МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 612.392.69+616.8-083 DOI: 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179597

Терів П.С.[1, 2], Шкурупій Д.А.[1, 2]
[1] Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна
[2] Відокремлений підрозділ Асоціації анестезіологів України в Полтавській області, м. Полтава, Україна

Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності

Резюме. ***Актуальність.*** *У хворих у критичному стані з гострою церебральною недостатністю наявні метаболічні особливості, у тому числі і порушення гомеостазу цинку.* ***Мета дослідження*** *— обґрунтування й оцінка клінічної ефективності корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.* ***Матеріали та методи.*** *Проведене клінічне когортне рандомізоване дослідження за участю 94 дорослих пацієнтів із гострою церебральною недостатністю і гіпоцинкемією в умовах інтенсивної терапії. До основної групи (n = 47) увійшли пацієнти, яким додатково призначали сульфат цинку моногідрат та ацетилцистеїн терміном до 7 діб, до групи порівняння (n = 47) — пацієнти з традиційною лікувальною тактикою. Оцінювали вміст цинку, нейронспецифічної енолази, активність супероксиддисмутази в крові, їх зв'язок із показниками летальності і тривалості госпіталізації.* ***Результати.*** *На початку спостереження констатовані зниження активності супероксиддисмутази до 0,02 (0,01; 0,03) Од/мл і підвищення нейронспецифічної енолази до 30 (18,3; 44,9) мкг/л. Наприкінці спостереження в основній групі на відміну від групи порівняння констатовані значимі підвищення цинку до 12,4 (11,2; 15) мкмоль/л, активності супероксиддисмутази до 0,04 (0,03; 0,05) Од/мл, зменшення нейронспецифічної енолази до 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л. Серед пацієнтів, які вижили, був наявний зв'язок тривалості лікування, зокрема і в інтенсивній терапії, з оптимізованою тактикою лікування (R = −0,39; p = 0,008 та R = −0,34; p = 0,022 відповідно). Установлені зв'язки між зменшенням летальності, вмістом цинку (R = −0,29; p = 0,021), активністю супероксиддисмутази (R = −0,326; p = 0,013), вмістом нейронспецифічної енолази крові (R = 0,74; p < 0,001); між зменшенням тривалості госпіталізації і рівнем цинку крові (R = −0,32; p = 0,011); між зменшенням перебування в умовах інтенсивної терапії і зниженням вмісту нейронспецифічної енолази крові (R = −0,37; p = 0,004).* ***Висновки.*** *У пацієнтів із гострою церебральною недостатністю в умовах інтенсивної терапії гіпоцинкемія асоціюється з низькою активністю супероксиддисмутази і високим вмістом нейронспецифічної енолази. Оптимізована лікувальна тактика відновлює рівень цинку, збільшує активність супероксиддисмутази, зменшує вміст нейронспецифічної енолази, позитивно відбивається на показниках летальності і тривалості госпіталізації.*

Ключові слова: *гостра церебральна недостатність; цинк; супероксиддисмутаза; нейронспецифічна енолаза; інтенсивна терапія*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2019
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Шкурупій Дмитро Анатолійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології з інтенсивною терапією, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», вул. Шевченка, 34, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: d.a.shkurupiy@gmail.com; конт. тел.: +38 (066) 236-96-70
For correspondence: Dmytro Shkurupii, MD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: d.a.shkurupiy@gmail.com; contact phone: +38 (066) 236-96-70

Вступ

Критичний стан — ситуація, при якій порушення окремих органів і систем життєзабезпечення не можуть бути спонтанно кориговані механізмами саморегуляції організму і потребують часткового чи повного протезування шляхом зовнішнього втручання [1]. Не є винятком і метаболічне забезпечення. Критичний стан спотворює фізіологічні ланки метаболізму, змінюючи потребу і шляхи утилізації нутрієнтів [2]. Відомо про порушення кисневого забезпечення, енергетичного обміну, утилізації амінокислот, вуглеводів, вітамінів [3–9].

Гострі порушення функціонування центральної нервової системи при критичних станах є проявом дії багатьох причин (метаболічні церебральні ураження, гострі порушення мозкового кровообігу, тяжкі черепно-мозкові травми тощо), але їх принципові патогенетичні механізми і клінічні прояви є універсальними й об'єднуються терміном «гостра церебральна недостатність» [10]. Окрім метаболічних порушень, викликаних універсальними механізмами критичного стану, у хворих із гострою церебральною недостатністю виникають власні метаболічні особливості, пов'язані з механізмами церебрального ураження [11].

В таких умовах зміненого метаболізму в пацієнтів із гострою церебральною недостатністю можна очікувати порушення мікроелементного забезпечення з боку гомеостазу фосфору, магнію, селену і, зокрема, цинку, що виступає як координуючий і функціональний компонент багатьох метаболічних процесів і функцій у системах саморегуляції організму [12–15].

Мета дослідження — обґрунтування й оцінка клінічної ефективності корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії (ІТ) пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

Матеріали та методи

Проведене клінічне когортне рандомізоване дослідження за участю 94 пацієнтів віком від 18 років, які перебували на лікуванні у відділеннях ІТ лікувально-профілактичних закладів Полтавської області з гострою церебральною недостатністю, обумовленою нозологічними формами, що належали до рубрик Міжнародної класифікації хвороб X перегляду «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). Серед обстежених пацієнтів 32 % (30/94) становили хворі з ішемічним інсультом, 47 % (44/94) — пацієнти з внутрішньочерепними крововиливами травматичного і нетравматичного генезу, 21 % (20/94) — пацієнти з психопатологічними реакціями, пов'язаними з вживанням алкоголю. Всі пацієнти мали лабораторно підтверджену гіпоцинкемію.

У плазмі крові пацієнтів у динаміці оцінювали концентрацію цинку колориметричним методом, активність цинкумісного ферменту — супероксиддисмутази (СОД) і концентрацію маркера ушкодження нейроцитів — нейронспецифічної енолази (НСЕ) методом імуноферментного аналізу. Крім того, аналізувались кореляційні зв'язки вказаних показників між собою, а також із показниками летальності і тривалості госпіталізації.

Зміни вказаних показників у динаміці на 1-шу і 7-му добу спостереження оцінювали відносно контрольних показників та залежно від проведеної медикаментозної корекції. За цим принципом були утворені дві групи пацієнтів по 47 осіб у кожній: до основної групи увійшли пацієнти з оптимізованою тактикою ІТ, яка відрізнялась додатковим включенням у план лікування 248 мг/добу цинку сульфату моногідрату ентерально та 300 мг/добу ацетилцистеїну внутрішньовенно терміном до 7 діб відповідно до чинних інструкцій виробників; до групи порівняння увійшли пацієнти з традиційною тактикою ІТ.

Отримані емпіричні дані порівнювали з контрольними значеннями, отриманими в інших дослідженнях у плазмі крові здорових дорослих осіб. Відповідно до цих досліджень за контрольні показники приймали концентрації цинку 13 мкмоль/л, СОД 0,1 Од/мл, НСЕ 8,09 мкг/л [16–18]. Під час обробки даних також оцінювались зв'язки показників, які досліджувались між собою.

Перед проведенням досліджень у законних представників пацієнтів були отримані письмові акти інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено локальним комітетом із біоетики та відповідало принципам, зазначеним у Гельсінській декларації 1975 року з подальшими змінами і доповненнями.

Статистичний аналіз проводився за допомогою методів описової статистики і непараметричних критеріїв, а саме медіани із зазначенням верхнього та нижнього квартилів у вигляді Me (50L; 50U), відносні значення — відсотки із зазначенням кількості випадків проти кількості спостережень (% (n/N), критерію знаків (G) із z-поправкою розподілу (z), критерію відповідності Пірсона (χ^2), критерію Манна — Уїтні (U), коефіцієнта кореляції (R) Спірмена. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу приймали $p = 0,95$, і, відповідно, рівень ймовірності помилки — $p < 0,05$.

Результати

Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення вмісту цинку в крові в групах дослідження подані на рис. 1.

Як демонструє рис. 1, вміст цинку в крові в групі дослідження на 1-шу добу спостереження, зважаючи на принцип формування групи, природно в 100 % пацієнтів (94/94) був нижчим за показники здорових осіб і становив 9,3 (6,97; 10,9) мкмоль/л, що було менше за нижню межу фізіологічних значень цього показника в 13 мкмоль/л. Порівняння контрольного й емпіричних показників показало значиму різницю в концентраціях цинку на 1-шу добу спостереження ($G = 0$; $z = 9,59$; $p < 0,001$). На 7-му добу спостере-

ження в основній групі (n = 33) вміст цинку в крові становив 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). При цьому в основній групі у 46 % (15/33) пацієнтів концентрація цинку в крові перевищила нижню межу фізіологічного значення,тоді як у групі порівняння такі випадки становили лише 20 % (6/30) (χ^2 = 4,58; p = 0,032). Був установлений прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ і рівнем цинку в крові наприкінці спостереження (R = 0,28; p = 0,025). Динаміка вмісту цинку в крові в основній групі становила 3,45 (2,29; 4,59) мкмоль/л, що було вірогідно більше, ніж у групі порівняння, де цей показник становив 2,48 (0,88; 3,17) мкмоль/л (U = 293; z = 2,77; p = 0,006). В основній групі рівень цинку в крові досяг статистично значимого відновлення щодо контрольних показників (G = 45,6; z = 0,35; p = 0,728), чого не відбулось у групі порівняння (G = 20; z = 3,1; p = 0,002).

Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення активності СОД крові в групах дослідження наведені на рис. 2.

Як демонструє рис. 2, активність СОД крові в групі дослідження на 1-шу добу спостереження також виявилась нижчою за контрольні значення (0,1 Од/мл) у 100 % обстежених пацієнтів (32/32) і становила 0,02 (0,01; 0,03) Од/мл. Порівняння контрольного й емпіричних показників показало значиму різницю в активності СОД на 1-шу добу спостереження (G = 0; z = 5,48; p < 0,001). При цьому був установлений значимий прямий кореляційний зв'язок між активністю СОД і вмістом цинку (R = 0,7; p < 0,001). Активність СОД крові в групі дослідження на 7-му добу спостереження в основній групі (n = 29) становила 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 і в 4 % (1/28) — у групі порівняння активність СОД досягла фізіологічного рівня (χ^2 < 0,01; p = 0,98). Був установлений прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою

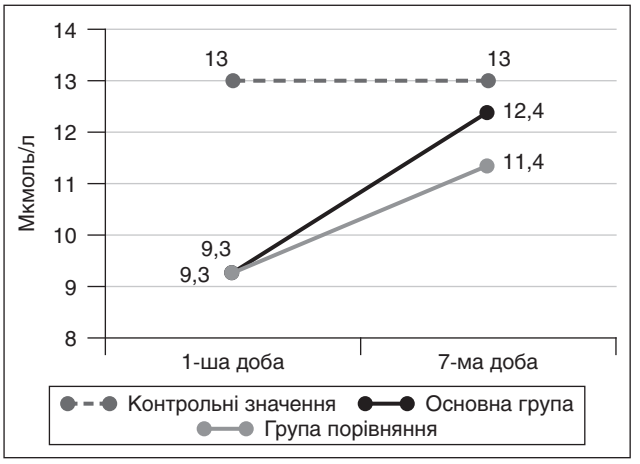

Рисунок 1. Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення вмісту цинку в крові в групах дослідження

ІТ й активністю СОД крові наприкінці спостереження (R = 0,32; p = 0,016). Ні в основній групі, ні в групі порівняння активність СОД крові не досягла статистично значимого відновлення щодо контрольних показників (G = 3,45; z = 4,83; p < 0,001 та G = 3,57; z = 4,72; p < 0,001 відповідно).

Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення вмісту НСЄ в крові в групах дослідження наведені на рис. 3.

Як показано на рис. 3, вміст НСЄ у крові в групі дослідження на 1-шу добу спостереження в 100 % пацієнтів (32/32) був вищим від показників здорових осіб і становив 30 (18,3; 44,9) мкг/л, що було вище від фізіологічного значення цього показника в 8,09 мкг/л. Порівняння контрольного й емпіричних показників показало значиму різницю в концентраціях НСЄ на 1-шу добу спостереження (G = 100; z = 5,48; p < 0,001). При цьому не було встановлено значимого кореляційного зв'язку між вмістом НСЄ і цинку в крові (R = –0,11; p = 0,56). Вміст НСЄ в крові на 7-му добу спостереження в основній групі (n = 29) становив 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л проти 28,6

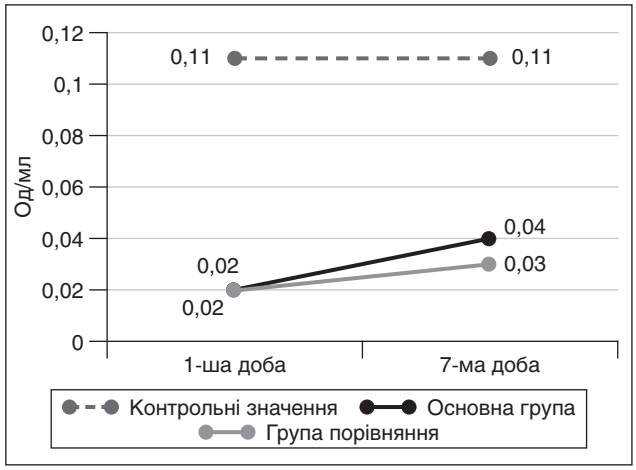

Рисунок 2. Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення активності СОД крові в групах дослідження

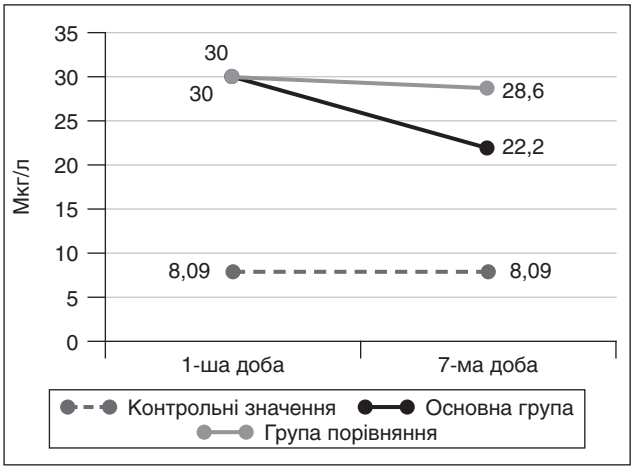

Рисунок 3. Контрольне й емпіричні (на 1-шу і 7-му добу спостереження) значення вмісту НСЕ у крові в групах дослідження

(22,1; 61,9) мкг/л у групі порівняння (n = 28) (U = 89; z = –4,6; p < 0,001). Слід зазначити, що рівень НСЄ не досяг фізіологічного рівня в 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 був встановлений прямий кореляційний зв'язок між оптимізованою тактикою ІТ і вмістом НСЄ в крові наприкінці спостереження (R = –0,29; p = 0,029).

При оцінці клінічної ефективності в групі дослідження не було встановлено значимого кореляційного зв'язку призначення оптимізованої тактики ІТ із летальністю пацієнтів (R = –0,06; p = 0,541), тривалістю лікування (R = –0,09; p = 0,412) і перебуванням в умовах ІТ (R = –0,05; p = 0,623). Однак серед пацієнтів, які вижили, був наявний зв'язок двох останніх показників з оптимізованою тактикою ІТ (R = –0,39; p = 0,008 та R = –0,34; p = 0,022 відповідно). Крім того, установлений позитивний клінічний вплив, що реалізовується через наявність зв'язків, зареєстрованих на 7-му добу спостереження між зменшенням летальності, вмістом цинку (R = –0,29; p = 0,021), активністю СОД (R = –0,326; p = 0,013), вмістом НСЄ у крові (R = 0,74; p < 0,001); між зменшенням тривалості госпіталізації і рівнем цинку в крові (R = –0,32; p = 0,011); між зменшенням перебування в умовах ІТ і зниженням вмісту НСЄ в крові (R = –0,37; p = 0,004).

Обговорення

На початку дослідження в пацієнтів із гострою церебральною недостатністю за наявності дефіциту цинку були встановлені низька активність СОД і високий рівень НСЄ. Оскільки СОД є цинквмісним ферментом, то, ймовірно, її низька активність може бути обумовлена цинк-дефіцитним станом і, відповідно, скоригована екзогенним введенням цинку [19], що і було підтверджено результатами даного дослідження.

Крім того, результати даного дослідження, отримані на 7-му добу, свідчать про наявність оберненого зв'язку між проведеною тактикою ІТ і вмістом НСЄ. Оскільки НСЄ є маркером тяжкості церебрального ураження [20], можна стверджувати, що оптимізована тактика ІТ зменшувала вираженість церебрального ураження. Проте вміст НСЄ не мав значимої кореляції з вмістом цинку. Ймовірно, зміни в концентрації НСЄ відбулись не скільки через додаткове призначення цинку, скільки через включення в терапію ацетилцистеїну, який є його транспортером та донатором сульфгідрильних груп [21]. Відомо про вплив цього засобу не лише на оксидативний стрес, але й на викликане ним церебральне ураження [22, 23]. Таким чином, рівень НСЄ не лише відбиває силу нейронального ушкодження, а й може слугувати маркером оксидативного ураження мозку [24, 25].

Слід зазначити, що незважаючи на позитивні зміни в активності СОД і концентрації НСЄ під впливом оптимізованої тактики ІТ, ці показники не вдалось скоригувати до рівня фізіологічних значень, що вимагає збільшення тривалості або використання альтернативних шляхів корекції встановлених патогенетичних змін.

У даному дослідженні не було підтверджено значимого впливу обраної тактики ІТ на летальність пацієнтів, однак доведений її зв'язок із зменшеним вмістом цинку, СОД і високою концентрацією НСЄ. У той же час демонстровані залежності зменшення термінів госпіталізації і перебування в умовах ІТ в осіб, які вижили, за умови застосування оптимізованої тактики ІТ. Це збігається з даними про вплив забезпечення адекватності гомеостазу цинку на медико-соціальні показники, у тому числі в пацієнтів в умовах ІТ [26–28], та свідчить про клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ в пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Висновки

У пацієнтів із гострою церебральною недостатністю, які потребують ІТ, вихідна гіпоцинкемія асоціюється з низькою активністю СОД і високим вмістом НСЄ. Оптимізована тактика ІТ на відміну від традиційної дозволяє відновити рівень цинку та сприяє значному збільшенню активності СОД і зменшенню вмісту НСЄ в крові. Зміни вмісту цинку, СОД і НСЄ протягом спостереження безпосередньо чи опосередковано пов'язані з вибором тактики ІТ. Застосування оптимізованої тактики ІТ демонструє свою клінічну ефективність, позитивно впливаючи на показники летальності, тривалості госпіталізації, термін перебування в умовах ІТ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана без зовнішньої фінансової підтримки.

Внесок кожного з авторів в роботу над статтею: *Терів П.С.* — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Шкурупій Д.А.* — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

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

2. Марочков А.В., Точило С.А., Шваренок В.В., Мигунова У.С. Применение витаминов и микроэлементов в комплексном лечении критических состояний и синдрома полиорганной дисфункции: методические рекомендации. Витебск: ВГМУ, 2019. 60 с.

3. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях. Новости хирургии. 2018. № 2. Т. 26. С. 226-237. doi: 10.18484/2305-0047.2018.2.226.

4. Усенко Л.В., Царев А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. Медицина неотложных состояний. 2016. № 4. С. 72-78. doi: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75820.

5. Поляков И.В., Золотухин К.Н., Лейдерман И.Н. Влияние искусственной вентиляции легких на реальную энергопотребность у пациентов хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии. Креативная хирургия и онкология. 2017. № 2. Т. 7. С. 16-21. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-16-21.

6. Алексеева Е.В. Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при гипоксии. Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. Вып. 5. С. 14-25. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(5).14-25.

7. Матолінець Н.В. Роль та місце ω-3 жирних кислот у регуляції синдрому системної відповіді на запалення в пацієнтів, які отримують інтенсивну терапію. Медицина неотложных состояний. 2016. № 6. С. 135-139. doi: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90370.

8. Моргунов Л.Ю. Гипергликемия критических состояний у пациентов без диабета. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. № 2, Т. 7. С. 14-25. doi: 10.24411/2304-9529-2018-12001.

9. Ломиворотов В.В., Дерягин М.Н., Абубакиров М.Н., Фоминский Е.В., Непомнящих В.А. Дефицит тиамина и его коррекция при критических состояниях. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. № 5. Т. 14. С. 73-81. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81.

10. Никонов В.В., Курсов С.В., Яковцов И.З. и др. Проблемы недифференцированной терапии у больных с синдромом острой церебральной недостаточности (аналитический обзор). Часть 1. Медицина неотложных состояний. 2016. 1(72). С. 30-38.

11. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов Г.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016. № 1. С. 98-106. doi:10.17116/neiro201680198-106.

12. Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 2. С. 82-91. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91.

13. Свиридов С.В., Веденина И.В., Кочергин В.Г. Вероятность развития гипомагниемии у хирургических больных. Российский медицинский журнал. 2017. № 23(3). С. 158-164. doi http:. dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-158-164.

14. Cirino Ruocco M.A., Pacheco Cechinatti E.D., Barbosa F. Jr, Navarro A.M. Nutrition Zinc and selenium status in critically ill patients according to severity stratification. 2018. № 45. P. 85-89. doi: 10.1016/j.nut.2017.07.009.

15. Терів П.С., Шкурупій Д.А. Цинк-залежні впливи при інтенсивній терапії у хворих з неврологічною патологією. Вісник проблем біології і медицини. 2014. Вип. 2, Т. 3(109). С. 48-52.

16. 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.

17. Полунина О.С., Филиппова М.О., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. URL: http: www.science-education.ru/ru/article/view?id=25640.

18. Рахимбаева Г.С. Нейрон-специфическая энолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии. Міжнародний неврологічний журнал. 2011. № 2. С. 123-128.

19. Paz Matias J., Costa e Silva D.M., Clímaco Cruz K.J. et al. Effect of zinc supplementation on superoxide dismutase activity in patients with ulcerative rectocolitis. Nutr. Hosp. 2014. 17. 31(3). P. 1434-7. doi: 10.3305/nh.2015.31.3.8402.

20. Ruslin M., Wolff J., Yusuf H.Y., Arifin M. Z., Boffano P., Forouzanfar T. Use of neuron-specific enolase to predict mild brain injury in motorcycle crash patients with maxillofacial fractures: A pilot study. Chin. J. Traumatol. 2019. 22(1). P. 47-50. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.12.004. PubMed PMID:30837107; PubMed Central PMCID: PMC652957.

21. Sun Q., Zhong W., Zhang W. et al. Zinc deficiency mediates alcohol-induced apoptotic cell death in the liver of rats through activating ER and mitochondrial cell death pathways. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2015. 1. 308(9). P. 757-66. doi:10.1152/ajpgi.00442.2014. PubMed PMID: 25767260; PubMed Central PMCID: PMC4421018.

22. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M. Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine. A Cell. J. 2017. 19(1). P. 11-17. PubMed PMID: 28367412; PubMed Central PMCID: PMC5241507.

23. Tardiolo G., Bramanti P., Mazzon E. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative diseases. Molecules. 2018. 13. 23(12). pii: E3305. doi:10.3390/molecules23123305. PubMed PMID: 30551603; PMCID: PMC6320789.

24. Strapazzon G., Malacrida S., Vezzoli A. et al. Oxidative stress response to acute hypobaric hypoxia and its association with indirect measurement ofincreased intracranial pressure: a field study. Sci. Rep. 2016. 6. 32426. doi: 10.1038/srep32426. PubMed PMID: 27579527; PubMed Central PMCID: PMC5006564.

25. Ciancarelli I., De Amicis D., Di Massimo C. et al. Peripheral biomarkers of oxidative stress and their limited potential in evaluation of clinical features of Huntington's patients. Biomarkers. 2014. 19(6). P. 452-6. doi: 10.3109/1354750X.2014.935955/

26. Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. Nutrients. 2017. 10(1). pii: E16. doi: 10.3390/nu10010016. PubMed PMID: 29295546; PubMed Central PMCID: PMC5793244.

27. Hasanzadeh Kiabi F., Alipour A., Darvishi-Khezri H., Aliasgharian A., Emami Zeydi. Zinc Supplementation in Adult Mechanically Ventilated Trauma Patients is Associated with Decreased Occurrence of Ventilator-associated Pneumonia: A Secondary Analysis of a Prospective, Observational Study. Indian J. Crit. Care Med. 2017. 21(1). P. 34-39. doi: 10.4103/0972-5229.198324. PubMed PMID: 28197049; PubMed Central PMCID: PMC5278588.

28. Lee Y.H., Bang E.S., Lee J.H. et al. Serum Concentrations of Trace Elements Zinc, Copper, Selenium, and Manganese in Critically Ill Patients. Biol. Trace Elem. Res. 2019. 188(2). P. 316-325. doi:10.1007/s12011-018-1429-4. PubMed PMID: 30047077; PubMed Central PMCID: PMC6424942.

Отримано/Received 11.07.2019
Рецензовано/Revised 29.07.2019
Прийнято до друку/Accepted 14.08.2019

Терив П.С.[1, 2], Шкурупий Д.А.[1, 2]
[1] Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина
[2] Обособленное подразделение Ассоциации анестезиологов Украины в Полтавской области, г. Полтава, Украина

Обоснование и клиническая эффективность коррекции гомеостаза цинка в интенсивной терапии острой церебральной недостаточности

Резюме. ***Актуальность.*** У больных в критическом состоянии с острой церебральной недостаточностью имеются метаболические особенности, в том числе и нарушения гомеостаза цинка. ***Цель исследования*** — обоснование и оценка клинической эффективности коррекции гомеостаза цинка в интенсивной терапии пациентов с острой церебральной недостаточностью. ***Материалы и методы.*** Проведено клиническое когортное рандомизированное исследование с участием 94 взрослых пациентов с острой церебральной недостаточностью и гипоцинкемией в условиях интенсивной терапии. В основную группу (n = 47) вошли пациенты, которым дополнительно назначали сульфат цинка моногидрат и ацетилцистеин сроком до 7 суток, в группу сравнения (n = 47) — пациенты с традиционной лечебной тактикой. Оценивали содержание цинка, нейронспецифической енолазы, активность супероксиддисмутазы в крови, их связь с показателями летальности и продолжительности госпитализации. ***Результаты.*** В начале наблюдения констатированы снижение активности супероксиддисмутазы до 0,02 (0,01; 0,03) Ед/мл и повышение нейронспецифической енолазы до 30 (18,3; 44,9) мкг/л. В конце наблюдения в основной группе в отличие от группы сравнения констатированы значимые повышения цинка до 12,4 (11,2; 15) мкмоль/л, активности супероксиддисмутазы до 0,04 (0,03; 0,05) Ед/мл, уменьшение нейронспецифической енолазы до 22,2 (16,5; 30,7) мкг/л. У выживших пациентов была связь продолжительности лечения, в том числе и в интенсивной терапии, с оптимизированной тактикой лечения (R = –0,39; p = 0,008 и R = –0,34; p = 0,022 соответственно). Установлены связи между уменьшением летальности, содержанием цинка (R = –0,29; p = 0,021), активностью супероксиддисмутазы (R = –0,326; p = 0,013), содержанием нейронспецифической енолазы крови (R = 0,74; p < 0,001), между уменьшением продолжительности госпитализации и уровнем цинка крови (R = –0,32; p = 0,011), между уменьшением пребывания в условиях интенсивной терапии и снижением содержания нейронспецифической енолазы крови (R = –0,37; p = 0,004). ***Выводы.*** У пациентов с острой церебральной недостаточностью в условиях интенсивной терапии гипоцинкемия ассоциируется с низкой активностью супероксиддисмутазы и высоким содержанием нейронспецифической енолазы. Оптимизированная лечебная тактика восстанавливает уровень цинка, увеличивает активность супероксиддисмутазы, уменьшает содержание нейронспецифической енолазы, положительно отражается на показателях летальности и продолжительности госпитализации.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность; цинк; супероксиддисмутаза; нейронспецифическая енолаза; интенсивная терапия

P.S. Teriv[1, 2], D.A. Shkurupii[1, 2]
[1] Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine
[2] Separate Division of the Association of Anesthesiologists of Ukraine in Poltava region, Poltava, Ukraine

The rationale and clinical efficiency of zinc homeostasis correction in intensive therapy of acute cerebral insufficiency

Abstract. ***Background.*** Critically ill patients with acute cerebral insufficiency present with metabolic features, including violations of zinc homeostasis. The purpose of the work is to substantiate and evaluate the clinical efficacy of the correction of zinc homeostasis in the intensive care of patients with acute cerebral insufficiency. ***Materials and methods.*** A clinical cohort randomized study involved 94 adult patients with acute cerebral insufficiency and hypozincaemia in intensive care. The main group (n = 47) included the patients who had additionally prescribed zinc sulfate monohydrate and acetylcysteine for up to 7 days; the comparison group (n = 47) included the patients undergone the traditional treatment management. The content of zinc, neuron-specific enolase, the activity of superoxide dismutase in the blood, depending on the treatment tactics, their relationship with mortality rates and duration of hospitalization were assessed. ***Results.*** At the beginning of the observation, a decrease in the activity of superoxide dismutase to 0.02 (0.01; 0.03) U/ml and an increase in the neuron-specific enolase to 30 (18.3; 44.9) μg/l were found. At the end of the observation in the main group, in contrast to the comparison group, a significant increase in zinc content to 12.4 (11.2; 15) μmol/l and superoxide dismutase activity to 0.04 (0.03; 0.05) U/ml was registered; neuron-specific enolase reduced to 22.2 (16.5; 30.7) μg/L. The surviving patients showed an association of the duration of treatment, including in intensive care unit, with optimized treatment management (R = –0.39; p = 0.008 and R = –0.34; p = 0.022, respectively). The relationship between reduced mortality, zinc content (R = –0.29; p = 0.021), superoxide dismutase activity (R = –0.326; p = 0.013), and the content of neuron-specific blood enolase (R = 0.74; p < 0.001); between a decreased duration of hospitalization and a blood zinc level (R = –0.32; p = 0.011); between a decrease staying in intensive care unit and a decrease in the blood content of neuron-specific enolase (R = –0.37; p = 0.004). ***Conclusions.*** In patients with acute cerebral insufficiency in intensive care, hypozincaemia is associated with low superoxide dismutase activity and high levels of neuron-specific enolase. Optimized treatment management restores zinc levels, increases the activity of superoxide dismutase, reduces the content of neuron-specific enolase, and has a positive effect on mortality rates and duration of hospitalization.

Keywords: acute cerebral insufficiency; zinc; superoxide dismutase; neuron-specific enolase; intensive care