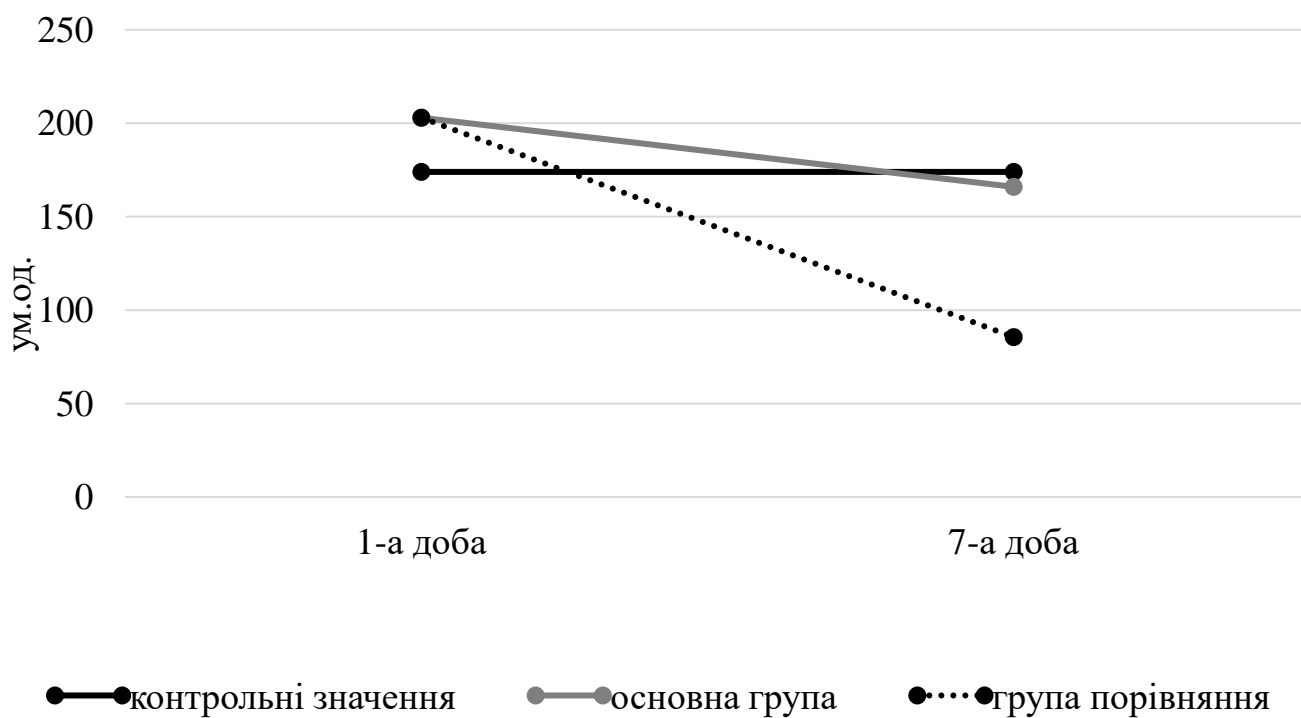


Рис. 6.11. Контрольне та емпіричні (на 1-у та 7-у добу спостереження) значення ІН у групах дослідження.

Як демонструє рис. 6.11. показник ІН на 7-у добу спостереження в основній групі ($n=6$) склав 166 (28,9; 1071) ум.од. проти 85,6 (32,2; 160)% у групі порівняння ($n=18$) ($U=46,5$; $z=0,47$; $p=0,64$) і не мав статистичної відмінності від контрольного значення ні в основній групі ($G=50$; $z=-0,41$; $p=0,683$), ні в групі порівняння ($G=22,2$; $z=2,12$; $p=0,034$). Не було встановлено й значимого кореляційного зв'язку між оптимізованою тактикою ІТ й показниками ІН ($R=0,17$; $p=0,436$).

Отже, оптимізована тактика ІТ не мала значимого впливу на стан вегетативної реактивності у пацієнтів із ГЦН.

Висновки до розділу 6.

За умов застосування оптимізованої тактики ІТ відносно традиційної лікувальної тактики у пацієнтів із ГЦН:

1. Відзначено позитивну клінічну динаміку за показником Pull-тесту ($p<0,001$) з наближенням його абсолютних значень до контрольного показника ($p=0,11$).
2. Збільшився вміст цинку крові в 1,09 рази ($p=0,027$), що також підтверджується прямим кореляційним зв'язком між оптимізованою тактикою ІТ та рівнем цинку крові ($R=0,28$; $p=0,025$); відзначено більший в 1,39 рази темп збільшення вмісту цинку крові ($p=0,006$).
3. Підвищилась активність СОД крові в 1,33 рази ($p=0,018$), що підтверджується прямим кореляційним зв'язком між оптимізованою тактикою ІТ та активністю СОД крові ($R=0,32$; $p=0,016$).
4. Збільшився вміст ТС крові в 1,32 рази ($p=0,004$), що підтверджується прямим кореляційним зв'язком між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ТС крові наприкінці спостереження ($R=0,39$; $p=0,003$) з відновленням фізіологічного рівня цього показника у 31% пацієнтів ($p=0,022$) і досягненням статистично значимого рівня до рівня контрольного показника ($p=0,063$).
5. Зменшився вміст НСЕ крові в 1,29 рази ($p<0,001$), що підтверджується зворотним кореляційним зв'язком між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом НСЕ крові наприкінці спостереження ($R=-0,29$; $p=0,029$).

6. Знизився вміст ІБЗЖК крові в 1,55 рази ($p=0,002$), що підтверджується зворотним кореляційним зв'язком між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ІБЗЖК крові наприкінці спостереження ($R=-0,68$; $p<0,001$).
7. Зменшився вміст ІЛ-1 β крові в 1,12 рази ($p=0,031$), і встановлено значимі зв'язки редукції динаміки цього показника зі збільшенням вмісту ТС ($R=0,52$; $p=0,006$), їх позитивною динамікою ($R=0,49$; $p=0,012$) і зменшенням вмісту ІБЗЖК ($R=0,54$; $p=0,038$).
8. Не отримано статистично значимих даних щодо її впливу на стан вегетативної реактивності.

Матеріали даного розділу оприлюднено в таких наукових працях:

1. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86.
2. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50–55.
3. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141–146.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЦИНКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

7.1. Оцінка ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю

Результати досліджень, наведених у розділі 6, свідчать про патогенетично обґрунтований позитивний вплив додаткового включення препаратів цинку та ацетилцистеїну в програму ІТ пацієнтів, які потребують лікування в умовах ВАІТ і мають прояви ГЦН на фоні дефіциту цинку.

Було припущено, що ефективність такого впливу відобразиться на клінічних показниках перебігу та фіналу захворювання. Для оцінки клінічної ефективності оптимізованої тактики ІТ в групах дослідження, сформованих залежно від застосованої тактики ІТ за принципом, наведеним у попередніх розділах, було досліджено показники динаміки виразності ознак ГІН за шкалами LIFE та WGAP, ССЗВ, тяжкості стану за шкалою SAPS, тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, глибини порушення свідомості за шкалами Глазго та FOUR, тривалості перебування на ліжку ІТ, виживаємості.

Як демонструють дані табл. 7.1. абсолютні середні показники клінічної ефективності лікування хоча й були дещо кращими в основній групі, але статистично не різнилися відносно групи порівняння, за винятком значимої динаміки зменшення оцінки тяжкості стану за шкалою NIHSS, яка була більш виразна в основній групі. Проте, аналіз відносних показників виявив дещо інші тенденції.

Зокрема, в основній групі більш часто спостерігалася динаміка зменшення виразності проявів ГІН (рис. 7.1).

Таблиця 7.1.

Описові та порівняльні характеристики абсолютних середніх показників клінічної ефективності лікування в групах дослідження

Показник	Основна група			Група порівняння	U	Z	p
	n	M (50L; 50U)	n	M (50L; 50U)			
Тривалість загальної госпіталізації, доба	47	9 (5; 15)	47	10 (5; 21)	1018	0,65	0,515
Тривалість перебування у ВАІТ, доба	47	7 (4; 10)	47	7 (4; 9)	1087	0,12	0,9
Шкала LIFE (7-а доба), бали	28	0 (0; 2)	30	1 (0; 4)	329	1,4	0,159
Шкала LIFE (динаміка на 7-у добу), бали	28	-1 (-2; 0)	30	0 (-1; 2)	324	1,49	0,137
Шкала WGAP (7-а доба), бали	28	0 (0; 1,5)	30	1 (0; 1)	354	1,02	0,308
Шкала WGAP (динаміка на 7-у добу), бали	28	-1 (-2; -0,5)	30	-1 (-1; 0)	324	1,49	0,137
Шкала SAPS (7-а доба), бали	29	7 (3; 10)	30	8 (4; 12)	382	0,8	0,426
Шкала SAPS (динаміка на 7-у добу), бали	29	-2 (-3; 1)	30	-1,5 (3; 2)	396	0,58	0,559
Шкала Глазго (7-а доба), бали	29	1,5 (0; 3)	30	10 (7; 14)	397	-0,56	0,575
Шкала Глазго (динаміка на 7-у добу), бали	28	9 (5; 15)	30	0,5(-2; 1)	316	-1,61	0,107
Шкала FOUR (7-а доба), бали	29	13 (8; 15)	30	11 (8; 15)	390	-0,67	0,505
Шкала FOUR (динаміка на 7-у добу), бали	28	2 (0; 3)	30	1 (-2; 2)	328	-1,42	0,155
Шкала NIHSS (7-а доба), бали	22	21 (16; 27)	24	26 (17,5; 28)	218	1	0,317
Шкала NIHSS (динаміка на 7-у добу), бали	22	-4 (-5; 1)	24	0,5 (-2,5; 1,5)	163	2,21	0,027

Як свідчать дані рис.7.1 в основній групі динаміку зменшення виразності проявів ГІН за шкалою LIFE було відмічено в 64% випадків (18/28), тоді як у групі порівняння цей показник склав 30% (9/30) ($\chi^2=6,84$; $p=0,009$). Шанси отримати зниження оцінки ГІН за шкалою LIFE були значимо вищими в пацієнтів основної групи (OR=4,2 (95%CI [1,4; 12,6])).

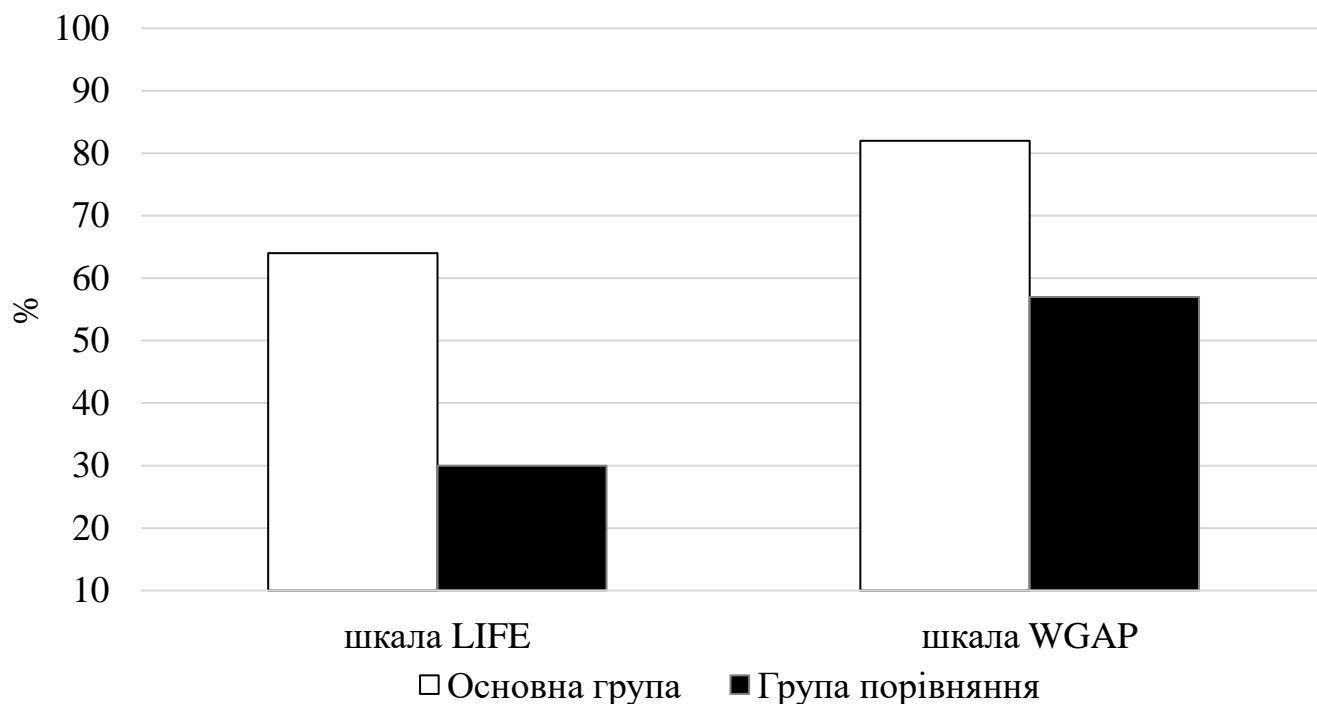


Рис. 7.1. Динаміка зменшення виразності проявів ГІН у групах дослідження.

Така ж динаміка зменшення виразності проявів ГІН за шкалою WGAP була відмічена у 82% випадків (23/28), у той час як у групі порівняння цей показник склав 57% (17/30) ($\chi^2=4,39$; $p=0,035$). Шанси отримати зниження оцінки ГІН за шкалою WGAP також були значимо вищими у пацієнтів основної групи (OR=3,52 (95%CI [1,05; 11,8])).

Під впливом оптимізованої тактики ІТ значимо виразною була динаміка зменшення тяжкості стану пацієнтів (рис. 7.2).

Рис. 7.2. демонструє, що в основній групі оцінка за шкалою SAPS зменшилася в 76% випадків (22/29), у той час, як у групі порівняння – у 50% випадків (15/30) ($\chi^2=4,22$; $p=0,045$). Шанси досягнути зменшення тяжкості стану були значимо

вищими у пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ (OR=3,43 (95%CI [1,03; 9,55]).

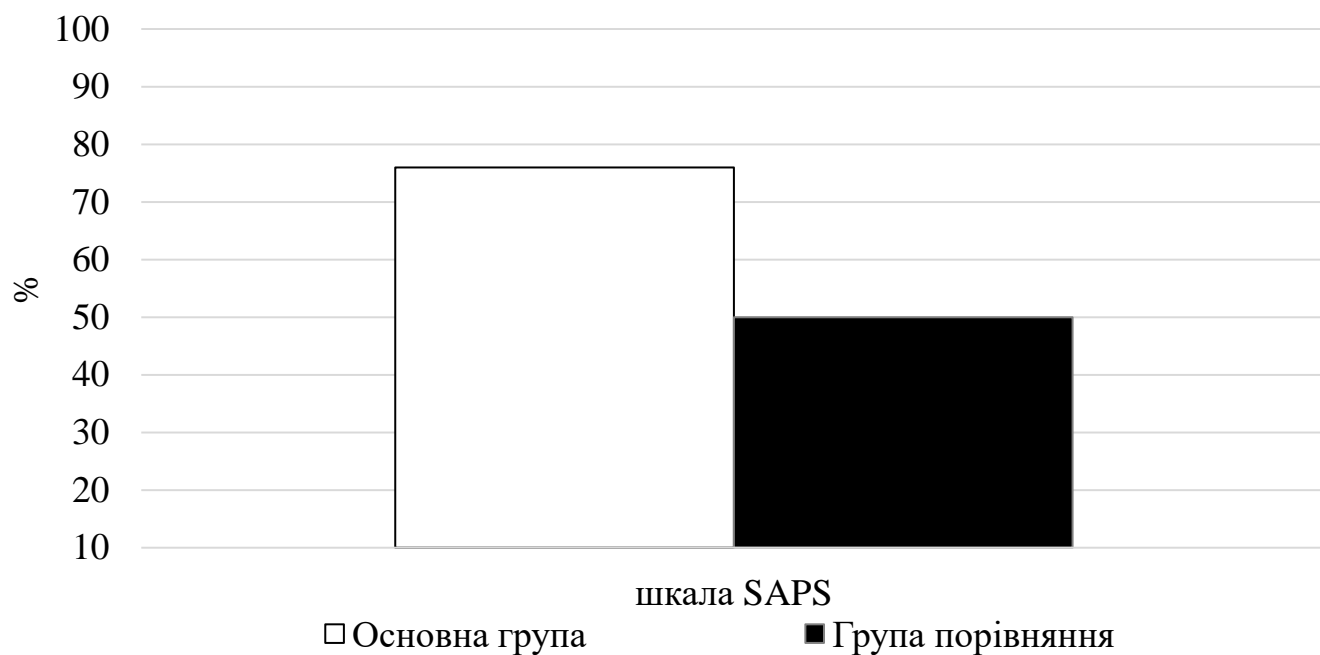


Рис. 7.2. Динаміка зменшення тяжкості стану пацієнтів за шкалою SAPS у групах дослідження.

Проте покращити показники відновлення рівня свідомості за рахунок оптимізованої тактики ІТ суттєво не вдалося (рис. 7.3).

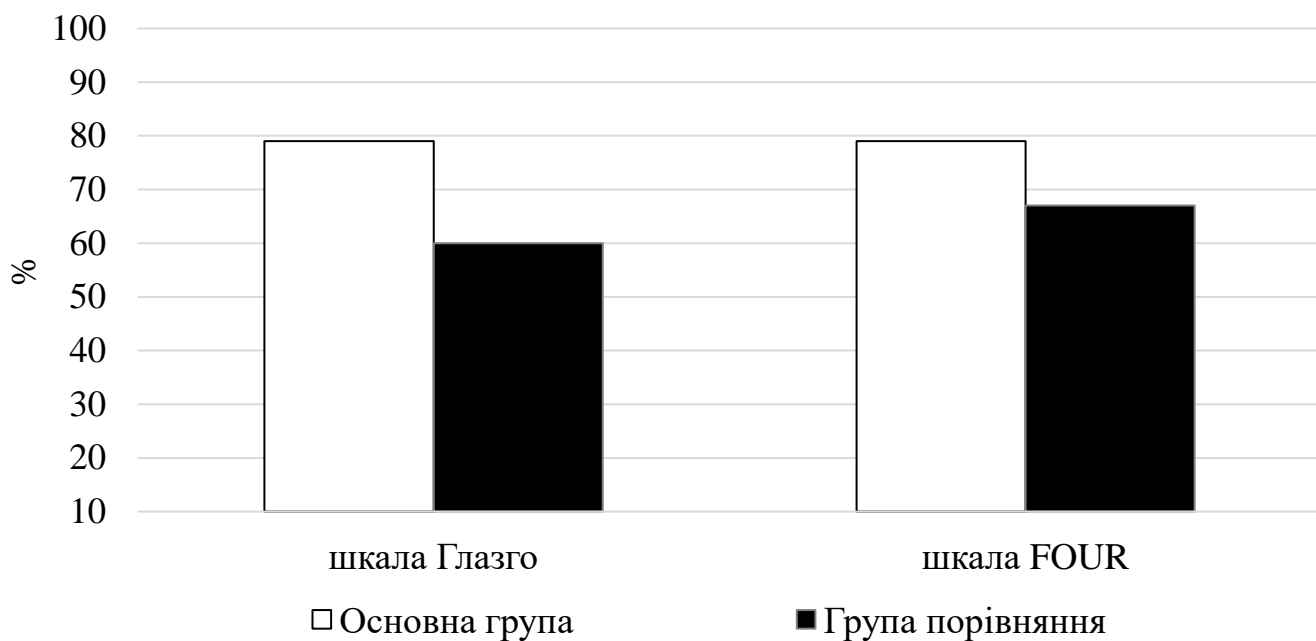


Рис. 7.3. Динаміка покращення рівня свідомості за оцінками шкал Глазго й FOUR у групах дослідження.

Так, в основній групі оцінка рівня свідомості за шкалою Глазго збільшилася у 79% випадків (22/28), а в групі порівняння – у 60% випадків (18/30) ($\chi^2=2,33$; $p=0,127$). Шанси досягнути покращення рівня свідомості були вищими у пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ, але без статистичної значущості ($OR=2,44$ (95%CI [0,77; 7,81])). Оцінка рівня свідомості за шкалою FOUR в основній групі також збільшилася в 79% випадків (22/28), а в групі порівняння – у 67% випадків (20/30) ($\chi^2=1,03$; $p=0,311$).

Шанси досягнути покращення рівня свідомості в пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ були не набагато вищими, ніж у групі порівняння ($OR=1,83$ (95%CI [0,56; 5,96])).

Була встановлена статистично значима різниця у зменшенні тяжкості ГПМК за даними оцінки шкали NIHSS (рис. 7.4).

У пацієнтів з ГПМК зменшення його тяжкості за даними оцінки шкали NIHSS в основній групі відбулось в 73% випадках (16/22), а в групі порівняння – в 42% випадках (10/24) ($\chi^2=4,51$; $p=0,034$). Шанси досягнути зменшення тяжкості ГПМК у пацієнтів основної групи були вищими, ніж в групі порівняння ($OR=3,73$ (95%CI [1,08; 12,91])).

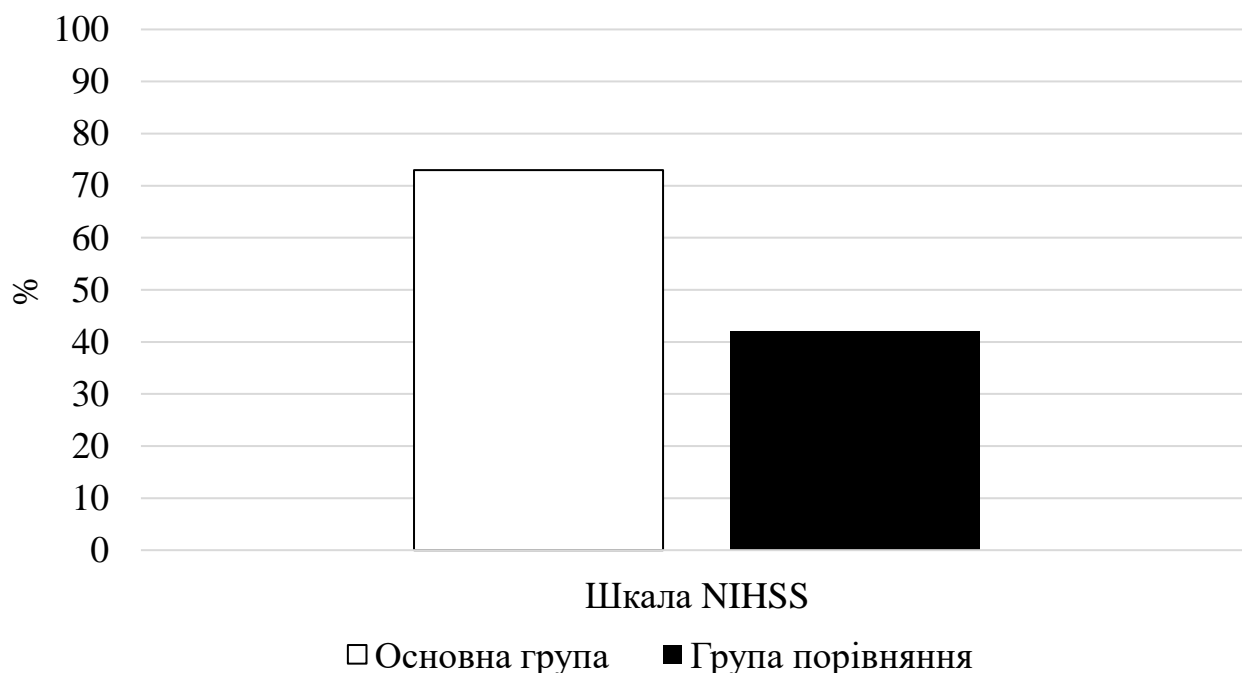


Рис. 7.4. Динаміка зменшення тяжкості стану в пацієнтів із ГПМК за даними оцінки шкали NIHSS у групах дослідження.

Також була встановлена статистично значима різниця у зменшенні частоти реєстрації ознак ССЗВ в групах дослідження (рис. 7.5).

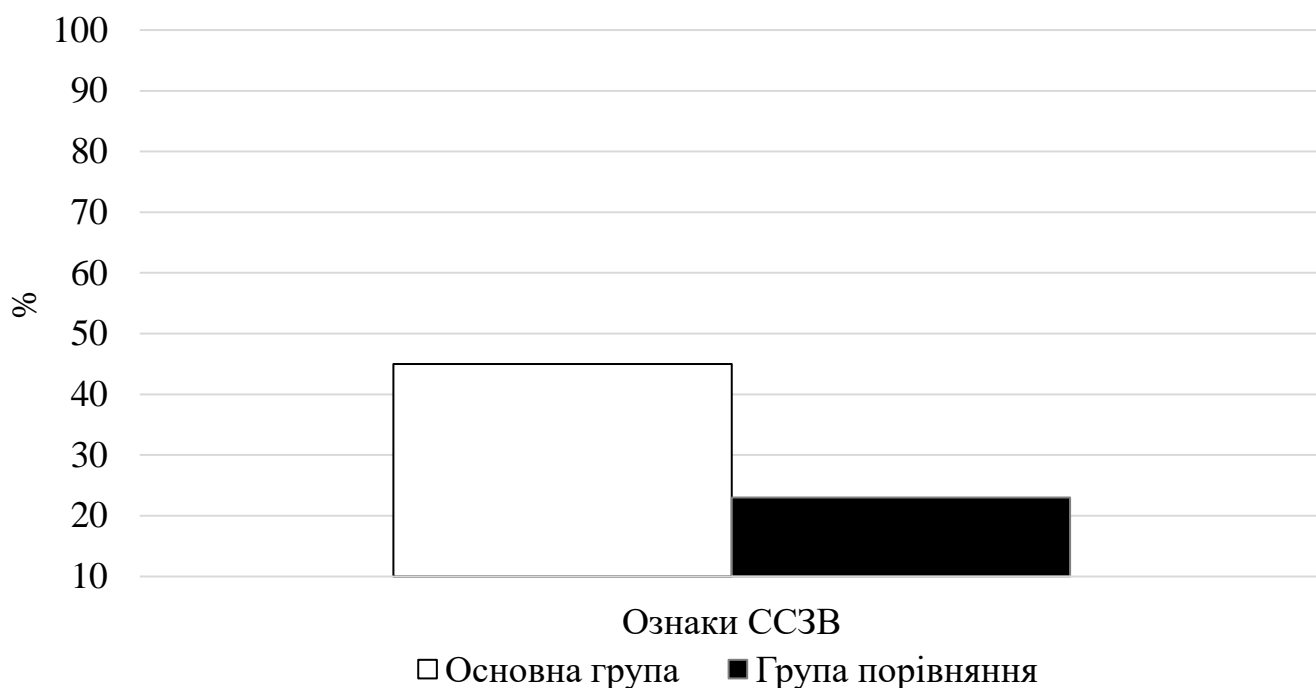


Рис. 7.5. Динаміка зменшення частоти реєстрації ознак ССЗВ в групах дослідження.

У пацієнтів основної групи зменшення частоти реєстрації ознак ССЗВ відбулося в 45% випадків (13/29), а в групі порівняння – у 23% випадків (5/22) ($\chi^2=4,44$; $p=0,035$). Шанси на зменшення ознак ССЗВ були значимо вищими у пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ ($OR=3,58$ (95%CI [1,06; 12,06])).

Не отримано суттєвих результатів щодо зменшення летальності пацієнтів групи дослідження за умов застосування оптимізованої тактики ІТ (рис. 7.6). У пацієнтів основної групи частота летальних випадків становила 49% випадків (23/47), а в групі порівняння – 55% випадків (26/47) ($\chi^2=0,38$; $p=0,536$). Шанси на зменшення летальності в основній групі статистично не різнилися відносно групи порівняння ($OR=0,77$ (95%CI [0,34; 1,74])).

Таким чином, застосування оптимізованої тактики ІТ не має статистично значимого впливу на тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі і, зокрема, у ВАІТ, не впливає на відновлення свідомості, і летальності, але значимо покращує

клінічну динаміку ГПМК, зменшує прояви ГІН, ознак ССЗВ і зменшує тяжкість стану у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку.

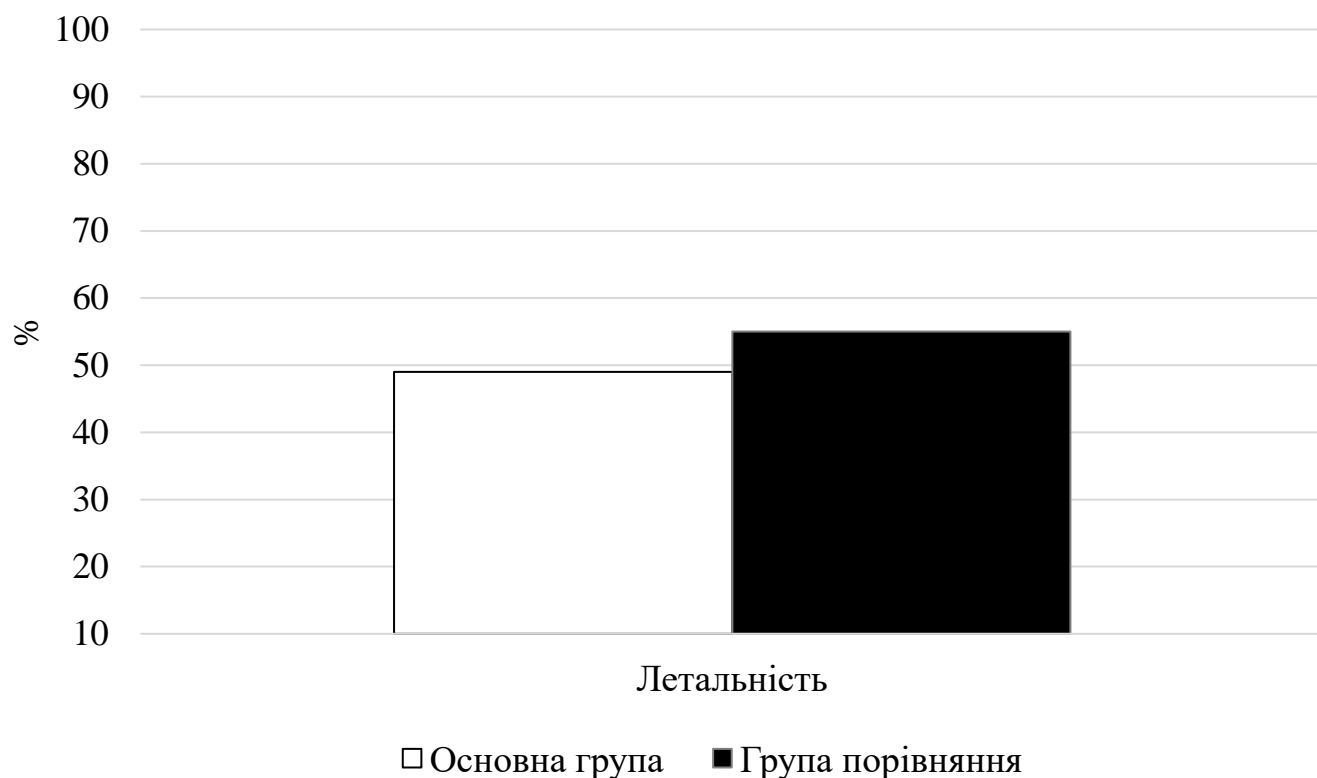


Рис. 7.6. Летальність у групах дослідження.

7.2. Прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю в умовах інтенсивної терапії

Для практичного використання доцільним є визначити пацієнтів із ГЦН, які під час проведення ІТ матимуть ризик формування дефіциту цинку для пошуку причин і механізмів його корекції. Для прогностичного моделювання на основі констатації рівня цинкемії на 7-у добу спостереження відносно нижньої межі контрольних показників (який був обраний за «золотий стандарт» під час розробки прогностичної моделі) пацієнти групи дослідження були розподілені залежно від збереження гіпоцинкемії ($n=42$) чи відновлення рівня цього мікроелементу ($n=21$). Для пошуку інформативних ознак формування дефіциту цинку в зазначених пацієнтів було використано клініко-лабораторні показники, що використовувалися на попередніх етапах роботи.

Для скринінгової оцінки імовірних діагностично значимих ознак формування дефіциту цинку було проведено кореляційний аналіз клініко-діагностичних показників на виявлення їхнього зв'язку з фактом гіпоцинкемії на 7-у добу спостереження, який виявив цей зв'язок у таких показників:

- відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку – ($R=0,27$; $p=0,033$);
- вік старше 50 років – ($R=-0,32$; $p=0,012$);
- наявність ГІН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження – $R=0,27$; $p=0,008$;
- тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів – $R=0,28$; $p=0,033$;
- відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS – $R=0,39$; $p=0,002$;
- відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго – $R=0,33$; $p=0,011$;
- рівень СОД менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $R=0,32$; $p=0,001$;
- рівень ТС менше Ме в групі дослідження на 7-му добу спостереження – $R=0,52$; $p<0,001$;
- рівень ІБЗЖК більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $R=0,36$; $p=0,048$;
- рівень IL-1 β більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $R=0,33$; $p=0,013$;
- ламкість нігтів на 1-у добу спостереження –: $R=0,36$; $p=0,004$;
- ламкість нігтів на 7-у добу спостереження – $R=0,32$; $p=0,015$;
- абсолютне значення Pull-тесту менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $R=-0,28$; $p=0,028$.

Відібрані показники було включено до матриці прогностичних тестів із розподілом ознак серед пацієнтів залежно від відновлення рівня показника цинкемії (табл. 7.2)

Таблиця 7.2.

**Матриця прогностичних тестів для ознак розвитку дефіциту цинку
у пацієнтів із ГЦН в умовах ІТ (n)**

Ознака	Пацієнти з гіпоцинкемією		Пацієнти без гіпоцинкемії	
	є ознака (істинно-позитивний результат)	немає ознаки (хибно-негативний результат)	є ознака (хибно-позитивний результат)	немає ознаки (істинно-негативний результат)
1	2	3	4	5
Відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку	24	18	15	6
Вік старше 50 років	36	6	12	9
Наявність ГН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження	29	13	5	11
Тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів	17	25	2	15
Відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS	20	22	1	16
Відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго	25	17	1	15
Рівень СОД менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	22	20	4	17

1	2	3	4	5
Рівень ТС менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	22	16	1	18
Рівень ІБЗЖК більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	17	8	0	8
Рівень ІЛ-1 більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	21	17	4	15
Ламкість нігтів на 1-у добу спостереження	24	18	4	17
Ламкість нігтів на 7-у добу спостереження	24	18	4	13
Абсолютне значення Pull-тесту менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	30	12	9	12

Для визначення діагностичної цінності ознак було обраховано значення I для кожного з вищенаведених факторів за формулою 7.1:

$$I=(C_1/D_1):(C_2/D_2). \quad (7.1)$$

де C_1 – кількість пацієнтів із гіпоцинкемією наприкінці спостереження, що мають дану ознаку; C_2 – кількість пацієнтів без гіпоцинкемії наприкінці спостереження, що мають дану ознаку; D_1 – кількість пацієнтів із гіпоцинкемією наприкінці спостереження, що не мають даної ознаки; D_2 – кількість пацієнтів без гіпоцинкемії наприкінці спостереження, що не мають даної ознаки.

Відібрані показники продемонстрували високу інформативну значущість, зокрема:

- відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку – $I=4,51$;
- вік старше 50 років – $I=3,38$;
- наявність ГІН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження – $I=4,91$;
- тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів – $I=5,1$;
- відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS – $I=14,6$;
- відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком – Глазго $I=4,41$;
- рівень СОД менше Me в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $I=3,86$;
- рівень ТС менше Me в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $I=13,1$;
- рівень IL-1 β більше Me в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $R I=4,63$;
- ламкість нігтів на 1-у добу спостереження – $I=5,67$;
- ламкість нігтів на 7-у добу спостереження – $I=4,33$;
- абсолютне значення Pull-тесту менше Me в групі дослідження на 7-у добу спостереження – $I=3,33$.

Для показника рівня ІБЗЖК більше Me в групі дослідження на 7-у добу спостереження показник I не міг бути обчислений, оскільки в жодного з пацієнтів з відновленим рівнем цинку крові вміст цього білка не був нижчим за граничну норму контрольного показника. Це не дало змоги включити цей показник до прогностичного алгоритму, але водночас свідчить про високу значущість цього маркера для виникнення дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН в умовах ІТ.

Усі показники зі значним рівнем $I>1$ включили в таблицю прогнозу за методом Е. Н. Шигана, для чого було обчислено долі ознак, що зустрічаються ($D_{1, 2}$), $НІП_{1, 2}$, $X_{1, 2}$ для кожної з інформативних ознак у пацієнтів із гіпоцинкемією, з відновленим рівнем цинкемії та загалом серед досліджених пацієнтів відповідно. Для розрахунку $X_{1, 2}$, які відображають відповідні градації факторів «є ознака» та «немає ознаки», було обчислено ваговий коефіцієнт (ВК) (формула 7.2).

$$BK = \text{НП}_1 / \text{НП}_2$$

(7.2.)

Результати вищенаведених розрахунків представлено в табл. 7.3.

Таблиця 7.3.

**Таблиця прогнозу ризику розвитку дефіциту цинку
у хворих із ГЦН в умовах ІТ**

	Д ₁	Д ₂	Д ₃	НП ₁	НП ₂	БК	Х ₁	Х ₂
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку	0,57	0,29	0,48	1,19	0,6	1,97	2,33	1,19
Вік старше 50 років	0,81	0,57	0,73	1,11	0,78	1,4	1,58	1,11
Наявність ГІН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження	0,69	0,31	0,57	1,21	0,54	2,2	2,7	1,21
Тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів	0,4	0,12	0,32	1,25	0,38	3,3	4,17	1,25
Відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS	0,48	0,06	0,36	1,33	0,17	8	10,7	1,33
Відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго	0,6	0,06	0,45	1,33	0,13	10	13,3	1,33
Рівень СОД менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	0,52	0,19	0,41	1,27	0,46	2,7	3,5	1,27
Рівень ТС менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	0,58	0,05	0,4	1,45	0,13	11,6	16,8	1,45

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Рівень ІЛ-1 β більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	0,55	0,21	0,44	1,25	0,48	2,62	3,2	1,25
Ламкість нігтів на 1-у добу спостереження	0,57	0,19	0,44	1,23	0,43	3	3,89	1,3
Ламкість нігтів на 7-у добу спостереження	0,57	0,23	0,48	1,19	0,48	2,48	2,94	1,19
Абсолютне значення Pull-тесту менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження	0,71	0,43	0,62	1,15	0,69	1,65	1,89	1,15

Для прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у вищезазначеного контингенту пацієнтів необхідна сумація коефіцієнтів для конкретного пацієнта за кожною окремо взятою ознакою. Як витікає з даних табл. 7.3. сумація мінімальних і максимальних значень X_1 та X_2 дає діагностичні межі від 15 до 56,3. Шляхом ділення цього діапазону навпіл окреслюються межі інтервалу для прийняття рішення:

- 15–20,7 – низька ймовірність розвитку дефіциту цинку;
- 20,8–56,3 – висока ймовірність розвитку дефіциту цинку.

Була складена матриця ефективності прогнозу ризику розвитку дефіциту цинку за розробленою моделлю в групах із гіпоцинкемією та без неї (табл. 7.4).

Таблиця 7.4.

Матриця ефективності прогнозу ризику розвитку дефіциту цинку за розробленою моделлю в групах із та без гіпоцинкемії (n)

Ознака	Математична імовірність розвитку дефіциту цинку є:	
	високою	низькою
Пацієнти із гіпоцинкемією	20	18
Пацієнти без гіпоцинкемії	1	15

Для оцінки ефективності розробленої прогностичної моделі в групу дослідження було відібрано 54 пацієнти, щодо яких була наявна повна інформація відносно всіх вищезазначених інформативних ознак.

За даними табл. 7.4. розраховано показники ефективності розробленої прогностичної моделі:

- Se (істинно-позитивна пропорція) – відношення числа випадків визначення високого ризику розвитку дефіциту цинку серед пацієнтів із гіпоцинкемією до загальної кількості таких пацієнтів;
- Sp (істинно-негативна пропорція) – відношення числа випадків визначення низького ризику розвитку дефіциту цинку серед пацієнтів без гіпоцинкемії до загальної кількості таких пацієнтів;
- Ac (діагностична цінність тесту) – відношення суми числа випадків визначення високого ризику розвитку дефіциту цинку серед пацієнтів із гіпоцинкемією та числа випадків визначення низького ризику розвитку дефіциту цинку серед пацієнтів без гіпоцинкемії до загальної кількості обстежених пацієнтів.

За результатами розрахунків для даної моделі показник $Se=52,6\%$; $Sp=93,8\%$; $Ac=64,8\%$. Ці показники свідчать про статистично значиму ефективність розробленого прогностичного методу з високою здатністю до виявлення осіб із високим ризиком розвитку дефіциту цинку.

Висновки до розділу 7.

1. Оптимізована тактика ІТ значимо підвищує шанси формування динаміки зменшення виразності проявів ГІН: за шкалою LIFE – у 64% випадків (18/28) проти 30% (9/30) в групі порівняння ($p=0,009$; $OR=4,2$ (95%CI [1,4; 12,6])); за шкалою WGAP – у 82% випадків (23/28) проти 57% випадків (17/30) в групі порівняння ($p=0,035$; $OR=3,52$ (95%CI [1,05; 11,8])).

2. Під впливом оптимізованої тактики ІТ наявні значимо високі шанси досягнути динаміки зменшення тяжкості стану пацієнтів за оцінкою шкали SAPS: у 76% випадків (22/29) в основній групі проти 50% випадків (15/30) в групі порівняння ($p=0,045$; ($OR=3,43$ (95%CI [1,03; 9,55])).

3. У пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ зменшується частота реєстрації ознак ССЗВ: у 45% випадків (13/29) в основній групі проти 23% випадків (5/22) в групі порівняння ($p=0,035$; $OR=3,58$ (95%CI [1,06; 12,06])).

4. Не отримано суттєвих результатів щодо зменшення летальності пацієнтів групи дослідження за умов застосування оптимізованої тактики ІТ. У пацієнтів основної групи частота летальних випадків становила 49% (23/47), а в групі порівняння – 55% випадків (26/47) ($p=0,536$; $OR=0,77$ (95%CI [0,34; 1,74])).

5. Діагностично було визначено такі значимі ознаки формування дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, як-от: відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку ($R=0,27$; $p=0,033$); вік старше 50 років ($R=-0,32$; $p=0,012$); наявність ГН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження ($R=0,27$; $p=0,008$); тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів ($R=0,28$; $p=0,033$); відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS ($R=0,39$; $p=0,002$); відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго ($R=0,33$; $p=0,011$); ламкість нігтів на 1-у добу спостереження ($R=0,36$; $p=0,004$); а на 7-у добу спостереження – рівень СОД менше Ме в групі дослідження ($R=0,32$; $p=0,001$), рівень ТС менше Ме ($R=0,52$; $p<0,001$), рівень ІБЗЖК більше Ме ($R=0,36$; $p=0,048$), рівень ІЛ-1 більше Ме ($R=0,33$; $p=0,013$), ламкість нігтів ($R=0,32$; $p=0,015$), абсолютне значення Pull-тесту менше Ме ($R=-0,28$; $p=0,028$) та встановлено діагностична цінність цих ознак, на основі чого розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ з використанням методу НІП та доведена ефективність розробленої прогностичної моделі ($Se=52,6\%$; $Sp=93,8\%$; $Ac=64,8\%$).

Матеріали даного розділу оприлюднено у таких наукових працях:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с.

2. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Прогностичні фактори розвитку недостатності цинку у неврологічних хворих, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 13–15 вересня 2018 р. Київ, 2018. № 3(84). С. 103.*

3. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). P. 99–102.

4. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50–55.

РОЗДІЛ 8

**ОБҐРУНТУВАННЯ, ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТАКТИКИ ОПТИМІЗАЦІЇ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ І ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ РЕАКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ ПОРУШЕННЯМ
ГОМЕОСТАЗУ ЦИНКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ**

(АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Інноваційні впровадження організаційних, діагностичних, лікувальних медико-біологічних технологій останніх десятиріч є підтвердженням медико-соціальної значимості підвищення ефективності ІТ пацієнтів у критичних станах і дозволяють значно розширити можливості виживання тяжкохворих пацієнтів. Це відбулося на обсягах госпіталізації у ВАІТ і ліжковому фонді цих відділень, кількість яких невпинно і стабільно зростає. У США збільшення числа ліжок ІТ відбувається навіть, не дивлячись на зменшення числа лікувально-профілактичних закладів [30, 238, 107, 240].

Для пацієнтів ВАІТ характерним є розвиток ГЦН, частота якої сягає 80%. [138]. ГЦН є синдромологічною категорією, яка застосовується переважно стосовно пацієнтів ВАІТ, об'єднує гострі функціональні розлади церебрального гомеостазу у вигляді порушень кількісного, якісного рівня свідомості, дискоординації її еферентних та аферентних систем внаслідок розвитку типового патогенетичного механізму, що призводить до тимчасових або стійких порушень психоневрологічного статусу хворого, які вимагають протезування та корекції, і пов'язані зі збільшенням летальності пацієнтів [43, 203].

Структура ГЦН є поліетіологічною. До неї входять марення, делірій, психоз, енцефалопатії (в т. ч. і метаболічні, септичні, асоційовані з перебуванням у ВАІТ), органічні ураження центральної нервової системи, гостра органічна реакція, оглушення, кома внаслідок аноксично-ішемічної енцефалопатії, шоку, гострих отруєнь, метаболічних порушень, епілептичних нападів, в т. ч. спричинених травматичними ушкодженнями мозку і порушеннями мозкового кровообігу.

Останні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, продовжують зростати: щорічно фіксується близько 25,7 мільйона випадків інсультів, а смертність від них складає 6,5 мільйона випадків [14, 22, 66, 100, 146, 223].

Розвиток критичного стану зазвичай супроводжується нутритивним дефіцитом, зокрема – за мікроелементним складом. Європейська популяційна група ВАІТ характеризується субоптимальним вмістом мікроелементів на момент госпіталізації, що особливо стосується міді, селену та цинку [122, 170].

Покриття мікроелементних потреб рекомендовано ESPEN як для пацієнтів ВАІТ, так і для пацієнтів неврологічного профілю зокрема [121, 122].

Серед мікроелементів одним з основних біорегуляторів є цинк, який виконує ряд метаболічних функцій, зокрема забезпечує цитопротективний, імунорегулюючий і антиоксидантний ефекти [256]. Негативний вплив дефіциту цинку відмічається, у т. ч. й у пацієнтів неврологічного профілю, що обґрунтовує необхідність його корекції [37, 186, 192].

Мета дослідження – підвищення ефективності ІТ хворих з ГЦН шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клініко-метаболічні порушення гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із ГЦН.
2. Встановити тканинний вміст цинку і морфологічні еквіваленти порушення його гомеостазу з боку нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із ГЦН.
3. Довести взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушенням гомеостазу цинку у хворих із ГЦН, які потребують ІТ.
4. Обґрунтувати заходи оптимізації ІТ, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у хворих із ГЦН.

5. Оцінити ефективність оптимізованої тактики ІТ та розробити методику прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН.

Принципи дослідження включали клінічну діагностику ознак дефіциту цинку, визначення активності цинк-залежних метаболітів (СОД, ТС), вміст цинку в тканинах нервової і гастроінтестинальної систем з пошуком морфологічних змін, що могли бути пов'язані з обміном цинку, клініко-функціональну оцінку стану ШКТ, виразність органічного ураження його слизової оболонки (ІБЗЖК), маркера ушкодження нервової системи (НСЕ), прозапального цитокіну (ІЛ-1 β), оцінку вегетативного гомеостазу (КІГ) з пошуком зв'язків між вищезазначеними показниками, обґрунтування на основі отриманих даних оптимізації ІТ у пацієнтів із ГЦН, спрямованої на корекцію цинк-залежних реакцій, оцінку її ефективності та розробку прогнозу розвитку дефіциту цинку у зазначеного контингенту пацієнтів.

Дизайн дослідження – клінічне змішане (обсерваційне та проспективне контрольоване) когортне двохетапне дослідження:

- І етап: визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків у пацієнтів з ГЦН, які потребують ІТ;
- II етап: обґрунтування заходів оптимізації ІТ, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінка їх ефективності та розробка методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН.

Реалізація дослідницької стратегії відбувалася з використанням таких методів:

1. Клінічні характеристики, а саме: симптоми недостатності цинку в організмі (Pull-тест, лейконіхії, ксероз, глосит), ознаки порушення свідомості за шкалами Глазго та FOUR, ознаки ГІН за шкалами LIFE та WGAP, симптоми ССЗВ. За контрольний показник за замовчанням вважали факт відсутності патологічних клінічних змін.

2. Лабораторні дослідження: визначення вмісту цинку в тканинах зони церебрального ураження, інтактного гіпокампу та тонкої кишки померлих пацієнтів, рівня цинку в крові, антиоксиданту і транспортера цинку ТС, маркера церебрального ураження НСЕ, прозапального ІЛ-1 β , маркера ушкодження слизової оболонки кишечника ІБЗЖК, активності цинк-місткого ферменту СОД. Як контрольні використовувалися лабораторні показники, отримані з літературних джерел [3, 6, 8, 16, 47, 56, 95, 222].
3. Інструментальні дослідження: КІГ з аналізом гуморального каналу регуляції і рівня функціонування ВНС за показником Мо, активності симпатичного відділу ВНС за показником АМо, рівня функціонування парасимпатичного відділу ВНС за показником ΔX , збалансованості симпатичних і парасимпатичних впливів за показником АМо/ ΔX , шляху реалізації центральної стимуляції за показником АМо/Мо, інтегрального показника напруження компенсаторних механізмів ІН. Як контрольні використовувались дані КІГ, отримані з літературних джерел [46].
4. Медико-соціальні характеристики, а саме: показники динаміки виразності ознак ГІН за шкалами LIFE та WGAP, CCЗВ, тяжкості стану за шкалою SAPS, тяжкості інсульту за шкалою NIHSS (у хворих на ГПМК), глибини порушення свідомості за шкалами Глазго та FOUR, тривалість перебування на ліжку ІТ, летальність.
5. Статистичні методи: описові характеристики ознак для абсолютних значень у вигляді Me (50L; 50U), для відносних значень – у вигляді % (n/N), для аналізу двох непов'язаних вибірок – U-критерій Мана-Уїтні (для абсолютних значень), критерій χ^2 (для бінарних змінних), для однієї чи двох пов'язаних вибірок – G-критерій знаків, для визначення зв'язку між факторами (подіями) – R-критерій кореляції Спірмена, для оцінки клінічної ефективності впливу на медико-соціальні характеристики – відношення шансів із 95% довірчим інтервалом OR (95%CI), для прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку – метод НІП за Є. Н. Шиганом.

На I етапі дослідження встановлено високу частоту реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідної гіпоцинкемії. Так, на 1-у добу спостереження у 71% випадків констатовано позитивний Pull-тест, який займав 1-е місце за частотою реєстрації з рівнем середнього абсолютного значення 8 (6; 10) шт. ($G=83,8$; $z=5,23$; $p<0,001$ відносно контрольних значень); у 52% було відмічено ксероз, у 46% – лейконіхії, у 38% – глосит. Протягом 7 діб частота реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку мала тенденцію до збільшення за рахунок зростання частоти реєстрації позитивного Pull-тесту до 86% і лейконіхій до 63%. Літературні дані підтверджують той факт, що шкіра є третьою тканиною організму за вмістом цинку, а поява шкірних змін має безпосередній зв'язок із рівнем цинку крові. Водночас відмічається, що подібні прояви пов'язані не так із втратою цинку, як із недостатнім його надходженням через ШКТ [25, 252, 253].

Рівень цинку крові в пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку протягом 7 діб залишався низьким у 80% пацієнтів. Його рівень в 1,14 раза був нижчим від контрольного значення, що становило 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л ($G=20$; $z=3,1$; $p=0,002$). Так само низькою була активність СОД у 100% пацієнтів, яка на 1-у добу спостереження була в 5,5 рази меншою за контрольні значення та сягала 0,02 (0,01; 0,03) Од/мл ($G=0$; $z=5,48$; $p<0,001$), і на 7-у добу спостереження залишалась низькою у 96% випадків, що в 3,66 рази було нижчим за контрольні значення й становило 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл та $G=28$; $z=3,57$; $p<0,001$). Подібні результати зумовлені тим, що цинк є структурним елементом одного з ізоферментів СОД, що й відбивається на залежності між рівнем цинкемії і активністю СОД [85, 106]. Ці тези підтверджуються наявністю прямих кореляційних зв'язків між активністю СОД і рівнем цинку крові на 1-у ($R=0,67$; $p<0,001$) та 7-у ($R=0,73$; $p<0,001$) добу спостереження.

Рівень ТС крові в пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку на 1-у добу спостереження також в 1,76 рази був нижчим за контрольні значення у 100% обстежених пацієнтів і складав до 244 (193; 286) мкмоль/л ($G=0$; $z=5,48$; $p<0,001$). Він залишався низьким (меншим в 1,54 рази від контрольних значень) на 7-у добу спостереження, що складало 279 (206; 350) мкмоль/л і спостерігалось у 93%

випадків ($G=7,14$; $z=4,35$; $p<0,001$). Водночас відмічено зв'язки рівня ТС з активністю СОД ($R=0,4$; $p<0,037$). ТС є транспортерами цинку, відповідно їхній дефіцит спричиняє гіпоцинкгістію. З іншого боку, це пояснює наведений вище зв'язок рівня ТС і активності СОД, який обґрунтовується й іншими авторами [69, 104].

У пацієнтів ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку встановлений негативний вплив гіпоцинкемії і пов'язаних з нею змін цинк-залежних метаболітів, що підтверджується зв'язком вмісту цинку на 1-у добу спостереження з летальністю пацієнтів ($R=-0,35$; $p<0,001$), а на 7-у добу - зв'язками динаміки вмісту цинку з тривалістю загальної госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі ($R=-0,69$; $p=0,027$), оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS з активністю СОД ($R=-0,35$; $p=0,024$), динамікою оцінки тяжкості ГПМК із вмістом цинку ($R=-0,33$; $p=0,024$), активністю СОД ($R=-0,44$; $p=0,003$), її динамікою ($R=-0,48$; $p=0,046$) і рівнем ТС ($R=-0,31$; $p=0,044$), рівня ТС з динамікою оцінки рівня свідомості за шкалою ком Глазго ($R=0,44$; $p=0,019$). Такі результати збігаються з літературними даними. Вплив мікроелементного статусу на медико-соціальні показники, в т.ч. – і в ІТ, доведений численними дослідженнями [73, 79, 132, 202, 203].

Морфологічні дослідження у померлих пацієнтів продемонстрували наявність стереотипних патологічних змін як у зоні церебрального ураження, так і в інтактному гіпокампі та тонкій кишці. Ці зміни свідчили про розлади кровообігу (повнокров'я і стаз у венозних судинах, спазм судин, просочування плазми, периваскулярний набряк), початкові ознаки запалення (крайове стояння сегментоядерних лейкоцитів, діapedез плазми, розкриття резервних капілярів), важкі дистрофічні зміни (еозинофілія, зменшення обсягу цитоплазми, її вакуолізація, руйнування тигроїдної речовини) з ознаками некрозу (пикноз і лізис клітинних ядер), набряк маргінальних зон з подальшим зменшенням набряку, але прогресуванням необоротних некротичних змін з організацією обмеження зони ураження. Типовість змін свідчить про спільні механізми тканинного ураження, які притаманні критичному стану [45, 57].

Водночас слід відмітити ураження початково інтактних гіпокампу та кишківника, які є тканинами з високим вмістом цинку і чутливими до змін його концентрації [222, 247].

Не дивлячись на неспецифічність вказаних морфологічних ознак, можна припустити, що існує їх зв'язок із порушенням метаболізму цинку. За літературними даними, від 74 до 100% пацієнтів у критичному стані мають такі ж морфологічні ознаки ураження первинно інтактного кишечника протягом першої доби ІТ [191]. Відомі подібні морфологічні зміни в ушкодженному мозку й гіпокампі [120]. Існують роботи, які підтверджують топічні зміни концентрації цинку під час ураження нервової і гастроінтестинальної систем. [8, 58].

Результати цих робіт загалом можуть бути співставлені з результатами, отриманими в даному дослідженні, які також підтверджують зв'язок морфологічних змін із цинк-залежними реакціями. Так, встановлено, що в тканинах померлих осіб із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку має місце гіпоцинкгістія, яка спостерігається в зоні церебрального ураження у 86% випадків (18/21), в інтактному гіпокампі – у 95% випадків (20/21), у тонкій кишці – у 100% випадків (21/21) зі зниженням вмісту цинку відносно контрольних показників у зоні церебрального ураження в 1,82 рази до 66 (35; 107) мг/г ($G=19,05$; $z=2,62$; $p=0,009$), в інтактному гіпокампі – у 3,75 рази до 64 (46; 104) мкг/г ($G=4,76$; $z=3,93$; $p<,001$), у стінці тонкої кишки – у 5,84 рази до 73 (55; 101) мкг/г ($G=0$; $z=4,36$; $p<0,001$). Водночас такі зміни не мали достовірного зв'язку з характером основного захворювання, що знову ж таки свідчить про універсальність патогенетичних ланок, притаманних розвитку критичних станів. Натомість встановлено, що зміни вмісту цинку в досліджуваних тканинах взаємопов'язані, а саме: у тонкій кишці й зоні церебрального ураження ($R=0,57$; $p=0,007$), у тонкій кишці та інтактному гіпокампі ($R=0,43$; $p=0,045$), в інтактному гіпокампі та зоні церебрального ураження ($R=0,59$; $p=0,026$).

У даному дослідженні також було встановлено значимий зв'язок виживаємості пацієнтів із вмістом цинку в тканинах кишківника на ранніх етапах госпіталізації: протягом 1-ї доби лікування ($R=0,62$, $p=0,022$) і до 3-ї доби лікування

($R=0,61$, $p=0,003$). Цей факт додатково обґрунтовує ранній початок ентерального харчування й заходи з гастроінтестинальної протекції у пацієнтів із ГЦН, що рекомендуються міжнародними професійними спільнотами [121, 122].

Зважаючи на наявність ГЦН у пацієнтів групи дослідження, природним було підвищення в 100% пацієнтів (32/32) протягом усього періоду спостереження вмісту в крові маркера церебрального ураження – НСЕ [147]. Її рівень був вищим у 3,71 рази до 30 (18,3; 44,9) мкг/л відносно контрольного значення на 1-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,48$; $p<0,001$), і перевищував контрольні значення в 3,54 рази до 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л на 7-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$).

У групі дослідження знайшла підтвердження наявність органічного ураження слизової оболонки ШКТ, що було встановлено за рівнем органоспецифічного маркера – ІБЗЖК крові [139]. На 1-у добу спостереження його рівень був вищим за показники здорових осіб у 7,1 рази у 100% пацієнтів (15/15), залишався таким протягом усього періоду спостереження та складав 436 (326; 480) пг/мл на 1-у та 456 (352; 598) пг/мл на 7-у добу спостереження ($G=100$; $z=5,48$; $p<0,001$ та $G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$ відповідно).

Відомо, що порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишечника є причиною бактеріальної транслокації з подальшим запуском системних запальних механізмів, у т. ч. і каскаду прозапальних інтерлейкінів [167]. У даному дослідженні було продемонстровано значиме збільшення концентрації ІЛ-1 β крові в групі дослідження. На 7-у добу спостереження вміст цього цитокіну за умови традиційної тактики ІТ збільшився відносно контрольних значень у 3,69 рази до 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл, і був вищим у 100% обстежених пацієнтів (28/28) ($G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$).

У пацієнтів із ГЦН за даними КІГ встановлено пригнічення гуморального каналу вегетативної регуляції на 1-у добу спостереження в 77% випадків (24/34) за показником M_0 , який в 1,2 рази був меншим від контрольного значення та становив 0,61 (0,52-0,72) с. Також відмічено зменшення функціональної напруги ВНС на 7-у добу спостереження в 78% випадків (14/18) за показником ІН у 2,03 рази меншим від контрольного значення до 85,6 (32,2-161) ум.од. Трактовка змін показників

вегетативного статусу при ГЦН неоднозначна: різними авторами відмічаються як гіперсимпатикотонія і функціональне напруження ВНС, так і симетричне зниження активності рівнів і шляхів її функціонування. Результати даного дослідження можуть бути обумовлені як відновленням вегетативного гомеостазу, так і прогресуванням ГЦН з ураженням ствольних структур [40, 43, 46, 75, 103].

Кореляційний аналіз результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень дозволив виявити численні значимі зв'язки, які вказують на участь цинк-залежних реакцій у формуванні патогенетичних механізмів перебігу ГЦН. Такі зв'язки, виявлені на 1-у добу спостереження, продемонстровано на рис. 8.1. Він показує наявність двох майже окремих патогенетичних ланок, зворотно поєднаних лише на рівні «НСЕ-ТС». Перша з них – цинк і пов'язані з ним структурно чи/і метаболічно фермент СОД, антиоксидант ТС і зростаючий на тлі зниження рівня ТС прозапальний ІЛ-1 β . Друга – активація симпатикотонії, яка призводить до розвитку клінічних ознак ГН і ураження слизової оболонки ШКТ, що безпосередньо пов'язано із виразністю органічного церебрального ураження. Зв'язок зниження рівня ТС із ростом НСЕ пояснюється тим, що оксидативний стрес є одним із патогенетичних механізмів церебрального ураження [10, 47, 56, 189].

Під дією симпатикотонії на тлі церебрального ураження, викликаного, у т. ч. і зниженням антиоксидантного захисту, уражується слизова оболонка кишечника, починає розвиватися ГН, що підтверджує теорію формування церебро-гастроінтестинальної вісі [189, 221, 241].

На 7-у добу спостереження характер кореляційних зв'язків змінюється: збільшується їхня кількість, залишаються значимими симпатикотонічні впливи, які пов'язані з органічним церебральним ураженням і беруть участь у формуванні ГН, а також в ураженні слизової оболонки ШКТ, маркером якого є ІБЗЖК, беруть участь виключно метаболічні цинк-залежні реакції.

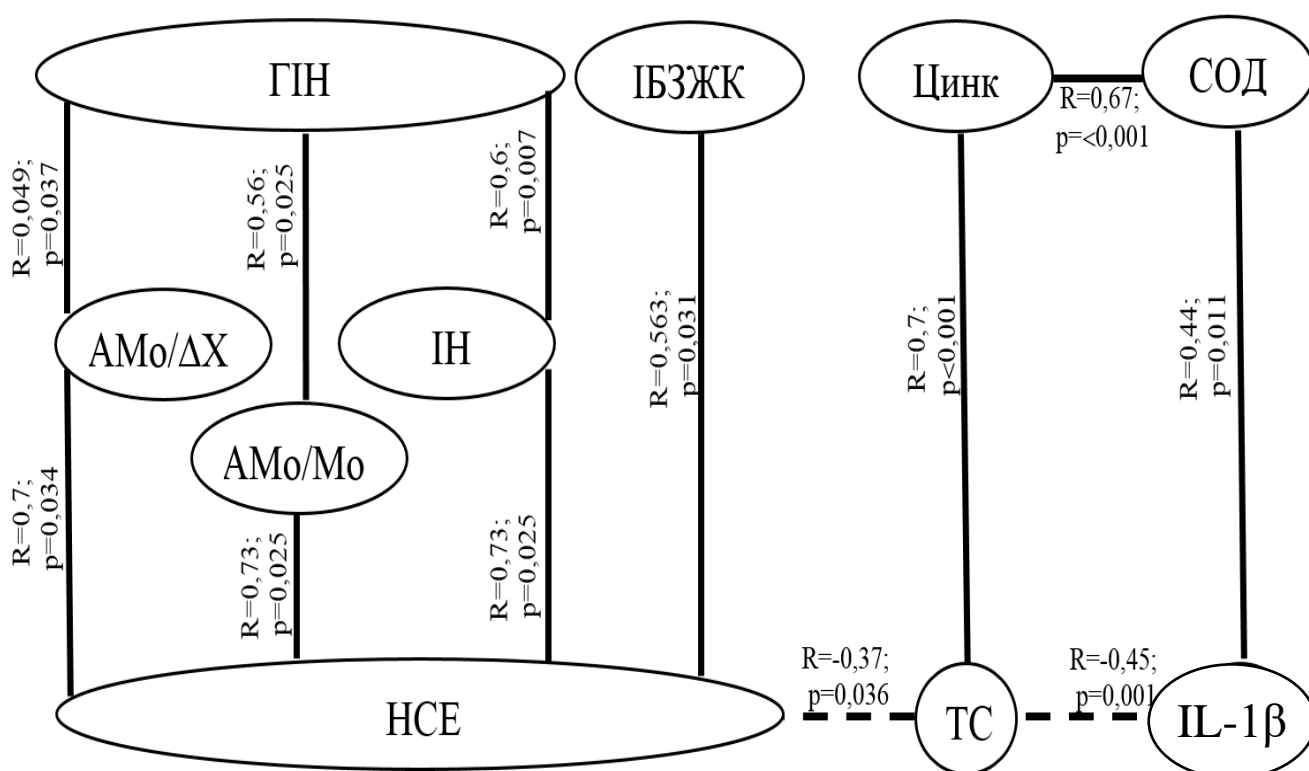


Рис. 8.1. Спрямованість виявлених статистично значимих кореляційних зв'язків результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів групи дослідження на 1-у добу спостереження.

- — прями́й коре́ляційний зв’язок;
- - — зворотний коре́ляційний зв’язок.

Які до того ж впливають на виразність і шлях реалізації симпатичних регуляторних реакцій, опосередковано впливаючи на розвиток ГН. Ці зв'язки свідчать про наявність і впливовість метаболічної ланки церебро-гастроінтестинальної вісі (рис. 8.2).

Результати I етапу дослідження довели доцільність корекції цинк-залежних реакцій у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідної гіпоцинкемії призначенням препаратів цинку та донатора сульфгідрильних груп. Вплив такої корекції на 7-у добу відносно традиційної тактики ІТ спостереження було визначено на II етапі дослідження.

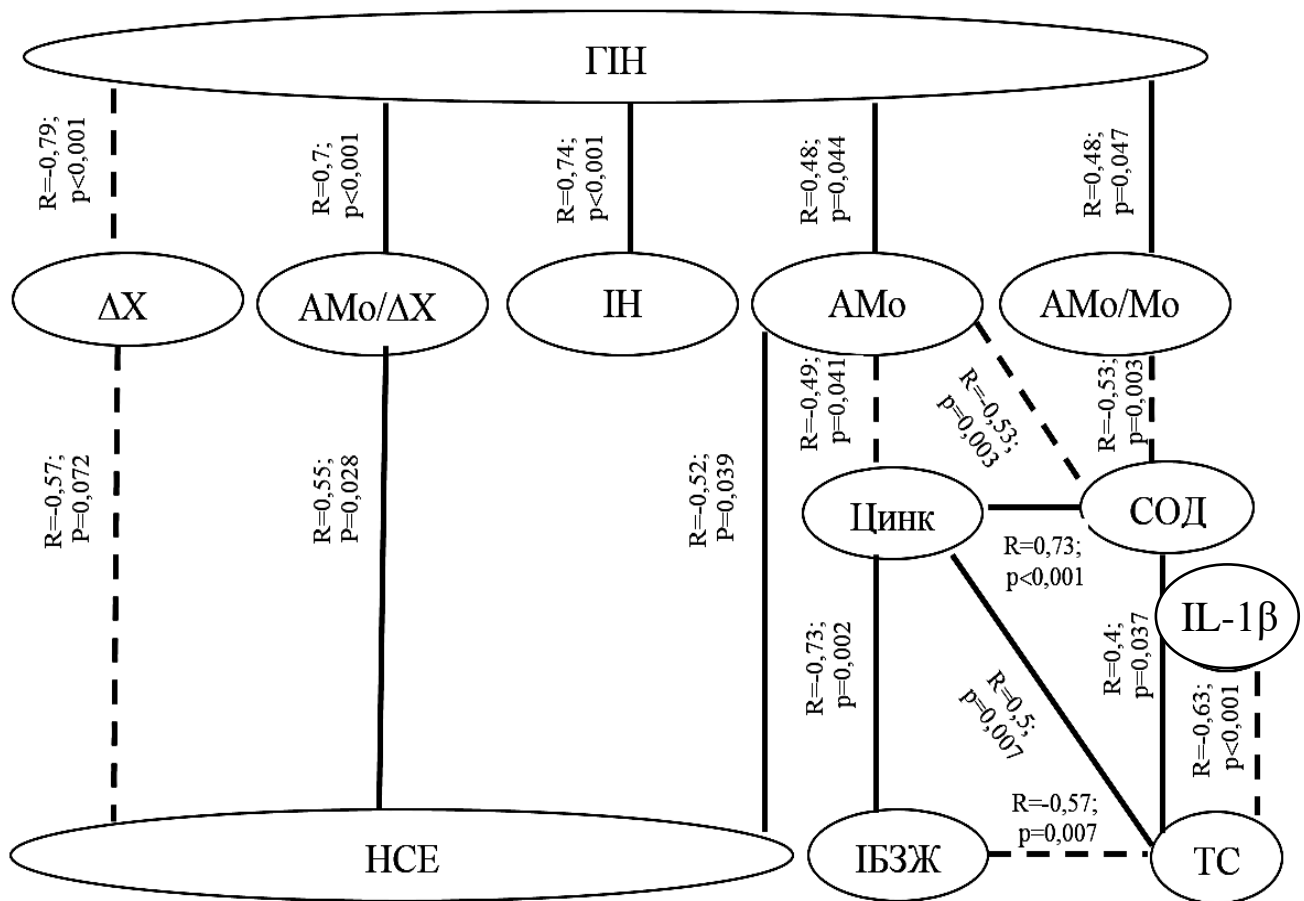


Рис. 8.2. Спрямованість виявлених статистично значимих кореляційних зв'язків результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів групи дослідження на 7-у добу спостереження.

- — прями́й кореляційний зв'язок;
 - - - зворотний кореляційний зв'язок.

Встановлено, що частота клінічних проявів дефіциту цинку за умов оптимізованої тактики ІТ була нижчою за всіма симптомами. Так, провідну позицію посів позитивний Pull-тест, частота якого складала 61% (17/28) проти 86% (23/30) за традиційної ІТ. Динаміка цих показників за умов оптимізованої ІТ продемонструвала чітку тенденцію до зменшення ($G=8$; $z=4$; $p<0,001$), чого не відбулося за традиційної ІТ ($G=62$; $z=1,14$; $p=0,256$). Також за умов оптимізованої ІТ середні абсолютні значення Pull-тесту наближалися до контрольного показника ($G=68$; $z=1,6$; $p=0,11$), чого не відбулося за традиційної ІТ ($G=85,2$; $z=3,46$; $p<0,001$). Решта клінічних проявів дефіциту цинку в основній групі, хоча й

зустрічалася з меншою частотою, не мала статистично значимої різниці по відношенню до групи порівняння. Так, частота реєстрації лейконіхії становила 50% (14/28) проти 63% (11/30) ($\chi^2=1,05$; $p=0,306$), ламкості нігтів – 43% (12/28) проти 53% (16/30) ($\chi^2=0,64$; $p=0,425$), глоситу – 21% (6/28) проти 30% (10/30) ($\chi^2=1,03$; $p=0,311$), ксерозу – 18% (5/28) проти 23% (7/30) ($\chi^2=0,26$; $p=0,607$).

Вміст цинку крові за умови оптимізованої ІТ склав 12,4 (11,2; 15) мкмоль/л проти 11,4 (9,6; 12,6) мкмоль/л за традиційної ІТ ($U=334$; $z=2,22$; $p=0,027$). Водночас за оптимізованої ІТ в 46% (15/33) концентрація цинку крові перевищила нижню межу фізіологічного значення, у той час як за традиційної ІТ таких випадків було лише 20% (6/30) ($\chi^2=4,58$; $p=0,032$). Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та рівнем цинку крові наприкінці спостереження ($R=0,28$; $p=0,025$). Динаміка вмісту цинку крові за оптимізованої ІТ склала 3,45 (2,29; 4,59) мкмоль/л, що було достовірно більшим, ніж за умов традиційної ІТ, де цей показник становив 2,48 (0,88; 3,17) мкмоль/л ($U=293$; $z=2,77$; $p=0,006$).

Активність СОД крові за оптимізованої ІТ спостереження склала 0,04 (0,03; 0,05) Од/мл проти 0,03 (0,02; 0,05) Од/мл за традиційної ІТ ($U=257$; $z=2,37$; $p=0,018$). Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ і активністю СОД крові наприкінці спостереження ($R=0,32$; $p=0,016$).

Вміст ТС крові за оптимізованої ІТ склав 368 (275; 456) мкмоль/л проти 279 (206; 350) мкмоль/л за традиційної ІТ ($U=226$; $z=2,87$; $p=0,004$). У 31% пацієнтів (9/29) за умови оптимізованої ІТ і лише в 7% пацієнтів (2/28) за традиційної вміст ТС досяг фізіологічного рівня ($\chi^2=5,22$; $p=0,022$). Було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ТС крові ($R=0,39$; $p=0,003$). За оптимізованої ІТ вміст ТС досяг статистично значимого рівня контрольного показника ($G=31$; $z=1,86$; $p=0,063$), у той час як за традиційної ІТ цей показник залишався статистично відмінним від контрольного показника ($G=7,14$; $z=4,35$; $p<0,001$).

Отже, оптимізована тактика ІТ на відміну від традиційної дозволила відновити рівень цинку та ТС крові та сприяла значимому збільшенню активності

СОД крові, хоча цей показник не досяг фізіологічних значень у жодній із груп дослідження. Отримані дані збігаються з літературними даними щодо ефективності корекції дерматологічних симптомів дефіциту цинку, його вмісту та вмісту ТС препаратами, які були застосовані в дослідженні [2, 20, 53, 63].

Вміст НСЕ крові за оптимізованої ІТ був нижчим і склав 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л проти 28,6 (22,1; 61,9) мкг/л за традиційної ІТ ($U=89$; $z=-4,6$; $p<0,001$), хоча й не досяг фізіологічного рівня в жодного пацієнта і, відповідно, статистично значимого рівня контрольного показника ні за умов оптимізованої ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$), ні за традиційної ІТ ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$). Проте, було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом НСЕ крові наприкінці спостереження ($R=-0,29$; $p=0,029$).

Вміст ІБЗЖК крові за оптимізованої ІТ був нижчим і склав 294 (234; 342) пг/мл проти 456 (352; 598) пг/мл за традиційної ІТ ($U=22,5$; $z=3,04$; $p=0,002$) і також не досяг фізіологічного рівня у жодного пацієнта і, відповідно, статистично значимого рівня контрольного показника ні за умов оптимізованої ($G=100$; $z=3,61$; $p<0,001$), ні за умов традиційної ІТ ($G=100$; $z=3,61$; $p<0,001$). Проте, було встановлено прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ та вмістом ІБЗЖК крові наприкінці спостереження ($R=-0,68$; $p<0,001$).

Вміст ІЛ-1 β крові на 7-у добу спостереження за оптимізованої ІТ також був нижчим і склав 6,9 (5,47; 8,29) пг/мл проти 7,75 (4,74; 12,3) пг/мл за традиційної ІТ ($U=233$; $z=2,15$; $p=0,031$). Рівень ІЛ-1 β також не досяг фізіологічного рівня у жодного пацієнта і, відповідно, значимого рівня контрольного показника ні за умов оптимізованої ($G=100$; $z=5,1$; $p<0,001$), ні за умов традиційної ІТ ($G=100$; $z=5,2$; $p<0,001$). Звертали на себе увагу зв'язки редукції динаміки ІЛ-1 β зі збільшенням вмісту ТС ($R=0,52$; $p=0,006$), їхньою позитивною динамікою ($R=0,49$; $p=0,012$) і зменшенням вмісту ІБЗЖК ($R=0,54$; $p=0,038$).

Отож, за умови призначення оптимізованої тактики ІТ в крові обстежених пацієнтів зменшився вміст НСЕ, ІБЗЖК, ІЛ-1 β , хоча жоден із цих показників не досяг нормалізації незалежно від обраної тактики ІТ. Зміни рівня НСЕ, ІБЗЖК крові були безпосередньо пов'язані з призначенням оптимізованої тактики ІТ, а

зміни концентрації IL-1 β у крові – з концентрацією і динамкою ТС та ІБЗЖК. Відомо, що НСЕ є маркером клітинного ушкодження нервової тканини, так як міститься як у нейронах, так і в мікроглії, олігодендроцитах і астроцитах. Вільні радикали та прозапальні цитокіни є факторами, які пошкоджують клітини нервової системи. Відповідно, зниження вмісту цих флогенів має зменшувати нейроцитарне ушкодження та рівень НСЕ. Крім того, деякі дослідники підкреслюють антиоксидантні властивості самого цинку. Відомо також, що рівень ІБЗЖК корелює з IL-1 β і вмістом бактеріального ліпополісахариду. Це пояснюється ініціацією прозапальної відповіді бактеріальною транслокацією через ушкоджену кишкову стінку [179, 193, 228].

Можна очікувати, що оптимізована ІТ чинить протективну дію на слизову оболонку ШКТ, запобігаючи бактеріальній транслокації, що підтверджується й іншими дослідженнями [248, 189].

Ефективність оптимізованої ІТ було підтверджено результатами аналізу медико-соціальних показників. Зокрема, за умов оптимізованої ІТ більш часто зустрічалася динаміка зменшення виразності ГІН за шкалою LIFE – у 64% випадків (18/28), у той час як за традиційної ІТ – у 30% (9/30) ($\chi^2=6,84$; $p=0,009$). Шанси отримати зниження ступеня ГІН за шкалою LIFE були вищими за оптимізованої ІТ ($OR=4,2$ (95%CI [1,4; 12,6])). Так само, динаміка зменшення виразності проявів ГІН за шкалою WGAP була відмічена у 82% випадків за оптимізованої ІТ (23/28), у той час як за умов традиційної ІТ цей показник склав 57% (17/30) ($\chi^2=4,39$; $p=0,035$). Шанси отримати зниження оцінки ГІН за шкалою WGAP також були значимо вищими за традиційної ІТ ($OR=3,52$ (95%CI [1,05; 11,8])). Під впливом оптимізованої тактики ІТ значимо виразною була динаміка зменшення тяжкості стану пацієнтів за шкалою SAPS, яка зменшилася в 76% випадків (22/29), у той час як за традиційної ІТ тільки у 50% випадків (15/30) ($\chi^2=4,22$; $p=0,045$). Шанси досягнути зменшення тяжкості стану були значимо вищими у пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ ($OR=3,43$ (95%CI [1,03; 9,55])). Також у пацієнтів з ГПМК встановлено зменшення його тяжкості за даними оцінки шкали NIHSS: в основній групі воно відбулось в 73% випадках (16/22), а в групі порівняння – в 42%

випадках (10/24) ($\chi^2=4,51$; $p=0,034$). Шанси досягнути зменшення тяжкості ГПМК у пацієнтів основної групи були значимо вищими, ніж в групі порівняння ($OR=3,73$ (95%CI [1,08; 12,91])). Було встановлено статистично значиму різницю в зменшенні частоти реєстрації ознак ССЗВ: за умов оптимізованої ІТ – в 45% випадків (13/29), у той час як за традиційної ІТ – у 23% випадків (5/22) ($\chi^2=4,44$; $p=0,035$). Шанси на зменшення ознак ССЗВ були значимо вищими у пацієнтів з оптимізованою тактикою ІТ ($OR=3,58$ (95%CI [1,06; 12,06])). Вплив додаткового застосування препаратів цинку та антиоксидантів на медико-соціальні показники показано в ряді інших досліджень [78, 84, 108, 242, 190].

Отримані результати дослідження надали можливість розробити прогностичну модель визначення ризику розвитку дефіциту цинку методом розрахунку НІП за Є. Н. Шиганом [44, 60]. До діагностично значимих критеріїв зі значимим рівнем кореляційних зв'язків було відібрано такі критерії: відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку ($R=0,27$; $p=0,033$), вік старше 50 років ($R=-0,32$; $p=0,012$), наявність ГІН за оцінкою шкали LIFE на 7-у добу спостереження ($R=0,27$; $p=0,008$), тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів ($R=0,28$; $p=0,033$), відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS ($R=0,39$; $p=0,002$), відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго ($R=0,33$; $p=0,011$), рівень СОД менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження ($R=0,32$; $p=0,001$), рівень ТС менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження ($R=0,52$; $p<0,001$), рівень ІБЗЖК більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження ($R=0,36$; $p=0,048$), рівень IL-1 β більше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження ($R=0,33$; $p=0,013$), ламкість нігтів на 1-у добу спостереження ($R=0,36$; $p=0,004$), ламкість нігтів на 7-у добу спостереження ($R=0,32$; $p=0,015$), абсолютне значення Pull-тесту менше Ме в групі дослідження на 7-у добу спостереження ($R=-0,28$; $p=0,028$). Також було встановлено діагностичну цінність цих критеріїв. З використанням цих показників було розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ, що має високі показники діагностичної чутливості, специфічності й точності ($Se=52,6\%$; $Sp=93,8\%$; $Ac=64,8\%$ відповідно).

Висновки до розділу 8.

У результаті проведеного дослідження підвищено ефективність ІТ хворих із ГЦН шляхом визначення, корекції та прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних і метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку, а саме:

1. Охарактеризовано клініко-метаболічні порушення гомеостазу цинку та їхній вплив на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із гострою церебральною недостатністю: високу частоту реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку, збереження гіпоцинкемії протягом 7 діб, низьку активність СОД крові, знижений рівень ТС крові, зв'язки метаболічних цинк-залежних показників з летальністю пацієнтів, загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі, тривалістю госпіталізації у ВАІТ, оцінкою ГІН за шкалою LIFE та WGAP.

2. Встановлено морфологічні еквіваленти порушення гомеостазу цинку і його тканинний вміст із боку нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із ГЦН, як-от: наявність стереотипних патологічних змін у зоні церебрального ураження, інтактному гіпокампі та тонкій кишці, які свідчили про розлади кровообігу, початкові ознаки запалення, важкі дистрофічні зміни з прогресуванням необоротних некротичних змін і організацією обмеження зони ураження, і наявність у досліджених тканинах гіпоцинкгестії, що є взаємопов'язаним, і має значимий зв'язок із виживанням пацієнтів через вміст цинку в тканинах кишківника.

3. Доведений зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушенням гомеостазу цинку у хворих із ГЦН, які потребують ІТ: підвищення маркерів церебрального ураження - НСЕ, слизової оболонки ШКТ – ІБЗЖК, показників активації симпатикотонічних впливів, на які згодом чинять вплив рівень цинку і активність цинк-залежних метаболітів, доводять зв'язок між нервовою і гастроінтестинальною системою як нейро-вегетативним і так і метаболічним шляхами.

4. Обґрунтовано заходи оптимізації ІТ, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у хворих із ГЦН,

а саме: продемонстровано позитивний вплив оптимізованої ІТ на відновлення рівню цинку, ТС, збільшення активності СОД, зменшення вмісту НСЕ, ІБЗЖК, ІЛ-1 β у крові, доведено зв'язки зміни рівня НСЕ та ІБЗЖК крові з призначенням оптимізованої тактики ІТ, динаміки концентрації ІЛ-1 β у крові з концентрацією і динамкою ТС та ІБЗЖК.

5. Оцінена ефективність оптимізованої тактики ІТ, яка значимо зменшує прояви ГІН, ознак ССЗВ, зменшує тяжкість стану у пацієнтів із ГЦН на тлі вихідного дефіциту цинку та розроблена методика прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю яка має високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності.

Матеріали даного розділу оприлюднено в таких наукових працях:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Рева М. О. Гастроінтестинальна недостатність у критичних хворих з церебральною патологією. *Острые и неотложные состояния в практике врача: матеріали шостого Британсько-Українського симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»*, м. Київ, 24–25 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 49.

2. Терів П. С. Стан та наслідки порушень обміну цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів "Актуальні питання клінічної медицини", м. Полтава, 26 травня 2014 р. Полтава, 2014. С. 91.

3. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с.

4. Терів П. С. Формування дефіциту цинку в інтенсивній терапії хворих з неврологічною патологією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної

конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 20 листопада 2015 р. Полтава, 2015. С. 30.

5. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Терів К. О. Проблеми в діагностиці гастроінтестинальної недостатності в пацієнтів у критичних станах. *Медицина неотложных состояний*: матеріали VII Національного конгреса Асоціації анестезіологів України, г. Дніпр, 21–24 сентября 2016 г. Дніпр, 2016. № 4(75). С. 230–231.

6. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. T. LXIX, N. 6. P. 726–729.

7. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127.

8. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Вегетативні механізми формування гастроінтестинальних порушень у хворих з ішемічним інсультом, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» IV Галицькі анестезіологічні читання, м. Тернопіль, 15–16 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. № 1(82). С. 102–103.

9. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Прогностичні фактори розвитку недостатності цинку у неврологічних хворих, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 13–15 вересня 2018 р. Київ, 2018. № 3(84). С. 103.

10. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). P. 99–102.

11. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної*

стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини". 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86.

12. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100). С. 91–95.

13. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50–55.

14. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141–146.

15. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Кишково-мозкова вісь при гострій церебральній недостатності: акцент на метаболізмі цинку. *Медицина невідкладних станів: тези одинадцятого Британсько-українського симпозіуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ», м. Київ, 17–20 квітня 2019 р. Київ, 2019. № 2(97). С. 257–258.*

16. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Метаболічні ланки інтеркурентності при гострій церебральній недостатності. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 19–21 вересня 2019 р. Київ. 2019. № 3(88). С. 96.*

ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано практичні шляхи розв'язання наукової задачі – підвищення ефективності ІТ хворих із ГЦН шляхом визначення, корекції та прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

1. Охарактеризовано клініко-метаболічні порушення гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу ІТ у хворих із ГЦН, які на фоні вихідної гіпоцинкемії довели наявність і збереження протягом 7-ми діб високої частоти реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку: позитивний Pull-тест - 71%, ксероз - 52%, лейконіхії - 46%, глосит – 38% випадків; нижчих за контрольні значення в крові вмісту цинку в 1,14 рази ($p=0,002$), активності СОД в 5,5 рази Од/мл ($p<0,001$), тіолових сполук в 1,76 рази ($p<0,001$), що є більш характерним для осіб з ППРА і негативно впливає на показники летальності ($R=-0,35$; $p<0,001$), оцінки тяжкості ГПМК за шкалою NIHSS ($R=-0,35$; $p=0,024$), її динаміку ($R=-0,33$; $p=0,024$) та динаміку глибини порушення свідомості ($R=0,39$; $p=0,039$).

2. Встановлено морфологічні еквіваленти порушення гомеостазу цинку та його тканинний вміст з боку нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із ГЦН: наявність стереотипних патологічних змін не лише в демаркаційній зоні церебрального ураження, а також в інтактному гіпокампі і тонкій кишці, які свідчили про розлади кровообігу, початкові ознаки запалення, важкі дистрофічні зміни та зниження відносно контрольних значень вмісту цинку в демаркаційній зоні церебрального ураження в 1,82 рази ($p=0,009$) у 86% випадків, в інтактному гіпокампі - 3,75 рази ($p<0,001$) у 95% випадків, в тонкій кишці – 5,84 рази ($p<0,001$) у 100% випадків, що є взаємопов'язним і має значимий зв'язок із виживанням пацієнтів через вміст цинку в тканинах кишківника на 1-у ($R=0,62$, $p=0,022$) і 3-ю доби лікування ($R=0,61$, $p=0,003$).

3. Доведені взаємні зв'язки патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем із порушенням гомеостазу цинку у хворих із ГЦН, які

потребують ІТ, що полягали у прогресуванні ГІН через активацію центральної симпатикотонічної регуляції, про що свідчать кореляційні зв'язки між ГІН та АМо на 1-у ($R=0,4$; $p=0,016$) і АМо ($R=0,48$; $p=0,044$), АМо/ ΔX ($R=0,7$; $p<0,001$), АМо/Мо ($R=0,48$; $p=0,047$), ІН ($R=0,74$; $p<0,001$), ΔX ($R=-0,79$; $p<0,001$) на 7-у добу спостереження, що у свою чергу, залежить від виразності органічного церебрального ураження, про що свідчать зв'язки рівня НСЕ на 1-у добу та АМо/ ΔX ($R=0,7$; $p=0,034$), АМо/Мо ($R=0,73$; $p=0,025$), ІН ($R=0,73$; $p=0,025$); на 7-у добу спостереження в патогенезі ГІН починає відігравати роль формування метаболічного компоненту церебрально-гастроінтестинальної вісі, про що свідчать зв'язки між АМо та вмістом цинку крові ($R=-0,49$; $p=0,041$), АМо та активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$), АМо/Мо і активністю СОД крові ($R=-0,53$; $p=0,033$), АМо та вмістом НСЕ крові ($R=0,52$; $p=0,039$), ΔX і вмістом НСЕ крові ($R=-0,57$; $p=0,022$), АМо/ ΔX та вмістом НСЕ крові ($R=0,55$; $p=0,028$).

4. Обґрунтовані заходи оптимізації ІТ, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у хворих із ГЦН: при додатковому застосуванні донаторів цинку і сульфгідрильних груп продемонстроване відновлення до рівня контрольних показників значень Pull-тесту через зменшення в 1,14 рази ($p<0,001$), вмісту цинку крові через збільшення в 1,09 рази ($p=0,027$), вмісту ТС крові через збільшення в 1,32 рази ($p=0,004$), підвищення активності СОД крові в 1,33 рази ($p=0,018$), зменшення вмісту НСЕ крові 1,29 рази ($p<0,001$), зниження вмісту ІБЗЖК крові в 1,55 рази ($p=0,002$), зменшення вмісту ІЛ-1 β крові в 1,12 рази ($p=0,031$).

5. Оцінена ефективність оптимізованої тактики інтенсивної терапії як така, що зменшує шанси пацієнтів із ГЦН на тлі вихідної гіпоцинкемії на прогресування ГІН ($OR=4,2$ (95%CI [1,4; 12,6]), ССЗВ ($OR=3,58$ (95%CI [1,06; 12,06]), тяжкості стану ($OR=3,43$ (95%CI [1,03; 9,55]), покращує динаміку зменшення тяжкості ГПМК ($OR=3,73$ (95%CI [1,08; 12,91]) та розроблена методика прогнозування ризику розвитку дефіциту у пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ з доведеною ефективністю прогностичної моделі ($Se=52,6\%$; $Sp=93,8\%$; $Ac=64,8\%$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із ГЦН під час проведення ІТ рекомендовано враховувати вихідні значення рівня цинку крові та їх динамічні зміни.
2. У пацієнтів із ППРА слід очікувати більш виражених порушень вмісту цинку і пов'язаних із ним негативних метаболічних реакцій – зниження рівня ТС, активності СОД.
3. У пацієнтів із ГЦН при організації клінічного менеджменту ГІН доцільно враховувати стан ВНС за даними КІГ протягом всього періоду ІТ, а також зміни рівнів цинку, ТС, ІБЗЖК, активності СОД, починаючи із 7-ї доби лікування.
4. Пацієнтам із ГЦН з наявною гіпоцинкемією в програмі ІТ рекомендовано додаткове призначення відповідно до інструкцій виробників цинку сульфату моногідрату ентерально в добовій дозі 248 мг та ацетилцистеїну внутрішньовенно в добовій дозі 300 мг, що дозволить підвищити ефективність ІТ.
5. Для прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ рекомендовано застосовувати метод НІП, використовуючи діагностично значимі ознаки з високою інформативністю: відсутність лікувальної корекції дефіциту цинку, вік старше 50 років, тяжкість стану за оцінкою шкали SAPS більше 9 балів, відсутність динаміки зменшення тяжкості стану за оцінкою шкали SAPS, відсутність динаміки поліпшення рівня свідомості за оцінкою шкали ком Глазго, ламкість нігтів на 1-у добу спостереження, а на 7-у добу спостереження – наявність ГІН за оцінкою шкали LIFE, рівень СОД $<0,03$ Од/мл, рівень ТС <279 мкмоль/л, рівень IL-1 β $>7,75$ пг/мл, ламкість нігтів, абсолютне значення Pull-тесту >8 шт.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агроекологічний атлас Полтавщини : лабораторний практикум для студ. вищ. навч. закл. / Голік Ю. С. та ін. Полтава : Оріяна, 2009. 70 с.
2. Активность матриксных металлопротеиназ и изменение количества коллагена I типа при действии антиоксидантов на фибробласты кожи человека / Агафонова А.В., Кирпичникова К.М., Гамалей И.А., Воронкина И.В. Сборник тезисов VIII научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, в рамках мероприятий, посвященных 190-летию со дня основания Технологического института (с международным участием), г. Санкт-Петербург, 2–5 апреля 2017 г. Санкт-Петербург, 2018. С. 204–205.
3. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий / Полупнина О. С., Филиппова М. О., Севостьянова И. В., Воронина Л. П. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25640>.
4. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний : 2-е изд., дополн. и исправл. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2010. 248 с.
5. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2011. Т. 1, № 3. С. 54-58.
6. Алиева Т. У., Федоров С. В., Свиридов С. В. Концентрация цинка и меди в плазме крови у больных с гнойными ранами мягких тканей. *Анестезиология и реаниматология*. 2010. № 3. С. 8-12.
7. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика : пер. с англ. / под ред. Н. Н. Потекаева. Москва : МЕДпресс-информ, 2012. 688 с.
8. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Микроэлементы при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8, № 1. С. 121-124.

9. Большова О. В., Пахомова В. Г. Цинк і його значення для росту та статевого розвитку дітей. *Новая медицина тысячелетия*. 2011. № 3. С. 10-14.
10. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013. № 2. С. 112- 120.
11. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. № 4. С. 8-14.
12. Бонь Е. И., Максимович Н. Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019. Т. 18, № 1. С. 67-72.
13. Ведення сільськогосподарського виробництва у приватному секторі в умовах посиленого антропогенного впливу на навколишнє середовище / Т.М. Мислива та ін.; за ред. Т.М. Мисливої. Житомир: Рута, 2011. 50 с.
14. Галушко О. А., Бабак С. І. Результати застосування удосконаленого алгоритму терапії хворих на гострий інсульт при супутньому цукровому діабеті. *Медицина невідкладних станів*. 2018. № 3(90). С. 35-38.
15. Галушко О.А., Богдан А.М. Дискусійні питання застосування манітолу у хворих на гострий інсульт (огляд літератури й власний досвід). *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 2 (89). С. 23-28.
16. Гребенюк В. Н. Сравнительная характеристика показателей антиоксидантной системы защиты у медицинских работников г. Ханты-Мансийска. *Научный медицинский вестник Югры*. 2017. № 2(12). С. 12-17.
17. Гржибовский А. М., Унгурияну Т. Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS : учебное пособие. Архангельск : Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. 293 с.
18. Дубров С. О., Гавриленко О. О. Оцінка відповідності нутритивної підтримки енергетичним потребам у пацієнтів з тяжкою травмою, поєднаною з

черепно-мозковою травмою. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2 Д. С. 155-159.

19. Ивахненко Е. В. Взгляд анестезиолога на патогенез шока с точки зрения инфузионной терапии. *Клінічна хірургія*. 2015. № 9. С. 69-71.

20. Изменение концентрации общего и лабильного цинка у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема препарата «Цинктерал» / Ю. А. Котова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25312>.

21. Інструкція щодо заповнення форми первинної облікової документації № 003/о “Медична карта стаціонарного хворого № ___” : затв. наказом М-ва охорони здоров’я України від 14.02.2012 № 110 ; у редакції наказу М-ва охорони здоров’я України від 21.01.2016 № 29. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0662-12> (дата звернення: 26.01.2020).

22. Інтенсивна терапія пацієнтів із черепно-мозковою травмою: чи є можливість покращити результати лікування? / С.О. Дубров та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 3(74). С. 51-57.

23. Клиническая фармакология взаимодействий цинка и железа / Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Федотова Л.Э. *Лечебное дело*. 2010. № 1. С. 31-41.

24. Клинические шкалы в неврологии / Левин О. С., Васенина Е. Е., Ганькина О. А., Чимагомедова А. Ш. Москва : МЕДпресс-информ, 2019. 192 с.

25. Короткий Н. Г., Наринская Н. М., Бельмер С. В. Кожные проявления патологии органов пищеварения. *Лечащий врач*. 2014. № 2. С. 66-71.

26. Липатова Л. В., Алексеева Д. В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией : методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Санкт-Петербург, 2018. 21 с.

27. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2015. № 2. С. 55- 59.

28. Макро- та мікроеlementи (обмін, патологія та методи визначення) : монографія / М. В. Погорелов та ін. Суми : Сумський державний університет, 2010. 146 с.
29. Малин Д. И. Терапия критических состояний в психиатрии : клинические рекомендации. Москва : Российское общество психиатров, 2015. 33 с.
30. Мартишин О. Анестезіологія та інтенсивна терапія: інновації в Україні та світі // *Український медичний часопис*. 2018. № 3, Т. 1. С. 20-24.
31. Марушко Ю. В., Асонов А. О. Роль дефіциту цинку у клінічній практиці. *Новая медицина тысячелетия*. 2011. № 3. С. 3-9.
32. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов (обзор литературы) / Рысбекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Балабекова М.К., Аканов А.А. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014. № 1. С. 298-302.
33. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. 103 с.
34. Многолетний опыт лечения острых нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу / Е. А. Емельянова и др. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2 Д. С. 176-179.
35. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии (обзор литературы) / А. В. Ошоров и др. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013. Т. 10, № 2. С. 52-59.
36. Надрага О. Б. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей. *Здоровье ребёнка*. 2011. № 4 (31). С. 104-106.
37. Новикова Л.Б., Громова О.А., Курамшина Д.Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2010. Т. 5, № 4. С. 156-160.

38. Определения и классификации интестинальной недостаточности у взрослых / Л. А. Мальцева и др. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 1 (88). С. 76-81.
39. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике : Руководство / П. Г. Мальков и др. ; под ред. П. Г. Малькова, Г. А. Франка. изд. 2-е. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 108 с.
40. Острая церебральная недостаточность / Белкин А. А., Давыдова Н. С., Левит А. Л., Лейдерман И. Н. Екатеринбург : УГМУ. 2014. 75 с.
41. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях / Ю. Я. Венгеров и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20, № 3. С. 17-22.
42. Патогенетические аспекты формирования острой фокальной ишемии головного мозга / А.С. Чуканова и др. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 12, Вып. 2. С. 4-10.
43. Перфузионно-метаболическое сопряжение при острой церебральной недостаточности. Исследование ACIPS. Часть 1. Оценка объемного мозгового кровотока / В.С. Громов и др. *Анестезиология и реаниматология*. 2013. № 4. С. 37-41.
44. Петров А. Г., Кныш О. И., Петров Г. П. Методические подходы к прогнозированию позитивного корпоративного имиджа фармацевтических организаций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. Вып. №1, Том 9. С. 130-135.
45. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий / Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Волков А. В., Заржецкий Ю. В. *Общая реаниматология*. 2006. Т. 2, № 5-6. С. 85-96.
46. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний / Егорова Е. Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А., Мартынов А. И. *Терапевтический архив*. 2015. Т.87, № 8. С. 16-28.

47. Рахимбаева Г. С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2011. № 2. С. 123-128.
48. Ребров О. Ю. Современные требования к описанию в публикациях. Процедуры и результаты статистического анализа медико-биологических данных. *Dental Science and Practice*. 2014. № 1. С. 44-48.
49. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, 2006. 312 с.
50. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Российская ринология*. 2018. Т. 26, № 1. С. 65-68.
51. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг / А.А. Потапов и др. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016. Т. 80, № 1. С. 98-106.
52. Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражение кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение, профилактика. Санкт-Петербург : Наука и техника, 2012. 912 с.
53. Розширення діагностичного алгоритму при атопічному дерматиті / І. А. Маштакова та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 3(81). С. 40-44.
54. Синергидное применение цинка и витамина С для поддержки памяти, внимания и снижения риска развития заболеваний нервной системы / О. А. Громова и др. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 7. С. 112-119.
55. Современный взгляд на патогенез и интенсивную терапию острой церебральной ишемии / А.А. Фирсов и др. *Архив внутренней медицины*. 2012. № 3(5). С. 29-33.
56. Содержание провоспалительных цитокинов и васкулярной молекулы адгезии 1 типа в остром периоде ишемического инсульта / Ю.А. Крохалева и др. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015. Т.20, № 4. С. 49–52.

57. Спирин А. В. Общая патология критических, терминальных и постреанимационных состояний (лекция). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015. № 5. С. 127-131.

58. Сравнительный анализ микроэлементных профилей 10 отделов головного мозга при ишемическом инсульте и без ишемических повреждений / З. К. Зангиева и др. *Земский врач*. 2013. Т.4. С.21–30.

59. Стаднік С. М. Синдром гострої церебральної недостатності як концепція реаніматології. *Ліки України*. 2011. № 4. С. 77-80.

60. Степанченко К. А. Прогнозирование риска развития головной боли напряжения у подростков. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 4. С. 51-54.

61. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейропедиатрии и нейродиетологии. *Лечащий врач*. 2012. № 1. С. 44-47.

62. Тарасова І. В. Особливості мікроелементного забезпечення тканин головного мозку щурів в умовах експериментальної гіпоксії різного ступеня тяжкості. *Морфологія*. 2011. Т. V, № 2. С. 84-90.

63. Тиол-дисульфидный статус системы кофермента А при моделировании системного воспаления и введении редокс-модулирующих соединений / В. А. Гуринович и др. *Актуальные вопросы физиологии* : сборник материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию каф. норм. физиологии ГрГМУ, г. Гродно, 23 мая 2019 г. Гродно, 2019. С.84-87.

64. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. *Трудный пациент*. 2010. Т. 8, № 3. С. 45–53.

65. Унгуряну Т. Н., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. *Экология человека*. 2011. № 5. С.55-60.

66. Фесенко У. А., Лобойко К.М. Стрес-реакція у пацієнтів, які перебувають у коматозному стані. *Клінічна хірургія*. 2017. № 4. С. 46-48.

67. Халиуллина С. В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6, № 3. С. 72-78.
68. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман та ін. *Український медичний часопис*. 2013. № 2 (94), III/IV. С. 42-47.
69. Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015. Т. 14, № 2. С. 16-22.
70. Ших Е.В., Раменская Г.В., Гребенщикова Л.Ю. Всасывание цинка при приеме в составе различных витаминно-минеральных комплексов: *Лечебное дело*. 2010. № 4. С. 17-22.
71. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / редкол.: П. С. Мельник та ін. Київ : ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Медінформ, 2018. 458 с.
72. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49, No. 3. P. e46–e99. DOI : <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
73. A retrospective mixed-methods evaluation of a national ORS and zinc scale-up program in Uganda between 2011 and 2016 / F. Lam et al. *Journal of global health*. 2019. Vol. 9, No. 1. DOI : <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010504>.
74. A Review of Traumatic Brain Injury and the Gut Microbiome: Insights into Novel Mechanisms of Secondary Brain Injury and Promising Targets for Neuroprotection / Zhu C. S., Grandhi R., Patterson T. T., Nicholson S.E. *Brain sciences*. 2018. Vol. 8, Issue 6. DOI : <https://doi.org/10.3390/brainsci8060113>.
75. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report / N. Nistor et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, Issue 20. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003553>.

76. Akbari G. Role of Zinc Supplementation on Ischemia/Reperfusion Injury in Various Organs. *Biological Trace Element Research*. 2019. DOI : <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01892-3>.
77. Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*. 2017. Vol. 5, Issue 3. P. 127-136.
78. Alker W., Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Issue 8. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu10080976>.
79. An evaluation of a national oral rehydration solution and zinc scale-up program in Kenya between 2011 and 2016 / F. Lam et al. *Journal of global health*. 2019. Vol. 9, No. 1. DOI : <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010505>.
80. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling / Y. Wang et al. *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. DOI : <https://doi.org/10.1038/ncomms5432>.
81. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging / S. J. Catchlove et al. *Public Library of Science One*. 2018. Vol. 13, Issue 5. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197055>.
82. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integrative Medecine: A Clinician`s journal*. 2018. Vol. 17, Issue 4, P. 28–32.
83. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers / Pfortmueller C. A., Meisel C., Fux M., Schefold J. C. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2017. Vol. 5. DOI : <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>.
84. Association between dietary zinc intake and mortality among Chinese adults: findings from 10-year follow-up in the Jiangsu Nutrition Study / Z. Shi et al. *European journal of nutrition*. 2018. Vol. 57, Issue 8. P. 2839-2846.
85. Association between serum zinc and copper levels and antioxidant defense in subjects infected with human T-lymphotropic virus type 1 / S. Abolbashari et al. *Journal of blood medecine*. 2018. Vol. 10. P. 29-35.

86. Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study / E. S. Eshak et al. *The Journal of nutritional biochemisry*. 2018. Vol. 56. P. 126-132.
87. Baker L. B. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019. Vol. 6, Issue 3. P. 211–259.
88. Baltaci A.K., Yuce K., Mogulkoc R. Zinc Metabolism and Metallothioneins. *Biological trace element research*. 2018. Vol.183, Issue 1. P. 22-31.
89. Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Phase Angle on Different Oral Zinc Supplementation in Eutrophic Children: Randomized Triple-Blind Study / K. M. Vermeulen et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Issue 6. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu11061215>.
90. Bon L. I., Maksimovich N. Y., Zimatkin S. M. Effects of experemental cerebral ishemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. *Bioprocess Engineering*. 2018. Vol. 2, Issue 1. P. 1-5.
91. Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: insights from functional and metabolic neuroimaging studies / H. M. Rooijackers et al. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016. Vol. 73. P. 705–722.
92. Brett B. E., De Weerth C. The microbiota-gut-brain axis: A promising avenue to foster healthy developmental outcomes. *Developmental Psychobiology*. 2019. Vol. 61, Issue 5. P. 772–782.
93. Burjonrappa S. C., Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012. Vol. 47, Issue 4. P. 760-771.
94. Burtis C. A., Ashwood E. R., Bruns D. E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics: 5th ed. St. Louis. Missouri, 2011. 2256 p.
95. Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? / O. Uzun et al. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2014. Vol. 14, Issue 3. P. 99–103.

96. Causes of coma and their evolution in the medical intensive care unit / N. Weiss et al. *Journal of Neurology*. 2012. Vol. 259. P. 1474–1477.
97. Ceftriaxone- and N-acetylcysteine-induced brain tolerance to ischemia: Influence on glutamate levels in focal cerebral ischemia / W. Krzyżanowska et al. *Public Library of Science One*. 2017. Vol. 12, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186243>.
98. Cerebral Ischemic Postconditioning Plays a Neuroprotective Role through Regulation of Central and Peripheral Glutamate / J. You et. al. *Biomed Research International*. 2018. Vol. 2018. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/6316059>.
99. Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) assessed by combined Doppler and spectroscopic OCT / Chong S. P., Merkle C. W., Leahy C., Srinivasan V. J. *Biomedical Optics Express*. 2015. Vol. 6, Issue 10. P. 3941-3951. DOI : <https://doi.org/10.1364/BOE.6.003941>.
100. Change in endothelial vascular reactivity and acute brain dysfunction during critical illness / C. G. Hughes et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115, No. 5. P. 794-795.
101. Chelating intracellularly accumulated zinc decreased ischemic brain injury through reducing neuronal apoptotic death / Y. Zhao et al. *Stroke*. 2014. Vol. 45, Issue 4. P. 1139-1147.
102. Chemistry of Europe's agricultural soils – Part A: Methodology and Interpretation of the GEMAS Data Set. / Ed.: C. Reimann et al. Hannover : Schweizerbart'sche, 2014. 523 p.
103. Clinical review: Neuromonitoring - an update / N. Stocchetti et al. *Critical Care*. 2013. Vol. 17. DOI : <https://doi.org/10.1186/cc11513>.
104. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>.
105. Cope E. C., Morris D. R., Levenson C. W. Improving treatments and outcomes: an emerging role for zinc in traumatic brain injury. *Nutrition reviews*. 2012. Vol. 70, Issue 7. P. 410–413.

106. Copper-zinc superoxide dismutase (Sod1) activation terminates interaction between its copper chaperone (Ccs) and the cytosolic metal-binding domain of the copper importer Ctr1 / A. Skopp et al. *Biometals*. 2019. Vol. 32, Issue 4. P. 695-705.
107. Critical care bed growth in the United States. A comparison of regional and national trends. / D. J. Wallace et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 191, No. 4. P. 410-416. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1746OC>.
108. Darweesh S. K., Ibrahim M. F., El-Tahawy M. A. Effect of N-Acetylcysteine on Mortality and Liver Transplantation Rate in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: A Multicenter Study. *Clinical drug investigation*. 2017. Vol. 37, Issue 5. P. 473-482.
109. Delirium in the Critically Ill Patients: Is It Easily Diagnosed? What is the Incidence and What is the Management? / Zaghla H. E., Radwan W. A., Zein K., Khaled R. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2019. Vol. 8, Issue 7. P. 80-91.
110. Design of a randomized controlled trial of zinc supplementation to improve markers of mortality and HIV disease progression in HIV-positive drinkers in St. Petersburg, Russia / N. Gnatienko et al. *HIV clinical trials*. 2018. Vol. 19, Issue 3. P. 101–111.
111. Dienel G. A. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiological Reviews*. 2019. Vol. 99, Issue 1. P. 949-1045. DOI : <https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017>.
112. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine / A. Haghikia et al. *Immunity*. 2015. Vol. 43, Issue 4. P. 817–829.
113. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection / J. P. Zackular et al. *Nature Medicine*. 2016. Vol. 22, Issue 11. P. 1330-1334.
114. Effect of zinc deficiency on intestinal mucosal morphology and digestive enzyme activity in growing rat / A. J. Ying et al. *Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics*. 2011. Vol. 49, Issue 4. P. 249-254.

115. Effect of zinc supplementation on neuronal precursor proliferation in the rat hippocampus after traumatic brain injury / E. C. Cope et al. *Experimental neurology*. 2016. Vol. 279. P. 96-103.

116. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 / B. S. Samuel et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, Issue 43. DOI : <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>.

117. Efficacy of N-acetyl cysteine in traumatic brain injury / K. Eakin et al. *Public Library of Science One*. 2014. Vol. 9, Issue 4. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090617>.

118. Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis - a randomized controlled trial / Banupriya N. et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017 Vol. 30, Issue 13. P. 1627-1631.

119. Emerging therapies in traumatic brain injury / P. M. Kochanek et al. *Seminars in neurology*. 2015. Vol. 35, Issue 1. P. 83–100.

120. Erdman J., Oria M., Pillsbury L. Nutrition and Traumatic Brain Injury: Improving Acute and Subacute Health Outcomes in Military Personnel. Washington : National Academies Press, 2011. 431 p.

121. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology / R. Burgos et al. *Clinical nutrition*. 2018. Vol. 37, Issue 1. P. 354-396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>.

122. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. / P. Singer et al. *Clinical nutrition*. 2019. Vol. 38, Issue 1. P. 48-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.

123. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar A.H. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *Journal of reproduction & infertility*. 2018. Vol. 9, Issue 2. P. 69–81.

124. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, Issue 6. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.

125. Garg R. K., Malhotra H. S., Kumar N. Approach to a case of myeloneuropathy. *Annals of Indian Academy Neurology*. 2016. Vol. 19, Issue 2. P. 183–187.
126. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / A. R. Blaser et al. *Intensive Care Medicine*. 2012. Vol. 38, Issue 3. P. 384–394.
127. Genetic Variations as Modifying Factors to Dietary Zinc Requirements-A Systematic Review. / Day K. J., Adamski M. M., Dordevic A. L., Murgia C. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, Issue 2. P. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu9020148>.
128. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) / C. B. Rueda et al. *Biochimistry Biophysics Acta*. 2016. Vol. 1857, Issue 8. P. 1158-1166.
129. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney et al. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80, Issue 1. P. 6-15.
130. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis / M. Clapp et al. *Clinics and Practice*. 2017. Vol. 7, Issue 4. DOI : <https://doi.org/10.4081/cp.2017.987>.
131. Handbook of Chemistry and Physics: 93rd Edition / Editor-in-chef W. M. Haynes et al. New York: CRC Press, 2012. 2664 p.
132. Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients / M. Rech et al. *Nutrition in clinical practice*. 2014. Vol. 29, Issue 1. P. 78-89.
133. Heavy Metals in Soils: Trace Metals and Metalloids in Soils and Their Bioavailability / Ed. B. J. Alloway et al. London: Springer, 2013. 613 p.
134. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of immunology research*. 2016. Vol. 2016. DOI : <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>.
135. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Current Opinion in Critical Care*. 2012. Vol. 18, Issue 5. P. 518-526.

136. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity / Paulose J. K., Wright J. M., Patel A. G., Cassone V. M. *Public Library of Science One*. 2016. Vol. 11, Issue 1. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146643>.

137. Identification of a Hemolysis Threshold That Increases Plasma and Serum Zinc Concentration / D.W. Killilea et al. *The journal of nutrition*. 2017. Vol. 147, Issue 6. P.1218-1225.

138. Identification of acute brain failure using electronic medical records / D.R. Reddy et al. *Journal of Critical Care*. 2016. Vol. 34. P. 12-16.

139. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients / M. Voth et al. *World journal of surgery*. 2017. Vol. 41, Issue 12. P. 3120-3127.

140. Incidence of Cardiac Dysfunction After Brain Injury / Sijercic S., Krdzalic A., Avdagic H., Krdzalic G. *Medical Archives*. 2018. Vol. 72, Issue 5. P. 316-318.

141. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis / J. M. Yano et al. *Cell*. 2015. Vol. 161, Issue 2. P. 264–276.

142. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients / Esme M., Topeli A., Yavuz B. B., Akova M. *Frontiers in Medicine*. 2019. Vol. 6, Issue 118. DOI : <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00118>.

143. Influence of zinc supplementation on immune parameters in weaned pigs / Kloubert V. et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018. Vol. 49. P. 231-240.

144. Innate and adaptive immune dysregulation in critically ill ICU patients / N. A. Duggal et. al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, Issue 1. DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28409-7>.

145. Innate immunity gene expression changes in critically ill patients with sepsis and disease-related malnutrition / R. Słotwiński et al. *Central European Journal of Immunology*. 2015. Vol. 40, Issue 3. P. 311–324.

146. Interleukin 6 and Apolipoprotein E as Predictors of Acute Brain Dysfunction and Survival in Critical Care Patients / S. A. Alexander et al. *American Journal of Critical Care*. 2014. Vol. 23, Issue 1. P. 49–57.
147. Isgrò M. A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015. Vol. 867. P. 125-143.
148. Katzenberger R. J., Ganetzky B., Wassarman D. A. The gut reaction to traumatic brain injury. *Fly (Austin)*. 2015. Vol. 9, Issue 2. P. 68–74.
149. Kawahara M., Tanaka K. I., Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Issue 2. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu10020147>.
150. Kazemirad H., Kazerani H. R. Nitric oxide plays a pivotal role in cardioprotection induced by pomegranate juice against myocardial ischemia and reperfusion. *Phytotherapy Research*. 2018. Vol. 32, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.1002/ptr.6150>.
151. Kostecka-Sochoń P., Onopiuk B. M., Dąbrowska E. Protective Effect of Increased Zinc Supply against Oxidative Damage of Sublingual Gland in Chronic Exposure to Cadmium: Experimental Study on Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/3732842>.
152. Krężel A., Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, Issue 6. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms18061237>.
153. Lactate is always the end product of glycolysis / Rogatzki M. J, Ferguson B. S., Goodwin M. L., Gladden L. B. *Frontiers in neuroscience*. 2015. Vol. 9, Issue 22. DOI : <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00022>.
154. Lalkovičová M., Danielisová V. Neuroprotection and antioxidants. *Neural regeneration research*. 2016. Vol. 11, Issue 6. P. 865–874.
155. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2010. Vol. 460. P. 525-542.

156. Lazzerini M., Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. DOI : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
157. Lee K. E., Kang Y. S. l-Citrulline restores nitric oxide level and cellular uptake at the brain capillary endothelial cell line (TR-BBB cells) with glutamate cytotoxicity. *Microvascular Research*. 2018. Vol. 120. P. 29-35.
158. Lee S. R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>.
159. Lerner A., Neidhöfer S., Matthias T. The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*. 2017. Vol. 5, Issue 4. DOI : <https://doi.org/10.3390/microorganisms5040066>.
160. MacIntyre N. R. Tissue hypoxia: implications for the respiratory clinician. *Respiratory care*. 2014. Vol. 59, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.4187/respcare.03357>.
161. Mader S. S., Windelspecht M. Human Biology: 14 Edition. New York: McGraw-Hill Education, 2015. 656 p.
162. Malek M. Brain consequences of acute kidney injury: Focusing on the hippocampus. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018. Vol. 37, Issue 4. P. 315-322.
163. Mayer E. A., Savidge T., Shulman R. J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, Issue 6. P. 1500–1512.
164. Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*. 2015. Vol. 125, Issue 3. P. 926–938.
165. Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc Signals and Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>.
166. McClain C., Vatsalya V., Cave M. Role of Zinc in the Development/Progression of Alcoholic Liver Disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2017. Vol. 15. P. 285-295.

167. McEntee C. P., Finlay C. M., Lavelle E. C. Divergent Roles for the IL-1 Family in Gastrointestinal Homeostasis and Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. DOI : <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01266>.
168. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / E. G. Hayman et al. *Neurocritical care*. 2017. Vol. 26, Issue 2. P. 301–310.
169. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine / Š. Šalamon et al. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8, Issue 5. DOI : <https://doi.org/10.3390/antiox8050111>.
170. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies / J. C. Preiser et al. *Critical care*. 2015. Vol. 19, No. 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0737-8>.
171. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons / W. Wang et. al. *Journal Biology Chemistry*. 2015. Vol. 290, Issue 1. P. 168-182.
172. Michinaga S., Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16, Issue 5. P. 9949–9975.
173. Microbiome and intestinal ischemia/reperfusion injury / Y. Nadatani et al. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018. Vol. 63, Issue 1. P. 26–32.
174. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke / V. Singh et al. *Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 36, Issue 28. DOI : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016>.
175. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders / L. F. Iannone et. al. *Expert review of neurotherapeutics*. 2019. Vol. 19, Issue 10. P. 1037-1050.
176. Morris D. R., Levenson C. W. Neurotoxicity of Zinc. *Advances in neurobiology*. 2017. Vol. 18. P. 303-312.
177. Murine Model of Intestinal Ischemia-reperfusion Injury / E. O. Gubernatorova et al. *Journal of vizualized experiments*. 2016. Vol. 111. DOI : <https://doi.org/10.3791/53881>.

178. Nakayama K., Kataoka N. Regulation of Gene Expression under Hypoxic Conditions. *International Journal Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, Issue 13. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms20133278>.
179. Neuron specific enolase is a potential target for regulating neuronal cell survival and death: implications in neurodegeneration and regeneration / R. Polcyn et al. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017. Vol. 4. P. 254-257.
180. Neuronal nitric oxide synthase inhibition reduces brain damage by promoting collateral recruitment in a cerebral hypoxia-ischemia mice model / J. Zhang et al. *Medical Pharmacology Science*. 2018. Vol. 22, Issue 10. P. 3166-3172.
181. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation / Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. *Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15, Issue 18. P. 869-881.
182. Nishito Y., Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2018. Vol. 64, Issue 1. P. 1-7.
183. Niven D. J., Laupland K. B. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care*. 2016. Vol. 20, Issue 1. DOI : <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1406-2>.
184. Non-Adrenergic Vasopressors in Patients with or at Risk for Vasodilatory Shock. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / A. Belletti et al. *Public Library of Science One*. 2015. Vol. 10, Issue 11. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142605>.
185. Noulas C., Tziouvalekas M., Karyotis T. Zinc in soils, water and food crops. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018. Vol. 49. P. 252-260.
186. Nutritional Alterations Associated with Neurological and Neurosurgical Diseases / Y. Dionyssiotis et al. *The Open Neurology Journal*. 2016. Vol. 10. P. 32-41. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874205X01610010032>.
187. Ohashi W., Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of immunology research*. 2019. Vol. 2019. DOI : <https://doi.org/10.1155/2019/8396878>.

188. Osredkar J., Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *Journal of Clinical Toxicology*. 2011. S:3. DOI : <https://doi.org/10.4172/2161-0495.S3-001>.
189. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis / L. Dumitrescu et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018. Vol. 2018. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/2406594>.
190. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – A pilot study / J. Hoeger et al. *Public Library of Science One*. 2017. Vol. 12, Issue 5. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176069>.
191. Plummer M. P., Blaser A. R., Deane A. M. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Critical care*. 2014. Vol. 18, Issue 2. DOI : <https://doi.org/10.1186/cc13780>.
192. Prakash A., Bharti K., Majeed A.B. Zinc: indications in brain disorders. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 29, Issue 2. P. 131-149. DOI: <https://doi.org/10.1111/fcp.12110>.
193. Prasad A. S., Bao B. Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8, Issue 6. DOI : <https://doi.org/10.3390/antiox8060164>.
194. Protein disulfide isomerase as a novel target for cyclopentenone prostaglandins: implications for hypoxic ischemic injury / H. Liu et al. *The FEBS Journal*. 2015. Vol. 282, Issue 10. DOI : <https://doi.org/10.1111/febs.13259>.
195. Qi Z., Liu K. J. Pathophysiological role of zinc in ischemic brain injury. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, Issue 4. P. 5670–5671.
196. Quillinan N, Herson P. S, Traystman R. J. Neuropathophysiology of Brain Injury. *Anesthesiol Clinics*. 2016. Vol. 34, Issue 3. P. 453–464.
197. Ramanathan M., Abdul K. K., Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice. *Behavioral Pharmacology*. 2016. Vol. 27, Issue 7. P. 615-622.

198. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. *International Committee of Medical Journal Editors*. 2019. URL : <http://www.icmje.org/recommendations/>.

199. Reduced extracellular zinc levels facilitate glutamate-mediated oligodendrocyte death after trauma / J. T. Johnstone et al. *Journal of Neuroscience Research*. 2013. Vol. 91(6). P. 828-837.

200. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model / W. Dong et al. *Experimental neurology*. 2015. Vol. 272. P. 181–189.

201. Regional differences in brain glucose metabolism determined by imaging mass spectrometry / A. Kleinridders et al. *Molecular Metabolism*. 2018. Vol. 12. P. 113–121.

202. Rerksupphol S., Rerksupphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatric reports*. 2019. Vol. 11, No. 2. DOI : <https://doi.org/10.4081/pr.2019.7954>.

203. Risk factors and outcomes of critically ill patients with acute brain failure: A novel end point / T.D. Singh et al. *Journal of Critical Care*. 2018. Vol. 43. P. 42-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.028>.

204. Sarkar M., Niranjana N., Banyal P. K. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017. Vol. 34, Issue 1. P. 47-60. DOI : <https://doi.org/10.4103/0970-2113.197116>.

205. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients / Liao M. M. et al. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2014. Vol. 32, Issue 11. P. 1319–1325.

206. Serum Concentrations of Trace Elements Zinc, Copper, Selenium, and Manganese in Critically Ill Patients / Y. H. Lee et al. *Biological Trace Element Research*. 2019. Vol. 188, Issue 2 . P. 316-325.

207. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases / H. Nishikawa et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, Issue 3. DOI : <https://doi.org/10.3390/jcm8030336>.

208. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 / G. Tolhurst et al. *Diabetes*. 2012. Vol. 61. P. 364–371.
209. Src is Implicated in Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Hippocampus Injury and Long-Term Cognitive Impairment in Young Mice via NMDA Receptor Subunit 2A Activation / X. Yu et al. *Neuroscience*. 2018. Vol. 391. P. 1-12.
210. Staniek H. The Combined Effects of Cr(III) Supplementation and Iron Deficiency on the Copper and Zinc Status in Wistar Rats. *Biological trace element research*. 2019. Vol. 190, Issue 2. P. 414–424.
211. Staub E., Evers K., Askie L. M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017. DOI : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012797>.
212. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016. Vol. 36, Issue 3. P. 513–538.
213. Supplements, nutrition, and alternative therapies for the treatment of traumatic brain injury / B. P. Lucke-Wold et al. *Nutritional neuroscience*. 2018. Vol. 21, Issue 2. P. 79–91.
214. Surbatovic M., Vojvodic D., Khan W. Immune Response in Critically Ill Patients. *Mediators of Inflammation*. 2018. Vol. 2018. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/9524315>.
215. Synthesis and characterization of the first inhibitor of N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) / B. Castellani et al. *Chemical Communications*. 2017. Vol. 53, Issue 95. P.12814–12817.
216. The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia / Bratek E., Ziembowicz A., Bronisz A., Salinska E. *Public Library of Science One*. 2018. Vol. 13, Issue 7. P. 34-39.
217. The association of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with acute brain dysfunction during critical illness / J.R. Adams Wilson et. al. *Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 40, Issue 3. P. 835-841.

218. The Brain-Gut-Microbiome Axis / Martin C. R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E. A. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 6, Issue 2. P. 133–148.
219. The Complex Relationship between Metals and Carbonic Anhydrase: New Insights and Perspectives / Lionetto M. G., Caricato R., Giordano M. E., Schettino T. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, Issue 1. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms17010127>.
220. The Cu, Zn Superoxide Dismutase: Not Only a Dismutase Enzyme / Mondola P., Damiano S., Sasso A., Santillo M. *Frontiers Physiology*. 2016. Vol. 7. DOI : <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00594>.
221. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / Carabotti M., Scirocco A., Maselli M. A., Severi C. *Annals of Gastroenterology*. 2015. Vol. 28, Issue 2. P. 203–209.
222. The Hippocampus Book / Ed. Per Andersen et al. USA : Oxford University Press, 2007. 832p.
223. The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients / I. C. Almeida et al. *Public Library of Science One*. 2014. Vol. 9, Issue 1. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085332>.
224. The interplay of microRNAs and post-ischemic glutamate excitotoxicity: an emergent research field in stroke medicine / A. Majdi et al. *Neurology Science*. 2016. Vol. 37, Issue 11. P. 1765-1771.
225. The prevalence of delirium in patients in Iran: a systematic review and meta-analysis / Khalighi E., Tarjoman A., Abdi A., Borji M. *Future Neurology*. 2019. Vol. 14, No. 4. DOI : <https://doi.org/10.2217/fnl-2018-0044>.
226. The protective role of IL-1Ra on intestinal ischemia reperfusion injury by anti-oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway in rat / C. Jin et al. *Biomedical Journal*. 2019. Vol. 42, Issue 1. P. 36–45.
227. The relevance of the colon to zinc nutrition / G.L. Gopalsamy et al. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, Issue 1. P. 572–583.

228. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity / E. Lau et al. *Nutrition & Metabolism*. 2016. Vol. 13. DOI : <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0089-7>.
229. The role of nitric oxide in the protective action of remote ischemic preconditioning against ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rat / F. Gholampour et al. *Basic Medical Science*. 2018. Vol. 21, Issue 6. P. 600-606.
230. The role of non-receptor protein tyrosine kinases in the excitotoxicity induced by the overactivation of NMDA receptors / Y. Sun et. al. *Neuroscience*. 2016. Vol. 27, Issue 3. P. 283-289.
231. Thirty years of critical care medicine / J. L. Vincent et al. *Critical care*. 2010. Vol. 14. DOI : <https://doi.org/10.1186/cc8979>.
232. Tran C.D., Cool J., Xian C.J. Dietary zinc and metallothionein on small intestinal disaccharidases activity in mice. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol. 17, Issue 3. P. 354–360.
233. Treating Viral Diarrhea in Children by Probiotic and Zinc Supplements / S. Ahmadipour et al. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2019. Vol. 22, Issue 2. P. 162–170.
234. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study / V. L. Feigin et al. *Neuroepidemiology*. 2015. Vol. 45, No. 3. P. 161-176.
235. Upregulation of Krebs cycle and anaerobic glycolysis activity early after onset of liver ischemia / T. S. Chan et al. *Public Library of Science One*. 2018. Vol. 13, Issue 6. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199177>.
236. Validation of a new coma scale: The FOUR score / E. F. Wijdicks et al. *Annals of neurology*. 2005. Vol. 58, Issue 4. P. 585-593.
237. Vidal C. I. Overview of Alopecia: A Dermatopathologist's Perspective. *Missouri Medicine*. 2015. Vol. 112, Issue 4. P. 308-312.
238. Vincent J.L. Critical care-where have we been and where are we going? // *Critical care*. 2013. Vol. 17, No. S2. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc11500>.

239. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin / *Journal Environmental Pathology Toxicology Oncology*. 2016. Vol. 35, Issue 4. P. 365-374.
240. Wallace D. J., Seymour C. W., Kahn J. M. Hospital-Level Changes in Adult ICU Bed Supply in the United States. *Critical care medicin*. 2017. Vol. 191(1). P. e67-e76.
241. Wang H. X., Wang Y. P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*. 2016. Vol. 129, Issue 19. P. 2373–2380.
242. Wang L., Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *The clinical respiratory journal*. 2018. Vol. 12, Issue 3. P. 857-864.
243. Wessels I., Maywald M., Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, Issue 12. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu9121286>.
244. Yuan S., Kevil C. G. Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Regulation of Ischemic Vascular Remodeling. *Microcirculation*. 2016. Vol. 23, Issue 2. P. 134-145.
245. Zaremba A., Helm F., Fricker G. Impact of Zn(2+) on ABC Transporter Function in Intact Isolated Rat Brain Microvessels, Human Brain Capillary Endothelial Cells, and in Rat in Vivo. *Molecular pharmaceuticals*. 2019. Vol. 16, Issue 1. P. 305-317.
246. Zinc - an indispensable micronutrient. Sharma A., Patni B., Shankhdhar D., Shankhdhar S.C. *Physiology and Molecular Biology of Plants*. 2013. Vol. 19, Issue 1. P. 11–20.
247. Zinc and gastrointestinal disease / S. Skrovanek et al. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014. Vol. 5, Issue 4. P. 496–513.
248. Zinc and Gastrointestinal Disorders: A Role for the Zinc Transporters Zips and ZnTs / S. Myers et al. *Current pharmaceutical design*. 2017. Vol. 23, Issue 16. P. 2328-2332.
249. Zinc and its importance for human health: An integrative review / Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013. Vol. 18, Issue 2. P. 144–157.

250. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms / D. D. Marreiro et. al. *Antioxidants*. 2017. Vol. 6, Issue 2. DOI : <https://doi.org/10.3390/antiox6020024>.
251. Zinc and selenium status in critically ill patients according to severity stratification / Cirino Ruocco M. A., Pacheco Cechinatti E. D., Barbosa F. Jr., Navarro A. M. *Nutrition*. 2018. Vol. 45. P. 85-89.
252. Zinc and Skin Disorders / Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Issue 2. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu10020199>.
253. Zinc and skin: a brief summary / P. Kumar et al. *Dermatol online journal*. 2012. Vol. 18, Issue 3. URL : https://www.researchgate.net/publication/223964914_Zinc_and_skin_A_brief_summary.
254. Zinc bioavailability and homeostasis / K.M. Hambidge et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. Vol. 91, Issue 5. P. 1478S–1483S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674I>.
255. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse / A. V. Skalny et al. *European Journal of Nutrition*. 2018. Vol. 57. DOI : <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1584-y>.
256. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism / J. Olechnowicz, A. Tinkov, A. Skalny, J. Suliburska. *The Journal of Physiological Sciences*. 2018. Vol. 68. P. 19-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>.
257. Zinc supplementation for the treatment of measles in children / Awotiwon A. A., Oduwole O., Sinha A., Okwundu C. I. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017. DOI : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011177.pub2>.
258. Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country / G. Terrin et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2013. Vol. 98, Issue 6. P. 1468-1474.
259. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications / Wang J., Um P., Dickerman B. A., Liu J. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Issue 5. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu10050584>.

260. Zinc-deficiency acrodermatitis in a patient with chronic alcoholism and gastric bypass: a case report / D. Shahsavari et al. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2014. Vol. 4, Issue 3. DOI : <https://doi.org/10.3402/jchimp.v4.24707>.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Цинк-залежні впливи при інтенсивній терапії у хворих з неврологічною патологією. *Вісник проблеми біології і медицини*. 2014. Т. 3 (109), Вип. 2. С. 48–52. (Автором проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).
2. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. Т. LXIX, N. 6. Р. 726-729. (Автором розроблено концепцію дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст статті).
3. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127. (Автор сформулював мету та завдання дослідження, брав участь у зборі даних, проводив їхню статистичну обробку й аналіз, підготував текст статті).
4. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). Р. 99–102. (Автором організовано забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст статті).
5. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86. (Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дослідження, сформульовано мету та завдання, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих показників, підготовлено текст статті).

6. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100). С. 91–95. (Автором організовано дослідження отриманого матеріалу, проведено аналіз та узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).

7. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50-55. (Автором розроблено концепцію дослідження, проведено статистичну обробку та узагальнення даних, підготовлено текст статті).

8. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141-146. (Автором проведено забір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено текст статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Актуальність оптимізації ентерального харчування препаратами цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2Д. С. 496–498. (Автором розроблена концепція дослідження, підготовлено текст публікації).

2. Недостаточность цинка при критических состояниях / Терив П. С., Холод Д. А., Шкурупий Д. А., Рябушко М. М. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней», г. Бухоро, 8 ноябрь. 2013 г. Бухоро, 2013. С. 193-194. (Автором запропонована ідея роботи, підготовлено текст публікації).

3. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Рева М. О. Гастроінтестинальна недостатність у критичних хворих з церебральною патологією. *Острые и неотложные состояния в практике врача: материалы шестого Британсько-Українського симпозиуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»*, м.

Київ, 24-25 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 49. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст публікації).*

4. Терів П. С. Стан та наслідки порушень обміну цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів "Актуальні питання клінічної медицини", м. Полтава, 26 травня 2014 р. Полтава, 2014. С. 91. *(Автором розроблена ідея дослідження, проведена статистична обробка та узагальнення даних, підготовлено текст публікації).*

5. Teriv P. S., Shkurupiy D. A. The importance of neuroimmune modulating characteristics of zinc in patients with cerebrovascular pathology. The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014", Prague, 26-27 september 2014. Prague, 2014. P. 193-195. *(Автором запропоновано ідею роботи, підготовлено її текст).*

6. Терів П. С. Формування дефіциту цинку в інтенсивній терапії хворих з неврологічною патологією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 20 листопада 2015 р. Полтава, 2015. С. 30. *(Автором організовано збір матеріалу, проведено статистичну обробку даних, підготовлено текст публікації).*

7. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Терів К. О. Проблеми в діагностиці гастроінтестинальної недостатності в пацієнтів у критичних станах. *Медицина неотложных состояний*: матеріали VII Національного конгресса Ассоциации анестезиологов Украины, г. Днепр, 21–24 сентября 2016 г. Днепр, 2016. № 4(75). С. 230–231. *(Автором запропоновано ідею роботи, підготовлено її текст).*

8. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Вегетативні механізми формування гастроінтестинальних порушень у хворих з ішемічним інсультом, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» IV Галицькі анестезіологічні читання, м. Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. № 1(82). С. 102-103. *(Автором організовано збір*

матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлено текст публікації).

9. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Прогностичні фактори розвитку недостатності цинку у неврологічних хворих, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 13-15 вересня 2018 р. Київ, 2018. № 3(84). С. 103. (Автором запропонована концепція дослідження, проведена статистична обробка даних).*

10. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Кишково-мозкова вісь при гострій церебральній недостатності: акцент на метаболізмі цинку. *Медицина невідкладних станів: тези одинадцятого Британсько-українського симпозіуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ», м. Київ, 17–20 квітня 2019 р. Київ, 2019. № 2(97). С. 257–258. (Автор провів забір матеріалу, статистичну обробку даних та їх аналіз).*

11. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Метаболічні ланки інтеркурентності при гострій церебральній недостатності. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 19-21 вересня 2019 р. Київ. 2019. № 3(88). С. 96. (Автором запропонована ідея роботи, проведено аналіз клініко-параклінічних даних, сформульовано висновок роботи).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с.. *(Автором запропоновано ідею створення корисної моделі, організовано збір та статистичну обробку клінічних даних).*

2. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Дефіцит цинку: акцент на питаннях інтенсивної терапії гострої церебральної недостатності. Загальна теорія здоров'я і здоров'язбереження: колективна монографія; за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків: Вид. Рожко С. Г., 2017. С. 153–158. *(Автором проведено літературний пошук і узагальнення його результатів).*

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, Україна, 2013 р. (тези).
2. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Иновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней», г. Бухоро, Узбекистан, 2013 г. (тези).
3. VI Британсько-Український симпозиум «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу», м. Київ, Україна, 2014 р. (тези).
4. Науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної медицини», м. Полтава, Україна, 2014 р. (тези).
5. The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014", м. Прага, Чехія, 2014 р. (тези).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, Україна, 2015 р. (усна доповідь, тези).
7. VII Національний конгрес Асоціації анестезіологів України, м. Дніпро, Україна, 2016 р. (усна доповідь, тези).
8. IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії», м. Тернопіль, Україна, 2018 р. (усна доповідь, тези).
9. Конгрес анестезіологів України – 2018, м. Київ, Україна, 2018 р. (тези).
10. XI Британсько-Український симпозиум «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії», м. Київ, Україна, 2019 р. (тези).
11. Конгрес анестезіологів України – 2019, м. Київ, Україна, 2019 р. (усна доповідь, тези).