

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: I етап - визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків; 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.

На I 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 рази, 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 (NSE) 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 ГІН у 64% випадків (18/28) ($p=0,009$), а також були значимо вищими шанси отримати зниження оцінки ступеня ГІН ($OR=4,2$ (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 ГН. 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 гіпоцинкостії, 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-fold decrease in zinc content to 66 (35; 107) $\mu\text{g/g}$ ($p=0.009$) 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-1 β (IL-1 β) 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-1 β 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., Шкурупій 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. P. 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). P. 99–102. (Автором організовано збір 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 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 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: матеріали VII Національного конгресса Ассоциация 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 симпозиуму (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).