

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГНАТІВ ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 612.12-02:616.831-001-06:616.831-006

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ І КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**  
**ПОРУШЕНЬ ОСМОЛЯРНOSTІ КРОВІ**  
**У НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**  
(клініко-експериментальне дослідження)

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Гнатів Ю.В.

Науковий керівник: Корда Михайло Михайлович, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Гнатів Ю.В.* Патолофізіологічні, біохімічні і клінічні особливості порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих та їх корекція (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і представлені результати вирішення актуального завдання: діагностики особливостей дестабілізації водно-сольового балансу у хворих на нейрохірургічну патологію. У експерименті досліджено функціональні зміни нервової системи, біохімічні розлади та морфологічні особливості порушень тканин головного мозку, печінки і нирок при моделюванні у щурів гіпогідратації і гіперосмолярного синдрому різного ступеня тяжкості. У хворих на центральний нецукровий діабет проведено дослідження центральної гемодинаміки та кисневого балансу. Розроблено методику виявлення ймовірних порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих на основі синхронного оцінювання видільної і концентраційної функцій нирок, що сприяє превентивній діагностиці та адекватній корекції порушень гомеостазу.

У експериментальній частині роботи на 62-х щурах моделювали особливості дисгомеостазу, які спостерігаються у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену центральним нецукровим діабетом. У тварин викликали гіпогідратацію, застосовуючи фуросемід (5,0 мг·кг<sup>-1</sup>). Через 2

години на фоні наркозу (розчин натрію тіопенталу,  $50,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) у них моделювали гіперосмолярний синдром різного ступеня тяжкості, внутрішньовенно вводячи по 2 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду, починаючи з концентрації 1,8 %, щоразу її підвищуючи на 0,9 %, так, що тварини 9-ї групи отримували 9,0 % розчин.

Під дією фуросеміду тварини втрачали із сечею воду в об'ємі ( $5,2 \pm 0,11$ ) % від маси тіла. Після введення гіпертонічних розчинів натрію хлориду різної концентрації у них формувався гіперосмолярний синдром різного ступеня тяжкості: у тварин групи № 1 осмолярність плазми становила ( $316,9 \pm 4,3$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 2 – ( $329,8 \pm 4,8$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 3 – ( $355,0 \pm 3,9$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 4 – ( $366,1 \pm 5,0$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 5 – ( $376,0 \pm 4,9$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 6 – ( $384,6 \pm 4,2$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 7 – ( $392,2 \pm 4,0$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 8 – ( $399,3 \pm 4,3$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , № 9 – ( $406,9 \pm 3,8$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Установили, що змодельована у щурів гіпогідратація та гіповолемія сприяли продовженню тривалості наркозу, а після введення їм гіпертонічних розчинів натрію хлориду наркоз у тварин переростав у гіперосмолярну кому. Така змодельована кома тривала в середньому ( $320,5 \pm 20,3$ ) хвилин, з максимумом 782,0 хвилин, після чого більшість тварин поступово виходили із коми. Однак при зростанні осмолярності плазми крові до ( $376,0 \pm 4,9$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$  відмічали загибель окремих тварин, а при подальшому її зростанні летальність у щурів підвищувалася. Осмолярність плазми крові у  $400,0 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$  виявилася тією критичною межею, після якої гинули усі щурі.

При морфологічних дослідженнях тканин установили, що у щурів, осмолярність плазми крові якої зростала понад ( $376,0 \pm 4,9$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$  – до ( $406,9 \pm 3,8$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ , виникали та прогресували грубі структурні ушкодження. Зокрема, у тканинах головного мозку розвивався виражений периваскулярний набряк і розширення периваскулярних щілин. Спостерігали повнокровні судини м'якої мозкової оболонки, явища гострого набрякання та ділянки клітинних спустошень. У печінці виявляли повнокров'я синусоїдів,

помірну лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію в периваскулярних просторах порталних трактів. У подальшому розвивалася «мускатна печінка», білкова та жирова дистрофія тканин. У нирках спостерігали збільшення кровонаповнення судин строми кіркової речовини та помірне зменшення кровонаповнення судин клубочків. Відмічали спазм судин, переважно мікроциркуляторного русла. При зростанні осмолярності плазми крові виявлялася і прогресувала гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія епітелію вивідних каналців. Відмічали виражене повнокров'я судин та дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців і ураження базальних мембран каналців.

Клінічну частину дослідження проведено на 68 нейрохірургічних хворих. У 59 із них діагностували гіперосмолярну гіпогідратацію внаслідок розвитку центрального нецукрового діабету легкого (21), середнього (26) і тяжкого ступеня (12), а у 9 хворих – гіпоосмолярний синдром: у 5 із них як результат неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), а у 4-х – внаслідок розвитку церебрального синдрому сольової недостатності (CSWS).

В усіх хворих спостерігали пригнічення діяльності центральної нервової системи: у вигляді сопору (5), коми I (26), коми II (23), коми III (14), зумовлене як первинним ушкодженням головного мозку (травмою, запальним процесом, онкопатологією), так і вторинним, у результаті дисфункцій нейронів на фоні розладів водно-сольового обміну. Усім їм проводили штучну вентиляцію легенів.

У хворих на центральний нецукровий діабет виявляли пониження артеріального тиску та серцевого викиду на фоні центрального венозного тиску, близького до нуля, що зумовлено гіповолемією та гіпогідратацією. При цьому спостерігали активацію компенсаторних реакцій організму, спрямованих на стабілізацію гемодинаміки, які проявлялися підвищенням частоти серцевих скорочень та зростанням загального периферичного опору

судин ( $p < 0,01$ ). Однак це негативно відобразалося на функціональній здатності серцево-судинної системи, переводячи компенсаторні спроможності серця у напружений режим та погіршуючи мікроциркуляцію і, відповідно, надходження кисню до тканин.

При дослідженні кисневого балансу встановлено, що внаслідок своєчасного застосування штучної вентиляції легень та адекватного її проведення оксигенація артеріальної крові була у межах норми. Енергетичний обмін організму та споживання тканинами кисню у хворих були нижчими від норми, однак з високою достовірністю ( $p < 0,01$ ) – у хворих на центральний нецукровий діабет тяжкого ступеня.

Відповідно, коефіцієнт використання тканинами кисню ( $KVO_2$ ) в усіх хворих був нижчим від норми, що вказує на пригнічення тканинного дихання. Індекс тканинного дихання (ІТкД) у всіх хворих виявився меншим від 100 %. Це підтверджувалось високим вмістом кисню у венозній крові та її сатурацією киснем  $> 70$  %.

У хворих, загальний стан яких оцінювали як кома ІІІ, виявили, що при насиченості змішаної венозної крові киснем у  $(73,1 \pm 0,2)$  %, у крові, яка відтікала від мозку,  $SpO_2$  становила  $(84,9 \pm 1,1)$  %, що свідчить про значне пригнічення споживання кисню тканинами мозку.

Біохімічні дослідження засвідчили у хворих на центральний нецукровий діабет зростання рівня натрію плазми крові: при нормі  $(140,0 \pm 2,0)$  ммоль·л<sup>-1</sup> у хворих легкого ступеня  $(152,2 \pm 2,9)$  ммоль·л<sup>-1</sup>, середньої тяжкості –  $(159,4 \pm 3,0)$  ммоль·л<sup>-1</sup> і тяжкого ступеня –  $(165,8 \pm 3,8)$  ммоль·л<sup>-1</sup>.

У хворих на гіпоосмолярний синдром, спричинений церебральним синдромом сольової недостатності або синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону, виявляли гіпонатріємію ( $Na^+ < 125,0$  ммоль·л<sup>-1</sup>).

У діагностиці дисосмолярності плазми крові вирішального значення надають своєчасному, превентивному розпізнаванню перших проявів

порушень видільної та концентраційної функцій нирок з тим, щоб не допустити клінічно значимих ознак гіпер- чи гіпонатріємії.

Нами розроблено і впроваджено у клінічну практику методику синхронного вимірювання темпу діурезу і щільності сечі (полярографічним методом) та обчислення осмотично-об'ємного індексу сечі (ООІС). Установлено діапазон ООІС, притаманний нормі, та його критерії, які свідчать про ймовірність виникнення гіпер- чи гіпоосмолярного синдрому. На основі динаміки показників ООІС можна прогнозувати також ефективність корегуючої терапії.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше розроблено експериментальну модель синдрому гіперосмолярної гіпогідратації (аналог центрального нецукрового діабету) у тварин; досліджено функціональні зміни нервової системи, біохімічні розлади та морфологічні особливості порушень тканин головного мозку, печінки і нирок, які розвиваються при зростанні осмолярності плазми крові різного ступеня тяжкості на фоні гіпогідратації.

Розроблено високоінформативний критерій превентивної діагностики порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних пацієнтів на основі моніторингу особливостей видільної та концентраційної функцій нирок; запропоновано формулу розрахунку осмотично-об'ємного індексу сечі. Установлено, що діапазон ООІС у нормі знаходиться у межах 8,0-12,0; його зміщення у нейрохірургічних хворих свідчить про ймовірність виникнення клінічно значимих розладів водно-сольового обміну. Пониження ООІС до значень  $< 1,0$  указує на розвиток центрального нецукрового діабету. Значення ООІС  $< 7,0$  на фоні поліурії засвідчує ймовірність розвитку церебрального синдрому сольової недостатності, а ООІС  $> 13,0$  при нормальному темпі діурезу – синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Оптимізовано патогенетично обґруновані шляхи і способи попередження і корекції порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних пацієнтів.

*Практичне значення отриманих результатів.* Застосування анестезіологами, лікарями відділень інтенсивної терапії, нейрохірургами рутинних досліджень осмотично-об'ємного індексу сечі сприятиме ранньому виявленню ускладнень: центрального нецукрового діабету, церебрального синдрому сольової недостатності, синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону; розробки лікувальної тактики стосовно об'ємів, складу і темпів регідратації при початкових проявах порушень гомеостазу та попередженню у них розвитку тяжких розладів водно-сольового балансу.

Запропоновану експериментальну модель синдрому гіперосмолярної гіпогідратації можна використовувати для досліджень патофізіологічних, біохімічних і морфологічних процесів, які відбуваються в організмі хворих на центральний нецукровий діабет, розробки способів інтенсивної терапії та оцінки їхньої ефективності.

Результати проведеного дослідження впроваджено у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії медичних закладів: комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2, Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина», комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, медичної біохімії, анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі анатомії, фізіології і патології Львівського

медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

*Ключові слова:* нейрохірургічні хворі, гіпогідратація, гіперосмолярність, осмотично-об'ємний індекс сечі, центральний нецукровий діабет, церебральний синдром сольової недостатності (CSWS), синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), експериментальна модель.

## ANNOTATION

*Hnativ Yu. V.* Pathophysiological, biochemical and clinical features of blood osmolarity disorders in neurosurgical patients and their correction (clinical and experimental study). – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The dissertation work provides a scientific justification and presents the results of solving an urgent task: diagnosing the features of destabilization of the water-salt balance in patients with neurosurgical pathology.

In the experiment, functional changes in the nervous system, biochemical disorders and morphological features of disorders of the brain, liver and kidney tissues during the modeling of hypohydration and hyperosmolar syndrome of varying severity in rats have been studied. In patients with central diabetes insipidus, a study of central hemodynamics and oxygen balance has been carried out. A technique to detect possible disorders of water-salt metabolism in neurosurgical patients based on a synchronous assessment of the excretory



and concentration functions of the kidneys has been developed, which contributes to preventive diagnosis and adequate correction of homeostasis disorders.

In the experimental part of the research, on 62 rats, the features of dyshomeostasis, which are observed in patients with neurosurgical pathology complicated by central diabetes insipidus have been modeled. Hypohydration was induced in animals using furosemide ( $5.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). After 2 hours under anesthesia (thiopental sodium solution,  $50.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) they were simulated with hyperosmolar syndrome of varying severity, intravenously injected 2 ml of hypertonic sodium chloride solution, starting at a concentration of 1.8%, each time increasing it by 0.9%. So that the animals of the 9<sup>th</sup> group received a 9% solution.

Under the effect of furosemide, the animals lost water in the urine in the amount of  $(5.2 \pm 0.11) \%$  of body weight. After the injection of hypertonic solutions of sodium chloride of different concentrations, a hyperosmolar syndrome of varying severity developed: in animals of group No 1, plasma osmolarity was  $(316.9 \pm 4.3) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 2 –  $(329.8 \pm 4.8) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 3 –  $(355.0 \pm 3.9) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 4 –  $(366.1 \pm 5.0) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 5 –  $(376.0 \pm 4.9) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 6 –  $(384.6 \pm 4.2) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 7 –  $(392.2 \pm 4.0) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 8 –  $(399.3 \pm 4.3) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , No 9 –  $(406.9 \pm 3.8) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ .

It has been established that hypohydration and hypovolemia modeled in rats contributed to the continuation of the anesthesia duration, and after the hypertonic solutions of sodium chloride injection, anesthesia in animals developed into a hyperosmolar coma. This simulated coma at average lasted  $(320.5 \pm 20.3)$  minutes with maximal level 782.0 minutes, after which most animals gradually came out of the coma. However, with increasing plasma osmolarity to  $(376.0 \pm 4.9) \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$ , the death of individual animals was observed, and with its further increase, mortality in rats increased.  $400 \text{ mOsm}\cdot\text{l}^{-1}$  blood plasma osmolarity was the critical limit after which all rats died.

Tissue morphological studies revealed that in rats whose blood plasma osmolarity increased above  $(376.0 \pm 4.9)$  mOsm·l<sup>-1</sup> to  $(406.9 \pm 3.8)$  mOsm·l<sup>-1</sup>, gross structural damage occurred and progressed. In particular, severe perivascular edema and expansion of perivascular fissures developed in the brain tissues. Full-blooded vessels of the pia mater, acute swelling and areas of cellular destruction were observed. Sinus plethora, moderate lympho-histiocytic infiltration in the perivascular spaces of the portal tracts were detected in the liver. In the liver, plethora of sinusoids, moderate lymphohistiocytic infiltration in the perivascular spaces of the portal tracts were revealed. Subsequently, “nutmeg liver”, protein and fatty degeneration of tissues developed. In the kidneys, an increase in the blood supply to the vessels of the cortical stroma and a moderate decrease in the blood supply to the glomerular vessels were observed. Vascular spasm, mainly of the microcirculatory tract, was noted. As the plasma osmolarity increased, hyaline-droplet and hydropic dystrophy of the epithelium of the excretory tubules was detected and progressed. Severe vascular plethora and dystrophic-necrotic changes in the epithelium of the excretory tubules and lesions of the basal membranes of the tubules were noted.

The clinical part of the study was performed on 68 neurosurgical patients. 59 of them were diagnosed with hyperosmolar hypohydration due to the development of mild (21), moderate (26), and severe (12) central diabetes insipidus. 9 patients were diagnosed with hypoosmolar syndrome: in 5 of them as a result of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), and in 4 – due to the development of cerebral salt-wasting syndrome (CSWS).

In all patients there was depression of the central nervous system: in the form of sopor (5), coma I (26), coma II (23), coma III (14), due to primary brain damage (trauma, inflammation, oncopathology), and secondary, as a result of neuronal dysfunction on the background of disorders of water-salt metabolism. All of them underwent artificial lung ventilation.

In patients with central diabetes insipidus (CDI), a decrease in blood pressure and cardiac output was detected against the background of central venous pressure close to zero, caused by hypovolemia and hypohydration. Herewith, the activation of compensatory reactions of the body aimed at stabilizing hemodynamics was observed, which were manifested by an increase in heart rate and an increase in total peripheral vascular resistance ( $p < 0.01$ ). However, this negatively affects the functional capacity of the cardiovascular system, putting the compensatory capacity of the heart into a stressful mode and impairing microcirculation and, consequently, the flow of oxygen to the tissues.

In the study of oxygen balance, it was found that due to the timely use of artificial lung ventilation and its adequate conduct, arterial blood oxygenation was within normal limits. The energy metabolism of the organism and oxygen consumption by tissues in patients were below the norm, however, with high reliability ( $p < 0.01$ ) in patients with severe CDI.

Accordingly, the tissue oxygen consumption rate (OCR) in all patients was lower than normal, indicating suppression of tissue respiration. Tissue respiration index in all patients was less than 100 %. This was confirmed by the high oxygen content in venous blood and its oxygen saturation  $> 70$  %.

In patients whose general condition was assessed as coma III, it was found that at the saturation of mixed venous blood with oxygen in  $(73.1 \pm 0.2)$  %, in the blood flowing from the brain,  $SrO_2$  was  $(84.9 \pm 1.1)$  %, indicating a significant inhibition of oxygen consumption by brain tissues.

Biochemical studies in patients with central diabetes insipidus have shown an increase in the level of sodium in blood plasma: at a norm –  $(140.0 \pm 2.0)$   $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ , in patients with mild severity –  $(152.2 \pm 2.9)$   $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ , with moderate severity –  $(159.4 \pm 3.0)$   $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ , and severe –  $(165.8 \pm 3.8)$   $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ .

Hyponatremia ( $\text{Na}^+ < 125.0$   $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) was detected in patients with hypoosmolar syndrome caused by cerebral salt-wasting syndrome or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

In diagnosing blood plasma dysosmolarity, the crucial significance is given to timely, preventive recognition of the first manifestations of impaired renal excretory and concentration functions in order to prevent clinically significant signs of hyper- or hyponatremia.

We have developed and implemented in the clinic a method of synchronous measurement of the diuresis rate and urine density (polarographic method) and the calculation of the osmotically volumetric urine index (OVUI).

The range of OVUI, inherent to the norm, and their criteria, indicating the probability of a hyper- or hypoosmolar syndrome, have been established. Based on the dynamics of the OVUI indicators, the efficiency of corrective therapy can also be predicted.

*Scientific novelty of the results obtained.* An experimental model of hyperosmolar hypohydration syndrome (analogous to CDI) in animals was developed for the first time; functional changes in the nervous system, biochemical disorders and morphological features of brain, liver and kidney tissue disorders developing with an increase in the osmolarity of blood plasma of varying severity against the background of hypohydration were studied.

A highly informative criterion for the preventive diagnosis of water-salt metabolism disorders in neurosurgical patients was developed based on monitoring the features of the excretory and concentration renal functions; a formula for calculating the osmotically volumetric urine index is proposed. It is established that the range of OVUI in the norm is in the range of 8.0-12.0; its shift in neurosurgical patients indicates the likelihood of clinically significant disorders of water-salt metabolism. A decrease in OVUI to  $< 1.0$  indicates the development of central diabetes insipidus. The OVUI value of 7.0 against the background of polyuria indicates the likelihood of developing cerebral salt-wasting syndrome, and the OVUI of 13.0 at a normal rate of diuresis indicates a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Pathogenetically substantiated ways and means of preventing and correcting water-salt metabolism disorders in neurosurgical patients are optimized.

*The practical significance of the results obtained.* The use of routine studies of the osmotically volumetric urine index by anesthesiologists, intensive care unit doctors, and neurosurgeons will contribute to the early detection of complications: central diabetes insipidus, cerebral salt-wasting syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; development of treatment tactics regarding the volume, composition and rate of rehydration in the initial manifestations of homeostasis disorders and prevention of severe disorders of water-salt balance.

The results of the study were implemented in the department of anesthesiology and intensive care of medical institutions: the communal non-profit enterprise Ternopil Municipal City Hospital № 2, the Ternopil Regional Perinatal Center "Mother and Child", the communal non-profit enterprise «Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary».

The materials of the dissertation are implemented into the practice of scientific researches and educational process at the departments of pathological physiology, medical biochemistry, anaesthesiology and intensive care of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, pathological physiology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, anatomy, physiology and pathology department of Lviv Medical University, V.V. Pidvysotsky general and clinical pathological physiology department of Odessa National Medical University.

*Key words:* neurosurgical patients, hypohydration, hyperosmolarity, osmotically volumetric urine index (OVUI), central diabetes insipidus (CDI), cerebral salt-wasting syndrome (CSWS), syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), experimental model.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації*

1. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 58–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.004>

2. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Осмотично-об'ємний індекс сечі у виявленні та діагностуванні тяжкості центрального нецукрового діабету в нейрохірургічних хворих. *Шпитальна хірургія*. 2021. № 3. С. 106–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.3.12548>

3. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості *Вісник медичних і біологічних досліджень* 2021. № 4. С. 13–18. DOI: [10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12754](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12754)

4. Гнатів Ю.В. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості морфологічних порушень тканин головного мозку щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. *Вісник Вінницького національного медичного університету* 2022. Т. 26, № 3. С. 380–384. DOI: [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-06](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-06)

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

5. Пасічник Г. П., Гнатів Ю. В. Наш досвід анестезіологічного забезпечення при трансфеноїдальному видаленні пухлин гіпофіза. *Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»*, 19-20 травня 2011 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2011. С. 97–100.

6. Пасічник Г. П., Гнатів Ю. В., Станішевський О. В. Критерії відбору хворих для внутрішньовенної тромболітичної терапії при гострому

ішемічному інсульті в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10-11 травня 2012 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 105–108.

7. Використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації в умовах інтенсивної терапії кардіохірургічного профілю у пацієнтів з низьким серцевим викидом. Наш досвід / Б. М. Тодуров, І. М. Кузьміч, О. В. Станішевський, Ю. В. Гнатів. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10-11 травня 2012 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 126–129.

8. Гнатів Ю. В. Споживання кисню та енергетичний обмін у хворих при нейрохірургічних операціях. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2015. С. 21–23.

9. Гнатів Ю. В. Рання декомпресійна гемікраніектомія при масивному ішемічному інсульті середньої мозкової артерії. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2018. № 1 (82). Р. 79–80.

10. Гнатів Ю. В. Гіпернатріємія у хірургічних хворих: тактика інтенсивної терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 04-05 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 9–10.

11. Гнатів Ю. В. Особливості діагностики гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 43–44.

12. Гнатів Ю. В. Клініко-лабораторна діагностика гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2020. № 1 (90). Р. 66.

13. Гнатів Ю. В. Патофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки та кисневого балансу у хворих на гіперосмолярний синдром. *Priority Directions of Science and Technology Development* : матеріали

I Міжнародної наук.-практ. конф., 27–29 вересня 2020 р. Київ, 2020. С. 25–28.

14. Гнатів Ю. В. Патолофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки у хворих на гіперосмолярний синдром. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII наук.-практ. конф.. II Галицькі читання, 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 25–27.

15. Гнатів Ю. В. Осмолярний індекс в діагностуванні тяжкості нецукрового діабету. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 11–12.



## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	22
Розділ 1 Особливості порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих і в експерименті на тваринах та їхня корекція (огляд літератури)	30
1.1 Патофізіологічні особливості порушень осмолярності крові при центральному нецукровому діабеті, церебральному синдромі сольової недостатності, синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону	33
1.1.1 Патогенез порушень водно-сольового обміну при центральному нецукровому діабеті	33
1.1.2 Порушення осмолярності крові при церебральному синдромі сольової недостатності (CSWS) та синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	34
1.1.3 Моделювання дисосмолярного синдрому в експерименті	36
1.2 Біохімічні особливості порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих	38
1.3 Клінічні особливості порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих та їх корекція	46
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	53
2.1 Матеріал та методи досліджень при проведенні експериментальної частини роботи	53
2.2 Матеріал клінічних досліджень	56
2.3 Методи досліджень нейрохірургічних хворих	58
2.3.1 Дослідження водно-сольового балансу	59
2.3.2 Оцінювання стану центральної нервової системи	61
2.3.3 Дослідження у хворих системної гемодинаміки	63

2.3.4 Дослідження кисневого балансу організму	65
2.4 Статистична обробка матеріалів	68
Розділ 3 Моделювання гіповолемічного гіперосмолярного синдрому, притаманного хворим на центральний нецукровий діабет, в експерименті	69
3.1 Функціональний стан тварин при моделюванні у них синдрому гіперосмолярної гіпогідратації	70
3.2 Біохімічні особливості гомеостазу у експериментальних тварин при моделюванні у них гіперосмолярної гіпогідратації	75
3.3 Структурні зміни тканин головного мозку, печінки та нирок щурів в умовах змодельованої гіперосмолярної гіпогідратації	79
3.3.1 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки та нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові ( $376,0 \pm 4,9$ ) мосм·л <sup>-1</sup>	79
3.3.2 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки і нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л <sup>-1</sup>	85
3.3.3 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки і нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові ( $406,9 \pm 3,8$ ) мосм·л <sup>-1</sup>	89
Розділ 4 Біохімічні особливості порушень водно-сольового обміну у хворих на нейрохірургічну патологію	97
4.1 Біохімічні показники плазми крові при центральному нецукровому діабеті; розподіл води між секторами організму	97
4.2 Особливості видільної та концентраційної функцій нирок у хворих на центральний нецукровий діабет	103

4.3 Особливості видільної та концентраційної функцій нирок при формуванні у нейрохірургічних хворих гіпонатріємії	109
Розділ 5 Клінічні особливості порушень водно-сольового обміну у хворих на нейрохірургічну патологію та їхня корекція	114
5.1 Особливості діяльності центральної нервової системи у нейрохірургічних хворих із центральним нецукровим діабетом	115
5.2 Системна гемодинаміка у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену центральним нецукровим діабетом	117
5.3 Кисневий баланс у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену гіперосмолярною гіпогідратацією (ЦНД)	120
5.4 Загальні принципи корекції гомеостазу у хворих з дисосмолярністю	123
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	131
Висновки	143
Практичні рекомендації	147
Список використаних джерел	150
Додатки	175

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- CSWS, (ЦСЧН) – cerebral salt-wasting syndrome (церебральний синдром сольової недостатності);
- Da-VO<sub>2</sub> – артеріо-венозна різниця за киснем, мл·л<sup>-1</sup>;
- SIADH, (СНСАДГ) – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону;
- СаО<sub>2</sub> – насиченість гемоглобіну артеріальної крові киснем, %;
- СвО<sub>2</sub> – насиченість киснем змішаної венозної крові, %;
- АТ діаст. – артеріальний тиск діастолічний, кПа;
- АТ пульс. – артеріальний тиск пульсовий, кПа;
- АТ сист. – артеріальний тиск систолічний, кПа;
- ЕО – енергетичний обмін, ккал;
- ЗПОС – загальний периферичний опір судин, дин·с<sup>-1</sup>·см<sup>-5</sup>;
- ІСпО<sub>2</sub> – (VO<sub>2</sub>) – індекс споживання кисню, мл·хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>;
- ІТкД – індекс тканинного дихання, %;
- ІТО<sub>2o</sub> – індекс транспортування кисню оптимальний, мл·м<sup>-2</sup>·хв<sup>-1</sup>;
- ІТО<sub>2p</sub>, (DO<sub>2</sub>) – індекс транспортування кисню реальний, мл·м<sup>-2</sup>·хв<sup>-1</sup>;
- КВО<sub>2</sub> – коефіцієнт використання кисню організмом;
- КЄК – киснева ємність крові, мл·л<sup>-1</sup>;
- КУО<sub>2</sub> – коефіцієнт утилізації кисню, %;
- НОО – належний основний обмін, ккал;
- НХСпО<sub>2</sub> – належне хвилинне споживання кисню, мл·хв<sup>-1</sup>;
- ООІС – осмотично-об’ємний індекс сечі;
- ПТ – поверхня тіла, м<sup>2</sup>;
- СаО<sub>2</sub> – вміст кисню в артеріальній крові, мл·л<sup>-1</sup>;
- САТ – середній артеріальний тиск, кПа;
- СвО<sub>2</sub> – вміст кисню у змішаній венозній крові мл·л<sup>-1</sup>;
- СІ – серцевий індекс, мл·хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup> ;

ТД – темп діурезу,  $\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}$ ;

УІ – ударний індекс

УОК – ударний об'єм крові,  $\text{мл}$ ;

УОО<sub>2</sub> – ударний об'єм кисню,  $\text{мл}$ ;

ХОО<sub>2</sub> – хвилиний об'ємк исьню,  $\text{мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ ;

ХОС – хвилиний об'єм серця,  $\text{л}\cdot\text{хв}^{-1}$ ;

ХСпО<sub>2</sub> – хвилине споживання кисню,  $\text{мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ ;

ЦНД – центральний нецукровий діабет;

ЧСС – частота серцевих скорочень,  $\text{уд}\cdot\text{хв}^{-1}$ ;

ЩС – щільність сечі,  $\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$ .

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У хворих нейрохірургічного профілю при ураженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки у 30 % випадків виникає синдром порушень осмолярності крові. Етіологічними чинниками таких порушень можуть бути черепно-мозкові травми, хірургічні втручання, пухлини (краніофарінгеома, гермінома, гліома тощо) та виражені гіпоксичні або ішемічні ушкодження мозку [1, 2, 3]. У хворих розвивається так званий центральний (гіпоталамічний, гіпофізарний) нецукровий діабет (ЦНД). Також у них можливі й інші ускладнення: церебральний синдром сольової недостатності (ЦСН) – в англійській літературі cerebral salt-wasting syndrome (CSWS) [4], синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ) – (SIADH) [5].

Такі ускладнення виникають внаслідок порушень центрів регуляції гомеостазу у хворих на нейрохірургічну патологію, що може призвести до дисгідрій, дисосмолярності організму та структурних ушкоджень тканин організму.

Патогенез нецукрового діабету зумовлений порушеннями секреції або дії аргінін-вазопресину, який забезпечує регуляцію водно-електролітної рівноваги у відповідь на зміни осмолярності та об'єму циркулюючої крові. При розладах цього механізму вода у великих об'ємах втрачається із сечею; виникає зневоднювання усіх секторів організму, гіпернатріємія та спрага [6, 7].

Тяжкість перебігу, прогноз та результати лікування хворих із церебральною комою часто визначаються не стільки первинними патологічними процесами в головному мозку, скільки зумовленими ними вторинними розладами гомеостазу (зокрема, порушеннями осмолярності різного ступеня вираженості [8], що підсилює набряк (або зневоднювання) та ішемію нервових клітин [9]). І, якщо розлади легкого ступеня можуть бути

відновлені за рахунок резервних спроможностей організму, то більш тяжкі не компенсуються навіть надмірною напругою систем регуляції та потребують інтенсивної терапії.

Тому моніторинг осмотичних показників для адекватного підтримування відновних процесів відіграє таку важливу роль при лікуванні гострих травм та захворювань головного мозку [10].

Разом з тим, про зміни осмолярності у таких пацієнтів є не так багато публікацій [11]. Слід відмітити, що персонал нейрохірургічних клінік та відділень інтенсивної терапії ще недостатньо приділяє увагу раннім проявам порушень обміну натрію та води у пацієнтів із церебральною комою; відсутня настороженість щодо розвитку критичних порушень осмолярності при таких станах [12]; не встановлені критерії ступеня тяжкості патології в залежності від вираженості осмолярних порушень [13]; не відпрацьовані достатньою мірою механізми корекції гіпернатріємії та дефіциту води при нецукровому діабеті [1].

Аналізуючи наукову літературу, ми виявили лише поодинокі дані щодо проведення експериментальних досліджень, зокрема, моделювання синдрому порушень осмолярності та гіпогідратації; оцінювання особливостей функціональних і морфологічних змін у залежності від ступеня гіпернатріємії у лабораторних тварин [14]. Проведення такого дослідження допомогло б сприяти розумінню біохімічних та патофізіологічних процесів, які відбуваються при дисосмолярності у нейрохірургічних хворих, їхньому попередженню, своєчасному виявленню ускладнень та розробки способів адекватної корекції.

Усе це засвідчує необхідність проведення поглиблених досліджень у даному напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені

І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція (номер державної реєстрації 0116 U003390)». Автор є співвиконавцем вказаної НДР.

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості патофізіологічних, біохімічних і морфологічних змін при різних ступенях порушень осмолярності крові у експериментальних тварин та у нейрохірургічних хворих; розробити шляхи і способи їх своєчасної діагностики та інтенсивної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Розробити експериментальну модель синдрому порушень водно-сольового обміну.

2. Дослідити функціональні особливості порушень вітальних функцій організму та морфологічні зміни тканин (головного мозку, печінки, нирок) у залежності від ступеня гіперосмолярності та його експозиції в експерименті.

3. Розробити критерій ранньої діагностики порушень водного та осмотичного балансу у нейрохірургічних хворих на основі досліджень видільної та концентраційної функцій нирок.

4. Дослідити особливості порушень водно-сольового обміну, центральної нервової системи, гемодинаміки та кисневого балансу, які розвиваються у нейрохірургічних хворих внаслідок дисгідрій та дисосмолярності.

5. Запропонувати та апробувати у клініці шляхи та способи корекції порушень водно-сольового балансу у нейрохірургічних хворих.

*Об'єкт дослідження:* синдром порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих та в експерименті на тваринах.

*Предмет дослідження.* Динаміка біохімічних, функціональних і соматичних порушень нервової, серцево-судинної і дихальної систем при



синдромі порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих і в експерименті на тваринах; їхня діагностика та корекція.

*Методи дослідження:* клінічні (для оцінювання вітальних функцій: центральної нервової системи, серцево-судинної системи, дихальної системи у нейрохірургічних хворих); експериментальні (для моделювання центрального нецукрового діабету – гіперосмолярної гіпогідратації); біохімічні (для діагностики порушень водно-електролітного обміну, видільної та концентраційної функцій нирок у дослідних тварин та у хворих); морфологічні (для аналізу структурних пошкоджень головного мозку, печінки та нирок в експериментальних тварин); статистичні (для статистичної обробки отриманих результатів).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше розроблено експериментальну модель синдрому гіперосмолярної гіпогідратації (аналог центрального нецукрового діабету) у тварин; досліджено функціональні зміни нервової системи, біохімічні розлади та морфологічні особливості порушень тканин головного мозку, печінки і нирок, які розвиваються при зростанні осмолярності плазми крові різного ступеня тяжкості.

Досліджено клінічні, патофізіологічні та біохімічні особливості порушень гомеостазу у хворих на нейрохірургічну патологію.

Розроблено високоінформативний критерій превентивної діагностики порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних пацієнтів на основі моніторингу особливостей видільної та концентраційної функцій нирок; запропоновано формулу розрахунку осмотично-об'ємного індексу сечі.

На основі клінічних досліджень встановлено, що діапазон осмотично-об'ємного індексу сечі в нормі знаходиться у межах 8,0-12,0: зміщення ООІС понад ці межі свідчить про розлади водно-сольового обміну організму. Пониження його до значень  $< 1,0$  указує на розвиток центрального нецукрового діабету. Значення ООІС  $< 7,0$  на фоні поліурії засвідчує про ймовірність розвитку церебрального синдрому сольової недостатності

(CSWS), а  $OOIC > 13,0$  при нормальному темпі діурезу – про синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Оптимізовано патогенетично обґруновані шляхи і способи попередження і корекції порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних пацієнтів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Застосування анестезіологами, лікарями відділень інтенсивної терапії, нейрохірургами запропонованої методики досліджень осмотично-об'ємного індексу сечі дає змогу проводити моніторування видільної та концентраційної функцій нирок і забезпечувати превентивну діагностику порушень водно-сольового обміну у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену центральним нецукровим діабетом, синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону, синдромом церебрального вимивання солей. Це сприятиме попередженню тяжких розладів гомеостазу (гіпер- чи гіпогідратації, гіпер- чи гіпонатріємії, гіпер- чи гіпоосмолярності плазми крові та їхніх поєднань); розробки персоналізованої тактики інтенсивної терапії стосовно об'ємів, складу і темпів регідратації у ранні терміни порушень.

Запропоновану модель центрального нецукрового діабету в експерименті можна використовувати для досліджень патофізіологічних, біохімічних та морфологічних процесів, які відбуваються в організмі хворих на гіперосмолярний синдром, розробки способів інтенсивної терапії та оцінки їхньої ефективності.

Результати проведеного дослідження впроваджено у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії медичних закладів: комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2, Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина», комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, медичної біохімії, анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі анатомії, фізіології і патології Львівського медичного університету, кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою і практичними рекомендаціями для розробки засобів раннього виявлення, діагностики та інтенсивної терапії синдромів порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих.

Результати досліджень можуть бути використані у спеціалізованих відділеннях – нейрохірургії, неврології та в клініці інтенсивної терапії; навчальному та науковому процесі на кафедрах патологічної фізіології, клінічної біохімії, патологічної анатомії, нейрохірургії, анестезіології та інтенсивної терапії медичних ВУЗів України.

**Особистий внесок здобувача.** Тему дослідження та його дизайн розроблено здобувачем разом з науковим керівником. Автором проведено аналіз вітчизняної і зарубіжної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук за темою, яка стосується особливостей порушень гомеостазу у нейрохірургічних пацієнтів.

Основні ідеї, їх оформлення і реалізацію способів діагностики та проведення досліджень у клініці та в експерименті належать здобувачу. Дисертант приймав безпосередню участь у проведенні діагностики та інтенсивної терапії нейрохірургічних хворих; здійснював ретроспективні дослідження медичної документації у пацієнтів, у яких спостерігалися розлади гомеостазу. Він особисто провів експеримент на лабораторних

тваринах, моделюючи у них синдром гіпертонічної гіпогідратації різного ступеня тяжкості. Морфологічні дослідження тканин при цьому виконано за технічною допомогою працівників імуногістохімічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Здобувач розробив унікальну методику превентивної діагностики порушень водно-сольового балансу на основі динамічних вимірювань осмотично-об'ємного індексу сечі та впровадив її у клінічну практику. Він здійснив розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Інструментальні і лабораторні обстеження хворих виконано за технічною допомогою працівників КЛ «Феофанія». Здобувач самостійно виконав статистичну обробку отриманих результатів, провів аналіз та сформулював узагальнення результатів дослідження, написав усі розділи дисертації, сформував висновки і практичні рекомендації щодо подальшого впровадження результатів досліджень. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано основні ідеї, клінічний матеріал, огляд літератури і статистичні дані автора.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення та результати досліджень, які були отримані під час виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на Галицьких анестезіологічних читаннях «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 2011, 2012, 2018, 2020); науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2018); підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019, 2021); на XII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм»; II Галицькі читання (Тернопіль, 2020); міжнародній науково-практичній конференції «Priority Directions Of Science And Technology Development» (Київ, 2020); VIII національному конгресі анестезіологів України (Київ, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 3 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 12 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках, ілюстрована 14 таблицями і 25 рисунками. Робота складається з вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 238 найменувань (117 – кирилицею, 112 – латиною), та додатків. Бібліографічний опис використаних літературних джерел і додатки викладено на 38 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ У НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ І В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ТВАРИНАХ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Живі організми існують завдяки строгому детермінізму основних фізіологічних законів, зокрема, закону ізогідрії та закону ізоосмолярності. Цілий ряд регулюючих систем організму направлений на підтримування водно-сольового гомеостазу [15, 16].

Закон ізоосмолярності – один із основних законів гомеостазу. Для нормального функціонування організму людини осмолярність її плазми крові повинна знаходитися у вузьких фізіологічних межах: 285-310 мосм·л<sup>-1</sup> [17, 18].

У нейрохірургічних пацієнтів при ураженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки у третини випадків виникає синдром порушень осмолярності крові. Етіологічними чинниками таких порушень можуть бути перенесені черепно-мозкові травми, хірургічні втручання, пухлини (краніофарінгеома, гермінома, гліома тощо) та виражені гіпоксичні або ішемічні ушкодження мозку [19, 20, 21].

У хворих при цьому розвиваються патологічні стани, які проявляються гіпернатріємією та гіперосмолярним синдромом (центральный нецукровий діабет) або гіпонатріємією та гіпоосмолярним синдромом: церебральний синдром сольової недостатності (CSWS), синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) [22, 23].

Центральний нецукровий діабет (ЦНД). Синоніми: нейрогенний, гіпоталамічний, гіпофізарний нецукровий діабет – це захворювання, яке характеризується нездатністю нирок реабсорбувати воду та концентрувати сечу [6, 24].

Згідно з класифікацією [25], у нейрохірургічних хворих ЦНД можуть викликати наступні причини:

- ушкодження (внаслідок черепно-мозкової травми, перенесених операцій (транскраніальних, трансфеноїдальних),

- пухлини (краніофарингіома, пінеалома, герминома, макроаденома гіпофіза, метастази в гіпофіз саркоїдоз, гістіоцитоз лімфоцитарний інфундибуло-нейрогіпофізит аутоімунний ЦНД ,

- запальні процеси головного мозку:

- а) інфекції: менінгіт, енцефаліт, синдром Гійєна-Барре,

- б) судинні ушкодження: аневризма, геморагічний інсульт, синдром Шієна (апоплексія гіпофізу),

- в) серповидно-клітинна анемія.

Основою патогенезу центрального нецукрового діабету є формування патологічного стану – гіпотонічної гіпогідратації, який виникає внаслідок дефекту синтезу або секреції вазопресину, що проявляється вираженою спрагою і виділенням з організму у великих об'ємах низькоконцентрованої сечі [26, 27, 28].

У нейрохірургічних хворих при травмі гіпоталамуса, ніжки гіпофіза, нейрогіпофіза, який виникає після операційного втручання у цій зоні, таке ускладнення складає до 35 % серед загальної кількості хворих. ЦНД також виникає у 15 % хворих із субарахноїдальними крововиливами [29].

При черепно-мозкових травмах основна причина такої патології зумовлена набряком головного мозку та підвищенням внутрішньокраніального тиску [30, 31].

Тяжкість перебігу, прогноз та результати лікування хворих із церебральною комою часто визначаються не стільки первинними патологічними процесами в головному мозку, скільки зумовленими ними вторинними розладами гомеостазу (зокрема, порушенням осмолярності плазми крові різного ступеня тяжкості [8, 32, 33], що підсилює набряк (або

зневоднювання) та ішемію нервових клітин [9, 34, 35]. І якщо розлади легкого ступеня можуть бути відновлені за рахунок резервних спроможностей організму, то більш тяжкі порушення не компенсуються навіть надмірною напругою систем регуляції і потребують інтенсивної терапії.

Тому моніторинг осмотичних показників плазми крові і сечі для адекватного підтримування відновних процесів відіграє настільки важливу роль при лікуванні гострих травм та захворювань головного мозку [10, 36, 37].

Разом з тим, про зміни осмолярності біологічних рідин у нейрохірургічних пацієнтів є не так багато публікацій [11, 38]. Слід відмітити, що персонал нейрохірургічних клінік та відділень інтенсивної терапії ще недостатньо приділяє уваги раннім проявам порушень обміну натрію та води у пацієнтів із церебральною комою; часто у них відсутня настороженість щодо розвитку критичних порушень осмолярності плазми крові при таких станах [12]; не встановлені критерії ступеня тяжкості патології у залежності від ступеня тяжкості осмотичних порушень [39]; не відпрацьовані ще у достатній мірі механізми корекції гіпернатріємії та дефіциту води при нецукровому діабеті [1]; гіпонатріємії та дефіциті води при церебральному синдромі сольової недостатності (CSWS); гіпонатріємії при синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

У ряду клініцистів існує хибна думка про ледь не обов'язкове застосування гіпертонічних розчинів натрію хлориду для лікування набряку мозку при церебральній патології [40, 41, 42, 43, 44, 45], що у ряді випадків може призвести до небажаного порушення осмолярності плазми крові [46]; не в усіх клініках відпрацьовані хронометричні принципи корекції дисгомеостазу: зокрема, надмірно швидка нормалізація рівня натрію



плазми крові небезпечна розвитком осмотичного демієлінізуючого синдрому [47].

1.1 Патофізіологічні особливості порушень осмолярності крові при центральному нецукровому діабеті, церебральному синдромі сольової недостатності, синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону

1.1.1 Патогенез порушень водно-сольового обміну при центральному нецукровому діабеті

Патогенез порушень водно-сольового обміну при ЦНД зумовлений пониженням секреції або дії аргінін-вазопресину, який забезпечує регуляцію водно-електролітної рівноваги у відповідь на зміни осмолярності та об'єму циркулюючої крові. Недостатність гормону знижує реабсорбцію води у нирках: вона у великих об'ємах втрачається із сечею. Поліурія викликає загальну гіпогідратацію – зневоднювання усіх секторів організму, який проявляється клінічним симптомом – спрагою [7, 48, 49]. Установлено, що аргінін-вазопресин, затримуючи воду в організмі, стимулює й виведення натрію. Нестача гормону при ЦНД, навпаки, призводить до затримки натрію [50, 51, 52, 53]; відсутність реакції нирок на вазопресин свідчить про ниркову форму нецукрового діабету [54].

Нецукровий діабет може бути абсолютним (характеризується відсутністю або пониженням антидіуретичного гормону в крові) або відносним (при цьому спостерігається резистентність до дії цього гормону).

Аксони вазопресин-вмісних крупноклітинних нейронів (довжиною близько 10 мм) опускаються в задню долю гіпофізу. При черепно-мозковій травмі з переломом основи черепа навкруг цих аксонів виникає набряк, що призводить до НД. При операціях на гіпофізі хірургічний розріз цих нейронів може призвести до ретроградної дегенерації гіпоталамічних нейронів,

причому пошкодження, локалізовані ближче до гіпоталамуса, призводять до більш вираженої патології [1].

Центральний нецукровий діабет, який виникає після черепно-мозкової травми та операції на мозку із ушкодженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, може перебігати за сценарієм «трьохфазної відповіді»: спочатку початкова фаза транзиторного нецукрового діабету, яка триває 12-14 годин (внаслідок набряку ділянки мозку, яка відповідає за секрецію вазопресину). При значній деструкції клітин виникає друга фаза, тривалістю до 10 днів. Вона характеризується нерегулярним вивільненням вазопресину вмираючими клітинами. Третя фаза – стійкого нецукрового діабету – розвивається, коли зруйновано понад 90 % вазопресинових клітин [55].

Кінцевим результатом перенесеної патології може бути одужання або формування постійного нецукрового діабету.

При краніофарингіомі виникає дефіцит кортизолу, який порушує кліренс вільної рідини в нирках. У цих випадках НД може маскуватись, і тільки призначення глюкокортикоїдів може пришвидшити поліурію та сприятиме постановці діагнозу НД.

1.1.2 Порушення осмолярності крові при церебральному синдромі сольової недостатності (CSWS) та синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)

Одним із тяжких порушень гомеостазу і, зокрема, закону ізоосмолярності, у нейрохірургічних хворих, є гіпонатріємія. Вона набуває клінічної значимості при пониженні рівня натрію  $< 135 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  [56, 57].

При гіпонатріємії внаслідок відносно підвищеного осмотичного тиску в клітинах у порівнянні з плазмою згідно із законом осмосу вода із позаклітинного сектора переміщується у клітини, викликаючи їхній

набряк, і, що особливо важливо, насамперед клітин центральної нервової системи.

Asadollahi K. та співавтори [58] у своїх дослідженнях приводять статистичні дані щодо летальності хворих на будь-яку патологію у залежності від рівня гіпонатріємії: якщо натрій плазми крові знаходиться у діапазоні значень 120-125 ммоль·л<sup>-1</sup>, летальність становить 23 %, а при пониженні його до показників <115 ммоль·л<sup>-1</sup> помирає кожен другий хворий [59, 60].

Враховуючи актуальність проблеми, у 2013-2014 роках у ряді країн Європи та у США видані міжнародні і національні посібники по діагностиці та інтенсивній терапії гіпонатріємії [61].

Згідно з даними наукової літератури, у 15-20 % серед усіх хворих, які отримали нейротравму, виявляють гіпонатріємію [62].

Крім черепно-мозкових травм, пониження рівня натрію часто спостерігається у хворих, в яких діагностують крововиливи та пухлини гіпоталамо-гіпофізарної зони [62, 63].

Зазвичай така гіпонатріємія триває 2-4 дні та клінічно проявляється симптомами зростання набряку головного мозку.

У нейрохірургічних хворих виділяють наступні основні причини, які можуть призвести до гіпонатріємії [64, 65]:

- а) церебральний синдром сольової недостатності (CSWS),
- б) синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH),
- в) гостра недостатність надниркових залоз,
- д) ятрогенні причини: надмірне виведення з організму іонів натрію або надмірне введення безсольових рідин [66].

Церебральний синдром сольової недостатності (в англійській літературі – Cerebral salt-wasting syndrome – CSWS) [4], як ускладнення, може розвинути у нейрохірургічних хворих внаслідок перенесеної травми, формування гематом або пухлин головного мозку.

Основними біохімічними проявами CSWS є гіпонатріємія та гіпогідратація організму (патофізіологічний діагноз: гіпотонічна гіпогідратація), зумовлені надмірним виділенням нирками як води, так і натрію [67]. Протягом доби у хворих виділяється понад 3 л сечі, однак, на відміну від нецукрового діабету, у сечі виявляється також висока концентрація солей.

Також одним із ймовірних причин його виникнення у нейрохірургічних хворих є порушення симпатичної інервації нирок, що призводить до гіпонатріємії, гіпогідратації та гіповолемії [68, 69].

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ) [5], (або, в англійській літературі, SIADH) зумовлений виділенням надмірної кількості антидіуретичного гормону. При цьому у нирках хворого відбувається підвищення реабсорбції води через рецептор  $V_2$  та виділення гіперосмолярної сечі [70, 71].

Таким чином, основна відмінність SIADH від CSWS полягає в тому, що при SIADH гіпонатріємія та гіпоосмолярність плазми крові протікає на фоні відносно задовільного об'єму води у судинному руслі (патофізіологічний діагноз: гіпотонічна ізогідратація).

Причинами його виникнення можуть бути як екстрацеребральні фактори, так і церебральні. Зокрема, у нейрохірургічних хворих синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону також можуть спровокувати травми, операційні втручання або пухлини головного мозку.

### 1.1.3 Моделювання дисосмолярного синдрому в експерименті

Проводячи пошук наукової літератури, у якій би автори в експерименті досліджували зміну концентрації іонів натрію [72] (та, відповідно, й осмолярність) у плазмі крові при різних патологічних станах, нашу увагу привернула стаття Волощук О.М. та Копильчук Г.П. [73]. У ній автори, проводячи експеримент на щурах із отруєнням їх ацетамінофеном на тлі

аліментарної депривації протеїну відмічають, що «порушення гомеостазу натрію становить серйозну небезпеку для організму, оскільки значні відхилення в бік гіпернатріємії спричинює появу та підвищення неврологічної симптоматики і навіть можуть викликати «пригнічення свідомості» [74, 75].

Farquhar W.B. та співавт. [76] у експерименті на тваринах виявляли зростання натрію до 165-170 ммоль·л<sup>-1</sup> (відповідно, осмолярність сироватки крові у щурів сягала значень 340-345 мосм·л<sup>-1</sup>). Однак у статті вони не вказують, які саме неврологічні порушення спостерігалися при цьому у тварин, також не проводили досліджень гістологічних змін у тканинах, які виникають при такій гіпернатріємії.

Дещо ближче до досліджуваної проблеми ми виявили описання проведених експериментальних досліджень у Кіптенко Л.І. та співавт. [14]. У статті автори досліджували особливості реактивних змін тканин печінки, нирок та підшлункової залози у щурів, у яких попередньо викликали внутрішньоклітинну гіпогідратацію. Для моделювання такого стану тваринам протягом десяти днів надавали змогу споживати замість питної води гіперосмолярний (1,2 %) розчин натрію хлориду. Таким чином, автори викликали у щурів зневоднення легкого ступеня. При споживанні гіпертонічного розчину протягом 20 діб у щурів виникало зневоднення середнього ступеня. Потім експериментатори наносили тваринам механічну травму і на 6-ту та 15-ту добу, досліджуючи гістологічні препарати печінки, виявляли ознаки паренхіматозної білкової дистрофії. У стромі порталних трактів у щурів із легким ступенем зневоднення ними виявлено лімфогістіоцитарну інфільтрацію. У тварин із середнім ступенем гіпогідратації – явища гіперплазії і гіпертрофії Купферівських клітин. У нирках вони відмітили зміну їхнього кровонаповнення, що проявлялося артеріолоспазмом та наростанням ішемії клітин паренхіми.

У даному експерименті, застосовуючи у якості питної води слабкий гіпертонічний (1,2 %) розчин, автори, однак, не могли стверджувати, що у тварин розвивалася тотальна гіпогідратація: дефіцит води у щурів внаслідок спрацювання закону осмолярності виникав тільки у внутрішньоклітинному секторі. Крім того, не проведено досліджень гістоархітекtonіки та клітин головного мозку, які найбільш чутливо реагують на змодельовану гіперосмолярність плазми крові.

У досліджуваній літературі ми не виявили описань проведення експериментальних досліджень, а саме моделювання у тварин центрального нецукрового діабету (або, принаймні, грубих порушень водно-сольового обміну, які виникають при такій патології); автори робіт не проводили досліджень особливостей функціональних порушень діяльності центральної нервової системи та морфологічних ушкоджень тканин головного мозку і паренхіматозних органів, які виникають при різних ступенях гіперосмолярності на фоні гіпогідратації організму.

## 1.2 Біохімічні особливості порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих

Усі водні сектори організму розділені між собою напівпроникними мембранами, через які відбувається процес переміщення води шляхом осмосу. Осмос – процес переходу води із сектора із більшою її концентрацією через напівпроникну мембрану у сектор, де цієї води менше [77, 78]. У біофізиці застосовують поняття «концентрація води»: у більш насиченому розчині концентрація води буде меншою, і навпаки. При цьому напівпроникна мембрана залишається проникною тільки для води, а не для розчиненої речовини (у даному випадку, усіх компонентів, які забезпечують осмолярність крові, із яких найважливішими є натрій, хлор, глюкоза та сечовина) [79].

Осмотичний тиск – це сила, за допомогою якої розчинник (вода) переходить із сектора з нижчою концентрацією розчинених речовин у сектор із вищою її концентрацією. Осмотичний тиск еквівалентний такому зовнішньому тиску, який необхідно прикласти зі сторони розчину, щоб зупинити процес переміщення води (тобто, створити умови осмотичної рівноваги). Якщо ж зовнішній тиск переважає осмотичний, виникає феномен зворотної дифузії розчинника (зворотний осмос, або фільтрація) [80].

Залежність між ізотонічним коефіцієнтом і осмолярністю пояснює закон Ван-Гоффа. Так, ізотонічний коефіцієнт глюкози – 1, натрію хлориду – 2 (Na + Cl), а кальцію хлориду – 3 (Ca+Cl+Cl).

Один осмоль указує на наявність  $6,02214179(30) \cdot 10^{23}$  осмотично активних часточок у розчині (число Авогадро).

Проникність біологічних мембран може суттєво змінюватися в залежності від різних фізіологічних процесів та патологічних факторів: стадія збудження, передачі нервового імпульсу, чи стадія рефрактерності; від явищ запалення, метаболічних порушень, ступеня інтоксикації [79, 81].

Тому в клінічних умовах доцільно враховувати ці фактори. Наприклад, проведення пацієнтам седативної терапії, застосування інгібіторів цитокінів, дезінтоксикаційна терапія сприяють пониженню проникності біологічних мембран.

Поняття тонічності та ефективної осмолярності – близькі за значеннями. Так, інфузійні розчини, ефективна осмолярність яких нижча, ніж у плазмі, є гіпотонічними, а при ефективній осмолярності, вищій від осмолярності плазми, вони будуть гіпертонічними [82].

Якщо осмолярність висока, а ефективна осмолярність нормальна, то клітини не будуть зморщуватися, однак сумарна концентрація речовин, розчинних в цитозолі, збільшуватиметься [83, 84]. Виникає порушення

гомеостазу; порушуються внутрішньоклітинні реакції, може наступити деградація структур та загибель клітини.

Деякі біологічні речовини (сечовина та етиловий спирт) вільно проникають крізь біологічні мембрани. При зростанні їхньої концентрації у плазмі крові її осмолярність може підвищуватись вище норми (понад  $310 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ ), однак клітини при цьому не втрачатимуть воду. Тому у цьому випадку можна застосувати термін: гіперосмолярний ізотонічний розчин [79].

Колоїдно-осмотичний тиск плазми крові в нормі становить 25-30 мм рт.ст. При цьому на білок припадає 19 мм рт.ст., а на рахунок катіонів, із ними зв'язаних (оскільки білки – слабо від'ємні) – 9 мм рт.ст. [85, 86].

Щодо клітин, то склад та концентрації речовин, розчинених у їхній цитоплазмі, змінюються набагато повільніше, ніж в інтерстиціальному просторі та плазмі [87, 88]. На початкових стадіях патологічного процесу, як тільки виникають гострі порушення осмолярності плазми, грубі внутрішньоклітинні порушення ще не розвиваються; тому у цей час можна використовувати способи швидкої корекції гомеостазу [89, 90]. Якщо ж порушення водно-електролітного обміну тривають довго, спроби швидкої корекції не тільки неефективні, але й небезпечні. Наприклад, при швидкій корекції тривалої гіпонатріємії гіперосмолярними розчинами нейрони гинуть (виникає понтонний мієліноліз). Тому надзвичайно важливого значення у хворих приділяють як своєчасній діагностиці порушень осмолярності плазми крові, так і повільній, плавній її корекції [33].

Разом з тим, у лікарів інтенсивної терапії при лікуванні нейрохірургічних пацієнтів у переважної більшості випадків виникає занепокоєння щодо порушень осмолярності плазми крові лише при зростанні



рівня натрію понад 145-148 ммоль·л<sup>-1</sup>. У клітинному середовищі у цей час уже активно триває процес формування гіпогідратації [33].

Оскільки об'єм інтерстиціального простору та судинного руса у 2 рази менший від внутрішньоклітинного, відповідно, біохімічні реакції у ньому проходять у 2 рази швидше, ніж у клітинному просторі [91]. Цим лімітується тривалість «нешкідливого» часу зростання гіперосмолярності плазми крові, який у подальшому може відіграти фатальну роль у незворотньому ушкодженні клітин, насамперед, центральної нервової системи [92].

Важливого значення у регуляції водно-сольового обміну належить шлунково-кишковому тракту. У кишечнику відбувається всмоктування натрію, яке підсилюється під дією альдостерону, який, у свою чергу, виділяється наднирковими залозами у більшій кількості при пониженні вмісту води в організмі. Протягом найближчих 2-3 годин під дією альдостерону відбувається активація ферментів і різних транспортних механізмів, завдяки чому кишковий епітелій підсилює всмоктування іонів натрію, а разом з тим, іонів хлору та води. Завдяки цьому ефекту натрій, хлор та вода у більшій кількості надходять у кров та менше виділяються разом із фекаліями [93].

Переважає більшість двохвалентних іонів, таких як Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, потрапляючи в організм з їжею, всмоктуються у дванадцятипалій кишці. При цьому відбувається наступний механізм регуляції: якщо осмолярність хімуса є нижчою від норми, секретується натрій, а якщо вищою – вода [60, 94].

У просвіті товстої кишки травлення не відбувається; тут всмоктується вода і натрію хлорид. При цьому вода та натрію хлорид в основному всмоктуються у висхідній та попереково-ободовій кишці [95]. При підвищеній концентрації альдостерону в товстій кишці збільшується реабсорбція води та натрію і виділяється калій.

Діарея супроводжується підвищеним виділенням з організму калію та натрію гідрокарбонату; при цьому формується метаболічний ацидоз та гіпокаліємія [94, 96].

Ниркова регуляція. На базолатеральних стінках мембран головних клітин нирок знаходяться велика кількість  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази, діяльність якої контролює альдостерон. Він, підвищуючи активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  помпи, збільшує проникність натрієвих та калієвих каналів апікальної поверхні головних клітин, завдяки чому відбувається активна реабсорбція іонів натрію та виділення іонів калію [97, 98, 99].

На головні клітини впливають дві групи діуретичних препаратів: антагоністи альдостерону (спіронолактон, альдактон, верошпірон) та калій-зберігаючі діуретики (блокатори натрієвих каналів – тріамтерен). При цьому альдостерон діє на рівні кінцевого відділу дистального каналця та коркового відділу збиральної трубочки; на цьому ж рівні діють і вищенаведені діуретики [100, 101]. У кінцевому наслідку на об'єм виділеної сечі впливає як швидкість протікання первинної сечі через збиральний протік, так і проникність його стінок для води, на яку, у свою чергу, впливає концентрація антидіуретичного гормону (АДГ) [97, 102].

Точкою прикладання антидіуретичного гормону є кінцевий відділ дистального каналця, а також корковий відділ збиральної трубочки та збиральний протік [103].

При зростанні концентрації АДГ відбувається більш інтенсивне відкриття аквапоринових каналів дистального відділу нефронів, і, таким чином, зростає реабсорбція води в інтерстицій мозкового прошарку нирок [104].

Пониження концентрації антидіуретичного гормону викликає протилежний результат. Таким чином, АДГ – це єдиний механізм, завдяки якому відкриваються аквапоринові канали кінцевого відділу дистальних каналців, збиральної трубочки та збирального протоку [105, 106]. При

його відсутності перестає відбуватися реабсорбція води в дистальному відділі нефронів. Як відмічають автори [107], на цьому заключному етапі утворення сечі у нормі реабсорбується усього 10 % води, однак цих 10 % від загального об'єму первинної сечі (180 л) становлять значний об'єм: 18 л за добу, що визначає розвиток тяжкого ступеня центрального нецукрового діабету.

Застосування алкоголю, амфотерицину Б та препаратів, які містять літій, викликає нечутливість аквапоринів до антидіуретичного гормону; клінічна картина при цьому нагадуватиме дефіцит АДГ [106, 108].

У нормі осмолярність сечі в ранковій її порції (осмолярність ранкової порції сечі найвища з усього її добового об'єму) становить не нижче 300 мосм·л<sup>-1</sup> (в середньому 500 мосм·л<sup>-1</sup>). У залежності від патогенезу порушень осмолярність сечі може бути підвищеною > 800 мосм·л<sup>-1</sup> (гіпертонічна поліурія), пониженою < 300 мосм·л<sup>-1</sup> (гіпотонічна поліурія) або нормальною (300–800 мосм·л<sup>-1</sup> – ізотонічна поліурія) [109, 110].

Головним регулятором водно-електролітного гомеостазу виступає гормон гіпоталамусу та задньої долі гіпофізу аргінін-вазопресин, який частіше називають антидіуретичним гормоном (АДГ). Його базальна концентрація в крові складає 0,3-4 пмоль/л, а при стимуляції рівень може зростати в десятки чи навіть у сотні разів [111, 112]. АДГ виконує функцію реабсорбції води в дистальних каналцях нефронів [83, 84].

Причини, які призводять до гальмування секреції АДГ та, відповідно, сприяють підвищенню сечовиділення, наступні [113]:

- збільшення об'єму циркулюючої крові [114],
- пониження її осмолярності,
- зростання системного артеріального тиску [115],
- гіпоксія та гіперкапнія, гіпотермія,
- зростання рівня передсердного натрій-уретичного пептиду, катехоламінів,

- застосування фармакологічних препаратів (резерпіну, етанолу, налоксону, глюкокортикоїдів, фенотіазинів, антигістамінних засобів, галоперидолу) [116].

Ці фактори слід обов'язково враховувати при проведенні інтенсивної терапії у нейрохірургічних хворих, у яких існує ризик ймовірного розвитку нецукрового діабету [117].

При гіпонатріємії, яка виникає як при CSWS, так і при SIADH, на біохімічному рівні у відповідності із законом осмосу відбувається переміщення води із позаклітинного сектора, у якому спостерігається пониження осмолярності плазми крові, у внутрішньоклітинний сектор. При таких змінах осмолярності виникає набряк клітин та, що особливо важливо для нейрохірургічних хворих, набряк власне клітин головного мозку. На фоні внутрішньомозкової гіпертензії, зумовленої первинною церебральною патологією (травма, гематома, пухлина) та її ліквідацією (операційне втручання), такий – індукований гіпонатріємією – набряк клітин може мати фатальні наслідки.

Також до порушень осмолярності плазми крові та дисгідрій у хворих можуть призвести наступні фактори: неадекватна інтенсивна терапія без урахувань кумуляційного балансу води; невраховані перспіраційні втрати; проноси та блювання; гостра і хронічна ниркова недостатність [118]; застосування тіазидних діуретиків; гіпопітуїтаризм; гіпокортицизм; гіпотиреоз; а також псевдогіпонатріємія, спричинена вираженою гіперпротеїнемією або гіперліпідемією (при цім лабораторне вимірювання рівня натрію у сироватці крові покаже занижений результат) [47, 119].

Існує наступна класифікація гіпонатріємії:

- легкого ступеня ( $130-134 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ),
- середньої тяжкості ( $125-129 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ),
- тяжка ( $<125 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

У залежності від тривалості гіпонатріємія може бути гострою (менше 48 годин) або ж хронічною (понад 48 годин) [120].

Тому своєчасна діагностика ймовірного розвитку цих ускладнень у пацієнтів з нейрохірургічною патологією настільки важлива. Адже несвоєчасна корекція гіпонатріємії у нейрохірургічних хворих небезпечна прогресуванням набряку мозку [121, 122], а швидке вирівнювання осмолярності плазми крові введенням гіпертонічних розчинів натрію хлориду може призвести до осмотичного демієлінізуючого синдрому [47, 123].

Важливого значення у своєчасній діагностиці для попередження порушень обміну натрію в організмі надається дослідженню сечі (зокрема, діурезу та вимірюванню щільності сечі) [124].

Однак, згідно з існуючими практичними рекомендаціями, корегуючу інтенсивну терапію застосовують нейрохірургічним хворим лише тоді, коли біохімічні дослідження плазми крові засвідчують про розвиток порушень водно-сольового балансу, які проявляються гіпер- чи гіпонатріємією, гіпер- чи гіпогідратацією. І лише на основі отриманих даних біохімічних досліджень приймають рішення про подальшу корекцію інтенсивної терапії [125].

На нашу думку, прицільне дослідження видільної та концентраційної функцій нирок у хворих із високим ризиком дестабілізації водно-сольового балансу сприятиме превентивному діагностуванню початкових ознак дисгомеостазу ще до настання їхніх біохімічних змін, зокрема, рівня натрію та осмолярності плазми крові, які засвідчують про те, що патологія уже сформувалася.

Це, очевидно, відіграватиме важливе значення у клінічній практиці для попередження вторинних функціональних та морфологічних порушень клітин, зокрема, центральної нервової системи.

### 1.3 Клінічні особливості порушень осмолярності крові у нейрохірургічних хворих та їх корекція

Згідно з протоколами діагностики та інтенсивної терапії нецукрового діабету, існує наступна етіологічна класифікація [126]:

- центральний (порушення синтезу, транспортування або осморегулюючої секреції антидіуретичного гормону (AVP),
- нирковий (характеризується резистентністю нирок до дії AVP),
- первинна полідипсія (психогенна – компульсивне (маніакальне) споживання рідини з фізіологічним пригніченням секреції AVP), дипсогенна – пониження порогу чутливості осморцепторів до спраги,
- гестогенний (під час вагітності – підвищене руйнування ендогенного AVP плацентарним ферментом аргінін амінопептидазою),
- функціональний (у дітей до року – зростання активності фосфодієстераз, які призводять до швидкої деактивації рецептора до AVP,
- ятрогенний (надмірне вживання діуретиків, хибні рекомендації лікарів споживати побільше рідин, застосування лікарських засобів, які порушують дію AVP (демеклоциклін, препарати літію тощо).

У нашому дослідженні ми обмежимося оглядом літератури, у яких висвітлюються особливості порушень гомеостазу, зумовлені центральним нецукровим діабетом, які можуть ускладнити перебіг патології у нейрохірургічних хворих.

За тяжкістю перебігу ЦНД класифікують наступним чином [7]:

- легкого ступеня – виділення до 6-8 л сечі за добу без лікування,
- середнього ступеня – до 8-14 л сечі,
- тяжкого ступеня – понад 14 л сечі

За ступенем компенсації:

- компенсований – при лікуванні спрага та поліурія не турбують,

- субкомпенсований (відмічаються епізоди спраги та поліурії протягом дня),

- некомпенсований (спрага та поліурія зберігаються постійно).

Клінічно центральний нецукровий діабет може протікати за наступними варіантами [127]:

1. Тимчасовий. При цьому спостерігається підвищене виділення сечі, яке відносно швидко (через 12-36 годин) нормалізується.

2. Тривалий. Підвищене виділення сечі триває протягом місяця та може зберегтись назавжди; близько у 30 % хворих виділення антидіуретичного гормону може відновитися.

3. За типом трьохфазної реакції:

а) ушкодження гіпофізу, пониження виділення антидіуретичного гормону, що на 4-5 день проявляється нецукровим діабетом;

б) у результаті загибелі клітин у наступні 4-5 днів вивільняється АДГ у великій кількості, що призводить до тимчасової нормалізації діурезу (по типу синдрому надмірного АДГ, що може викликати надмірну гіпергідратацію);

в) третя фаза – різке пониження або відсутність секреції антидіуретичного гормону, яка може перебігати за 1-м або 2-м сценаріями [127].

Клінічними проявами ЦНД є наступні [128]:

1) Спрага та полідипсія. Об'єм рідини, яку випиває пацієнт протягом доби, становить понад 3 літри – до 29 літрів;

2) Поліурія. Для хворих характерний почащений сечопуск у підвищених об'ємах, відповідно об'єму випитої рідини;

3) Нічний сечопуск, який в нормі не спостерігається;

4) Загальна гіпогідратація. У хворих відмічається сухість шкіри та слизових оболонок, зменшення виділення слини та поту; вони скаржаться на загальну слабкість, головні болі, нудоту, блювання. Залежно від ступеня

тяжкості патології можливе зростання температури тіла, судоми, тахікардія, згущення крові, колапс або психомоторне збудження [129].

У хворих спостерігаються патологічні прояви зі сторони шлунково-кишкового тракту: насамперед парез кишечника. Постійне вживання води призводить до розтягнення шлунка, пониження секреторної функції шлунково-кишкового тракту, закрів [130].

Також важливого значення надається виявленню внутрішньочеревної гіпертензії (компаратмент-синдрому), який безпосередньо зумовлений ушкодженнями дієнцефальних структур [131]. При цьому одним із важливих положень інтенсивної терапії, згідно з дослідженням цитованого автора, при необхідності проведення анестезіологічного забезпечення операцій, є застосування епідуральної анестезії.

Одним з найефективніших препаратів для лікування гіпернатріємії є індапамід – нетіазидовий діуретик, який інгібує реабсорбцію натрію [132]. Однак негативними сторонами застосування індапаміду є його форма випуску: таблетки. Для лікування хворих, які перебувають у комі, та у яких спостерігається пригнічення перистальтики кишечника, така форма ліків не є дієвою [100].

Також особливості функціонування шлунково-кишкового тракту у хворих на ЦНД мають важливе значення, оскільки одним із найефективніших способів корекції гіпогідратації у них є ентеральне введення питної (безсольової) води; при компартмент-синдромі та пригніченні перистальтики кишечника цей шлях відновлення регідратації стає проблематичним.

У хворих, які перенесли черепно-мозкову травму, та у яких відмічається пригнічення діяльності ЦНС (церебральна кома) ауторегуляторні механізми, спрямовані на корекцію дефіциту води (мотиваційна поведінка тамування спраги) відсутні [133].



Для діагностики причини виникнення центрального нецукрового діабету найдоцільніше провести МРТ головного мозку, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, який, у порівнянні з іншими методами візуалізації, має найбільш виражені переваги: «золотий стандарт» [51].

Клінічна ж діагностика центрального нецукрового діабету ґрунтується на виявленні наступних ознак: поліурії (зазвичай протягом доби з організму хворого виводиться понад 3 л сечі ( $> 30 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}$ ) та пониження осмолярності сечі ( $< 300 \text{ мосм}\cdot\text{кг}^{-1}$ ). У пацієнтів спостерігається виражена гіпостенурія (питома вага сечі становить 1000–1005), а в подальшому відбувається зростання осмолярності сироватки крові понад  $300 \text{ мосм}\cdot\text{кг}^{-1}$ .

Як справедливо зауважує Кирилюк М.Л. [1], важливо диференціювати поліурію, зумовлену післяопераційним нецукровим діабетом, від надмірного виділення сечі внаслідок периопераційної регідратації. При надмірній регідратації також відмічатиметься поліурія ( $> 200 \text{ мл}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{год}^{-1}$ ) і низька питома вага сечі, однак при цьому осмолярність плазми крові не буде змінюватися, на відміну від центрального нецукрового діабету.

Одним із визначальних ознак ЦНД є зростання рівня натрію плазми крові. Гіпернатріємію класифікують за наступними ознаками: легкого ступеня (натрій плазми  $146\text{--}149 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ), помірного (натрій  $150\text{--}159 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) і тяжкого (натрій  $> 160 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) [134, 135].

При зростанні рівня натрію підвищується й осмолярність плазми. Її можна обчислити, застосувавши формулу [136]:

$$\text{Осм} = 1,86 \cdot \text{Na}^+ + \text{Глюкоза} + \text{Сечовина} + 10 \quad (1.1)$$

Слід відмітити, що порушення осмолярності плазми крові є достатньо пізнім критерієм для діагностики ЦНД; при зростанні у плазмі концентрації натрію (основного градієнта осмолярності) понад  $160 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  лікарям інтенсивної терапії необхідно прикладати значних зусиль для

корекції гомеостазу [137]; у ряді випадків лише застосування екстракорпоральної корекції (гемодіалізна терапія) спроможне ліквідувати таку гіпернатріємію.

Порушення обміну води та електролітів в організмі хворих вважається фактором високого ризику летальності [138, 139]. Тому якомога більш раннє виявлення порушень водно-сольового обміну при захворюваннях центральної нервової системи розглядається як перший крок для визначення лікувальної тактики [140, 141].

З урахуванням патофізіологічних особливостей порушень водно-сольового обміну при центральному нецукровому діабеті, наприкінці 2021 року у МОЗ України видана клінічна настанова щодо діагностичної та корегуючої тактики дисгомеостазу при цій патології [134]. Основні її позиції наступні:

- оцінка водного балансу організму,
- наявності або відсутності гіпернатріємії,
- корекція рідинного статусу,
- моніторування концентрації натрію в сироватці крові і сечі,
- вибір методу поповнення рідини (пероральний чи парентеральний),
- вибір показання до призначення синтетичного аналогу антидіуретичного гормону – десмопресину.

Гіпернатріємію при гіпогідратації корегують внутрішньовенним введенням гіпотонічних (0,45 %) розчинів натрію хлориду, 5 % розчину гоюкози з інсуліном, пероральним введенням через назогастральний зонд безсольової води [84]. Для визначення об'ємів введень безсольових розчинів виходять із положень абсолютних втрат води, які виникають у хворих при поліурії та внаслідок перспірацій, а також застосовують обчислення дефіциту води з використанням формули:

$$\text{Деф. води} = (\text{Na}^+_{\text{хв.}} - 142) : 142 \cdot 0,6 \cdot \text{МТ}, \quad (1.2)$$

де Деф. води – дефіцит води, л;

$\text{Na}^+_{\text{хв}}$  – натрій хворого, ммоль·л<sup>-1</sup>;

142 – показник натрію в нормі, ммоль·л<sup>-1</sup>;

0,6· МТ – об'єм води (від маси тіла), яка міститься у клітинному секторі.

При проведенні інтенсивної терапії хворих на ЦНД вкрай важливого значення слід надавати попередженню надмірної та швидкої корекції гіпернатріємії: протягом доби осмолярність крові повинна бути зниженою на величину, не більшу за 8 мосм·л<sup>-1</sup> [142].

Гіпонатріємію, притаманну хворим на церебральний синдром сольової недостатності або на синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, корегують застосуванням гіпертонічних (7,5 %) розчинів натрію хлориду, обчислюючи дефіцит натрію згідно з формулою:

$$\text{Деф. Na}^+ = (142 - \text{Na}^+_{\text{хв.}}) \cdot 0,2 \cdot \text{МТ} \quad (\text{ммоль}), \quad (1.3)$$

де 142 – показник натрію в нормі, ммоль·л<sup>-1</sup>;

0,2· МТ – об'єм води (від маси тіла), яка міститься у позаклітинному секторі організму.

При цім клініцистів також застерігають щодо швидкого вирівнювання осмолярності плазми крові, що може призвести до осмотичного демієлінізуючого синдрому [47].

Перспективним у подальшому розвитку інтенсивної терапії центрального нецукрового діабету є застосування синтетичного антидіуретичного гормону та підвищення продукції натрійуретичних факторів (атріопептину, ниркових простагландинів, стимулювання виведення іонів натрію з організму сечогінними калійзберігаючими середниками [143, 144, 145].

Підсумовуючи результати огляду наукової літератури, ми не виявили інформації щодо проведення експериментальних досліджень, зокрема, моделювання синдрому порушень осмолярності, який виникає у хворих на ЦНД, а також вивчення особливостей формування функціональних та

морфологічних порушень у залежності від ступеня гіпернатріємії та її експозиції в експерименті на лабораторних тваринах [14]. Таке дослідження допомогло б сприяти розумінню біохімічних та патофізіологічних процесів, які відбуваються у нейрохірургічних хворих при розвитку у них центрального нецукрового діабету, своєчасному попередженню дисгідрій та диселектролітних порушень гомеостазу, розробки шляхів своєчасної і адекватної корекції.

Також, на нашу думку, при превентивній діагностиці ймовірних порушень водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих доцільно, у першу чергу, більше уваги приділяти особливостям функціонування нирок, як органу, у якому виникає первинна дестабілізація видільної та резорбтивної функцій, що, власне, і призводить до подальшого дисгомеостазу.

Аналіз літератури, наші клінічні спостереження, а також недостатньо вирішені питання превентивної діагностики та своєчасної інтенсивної терапії порушень водно-електролітного обміну у нейрохірургічних хворих виявилися визначальними факторами щодо мотивації причин проведення нами даного експериментального і клінічного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі представлені матеріали ретроспективного аналізу, клінічних спостережень та лабораторних досліджень пацієнтів із нейрохірургічною патологією, ускладненою порушеннями осмолярності плазми крові, яким проводили інтенсивну терапію на базі нейрохірургічного відділення Київського центру «Феофанія».

Експериментальна частина роботи проведена на базі центральної науково-дослідної лабораторії (віварію) Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні клінічних та експериментальних досліджень не виявлено (протокол № 71 від 25.10.2022 року).

#### 2.1 Матеріал та методи досліджень при проведенні експериментальної частини роботи

Для проведення експериментальної частини дослідження використали 62 лабораторних білих щурів-самиць масою тіла ( $242,0 \pm 15,0$ ) г, які знаходилися у звичайних умовах віварію при температурі 20°C, вологості 60 %, природному світловому режимі «день-ніч» на збалансованому харчовому раціоні.

Щурів розділили на 9 дослідних груп (по 6 тварин) та 2 контрольні групи (по 4 тварини).

У щурів моделювали гіпогідратацію, вводячи кожній тварині внутрішньоочеревинно сечогінний середник фуросемід у дозі  $5,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  [146].

Через 2 години у щурів під наркозом (розчин натрію тіопенталу  $50,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  внутрішньоочеревинно) моделювали гіперосмолярний синдром, вводячи у бокову вену хвоста тваринам кожної групи по 2 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду у зростаючій – від 1,8 % до 9,0 %-ї – концентрації.

Застосовували наступний алгоритм досліджень:

- в усіх щурів вимірювали масу тіла (зважуванням),
- вимірювали темп діурезу, проводячи підрахунок об'єму сечі, виділеної кожною твариною протягом години, а також після повторного їхнього зважування та оцінювання різниці у вазі;
- розраховували загальний об'єм виділеної сечі на 100 г маси тіла [146] і дефіцит води, який при цьому виникав;
- вимірювали щільність сечі за допомогою ветеринарного рефрактометра (оцінюючи її за шкалою «kat»);
- обчислювали осмотично-об'ємний індекс сечі згідно із запропонованою нами формулою [147, 148], модифікувавши її для розрахунку на 100 г маси тіла тварини:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{Год.}} \cdot (\text{МТ} : 100)}, \quad (2.1)$$

де ООІС – осмотично-об'ємний індекс сечі,

ЩС – щільність сечі,

$V_{\text{Год.}}$  – об'єм сечі, виділеної протягом години,

МТ – маса тіла тварини

Такі дослідження у тварин ми проводили як після введення їм сечогінних середників (фуросеміду), так і гіпертонічних розчинів натрію хлориду.

Для проведення обчислень та виявлення змін, які розвивалися у порівнянні із нормою, ми узяли з академічних посібників [149, 150] наступні

дані: об'єм циркулюючої крові щурів, добовий об'єм діурезу, об'єм води та їхній розподіл у секторах організму згідно маси тіла.

На усіх етапах тривалості експерименту у щурів досліджували психічний та фізичний стан (ступінь пригнічення притомності, положення тіла, реагування на больові подразнення, тривалість коми; забарвлення, сухість і тургор слизової оболонки; температуру тіла, частоту дихання; оцінювали кінцевий результат експерименту: число щурів, які залишилися живими, та тих, які загинули).

По ходу експерименту забирали у тварин кров на дослідження: вимірювали гематокрит (Ht) та рівень електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ).

Обчислювали осмолярність плазми крові згідно з формулою [151]:

$$\text{Осм.} = 1,86 \cdot \text{Na}^+ + \text{глюкоза} + \text{сечовина} + 10 \text{ (мосм} \cdot \text{л}^{-1}) \quad (2.2)$$

При цих обчисленнях враховували середньостатистичні значення глюкози і сечовини в крові здорових лабораторних тварин [150].

Щурам, стан життєдіяльності яких засвідчував про настання неминучої смерті, здійснювали еутаназію способом летального кровопускання, після чого забирали тканини мозку, печінки й нирок для проведення гістологічних досліджень.

Для цього забирали шматочки органів та фіксували тканину у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, обробляли в гістопроесорі LogosOne та заливали в парафінові блоки. Зрізи, отримані на роторному мікротомі AMR-400 товщиною 4 – 5 мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозином [127]. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися правил гуманного до них відношення у відповідності з положенням «Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей». (Страсбург, 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 р.)

## 2.2 Матеріал клінічних досліджень

Клінічну частину дослідження виконано при проведенні обстеження та інтенсивної терапії 68 хворих на нейрохірургічну патологію. Досліджувану групу склали 54 чоловіків та 14 жінок віком від 25 до 60 років. Середній вік у них виявився ( $48,5 \pm 0,6$ ) років. Із них 60 хворих (88,2 %) було прооперовано з приводу пухлин, ішемічних та геморагічних інсультів, черепно-мозкової травми.

Джерелом інформації для ретроспективних досліджень слугували медичні карти стаціонарних хворих за період 2008-2018 років. Таких пацієнтів було 32. Проспективні клініко-лабораторні дослідження проводили у 36 хворих, яких обстежували та лікували у відділенні інтенсивної терапії за період 2018-2021 років.

Критеріями для включення пацієнтів у дослідження були порушення діяльності центральної нервової системи, у яких виявляли розлади водно-сольового балансу (гіпогідратацію, гіпер- та гіпонатріємію, гіпер- та гіпоосмолярність плазми крові), які виступали поза межі фізіологічних значень організму (рис. 2.1).

Критеріями виключення – вік (до 25 та понад 60 років), гостра і хронічна патологія органів і систем організму (серцево-судинної системи, нирок, печінки, легенів; цукровий діабет), не пов'язана із нейрохірургічною патологією.



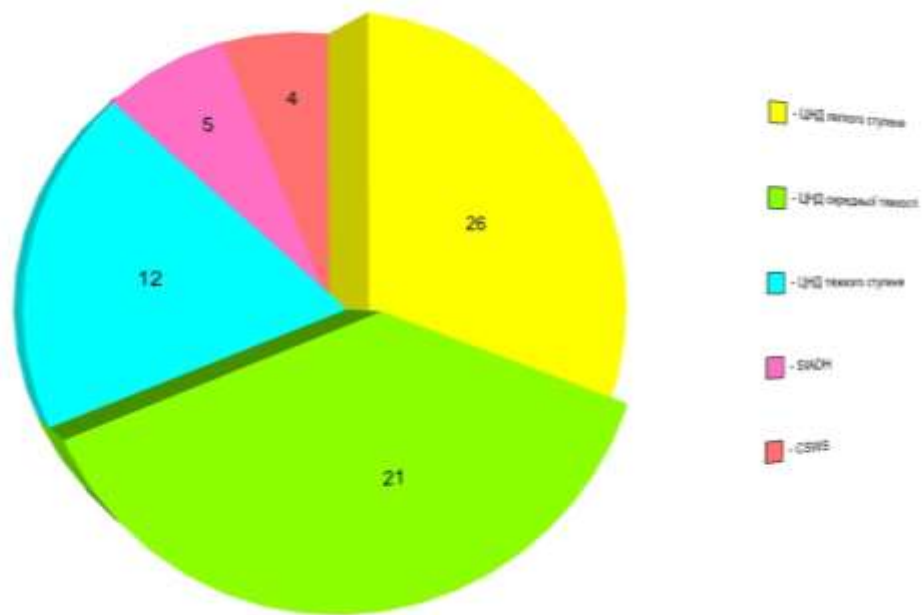


Рисунок 2.1 – Розподіл досліджуваних хворих у залежності від порушень осмолярності крові

Розподіл хворих при різній нейрохірургічній патології, ускладненій порушеннями гомеостазу, відображено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл нейрохірургічних хворих із нейрохірургічною патологією у залежності від порушень осмолярності плазми крові

Нейрохірургічна патологія	Пацієнти з дисосмолярністю:			
	гіперосмолярний синдром (ЦНД):		гіпоосмолярний синдром (SIADH, CSWS):	
	кількість	%	кількість	%
1	2	3	4	5
Краніофарингіома	13	19,1	2	2,9
ГПМК за геморагічним типом	11	16,2	1	1,5
Макроаденома гіпофіза	11	16,2	2	2,9
Астроцитома	9	13,2	1	1,5

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
ГПМК за ішемічним типом	8	11,8	1	1,5
Пухлини ЗЧМЯ з гідроцефалією	4	5,9	1	1,5
Черепно-мозкова травма	3	4,4	1	1,5
Усього	59	86,7	9	13,3

При виконанні клінічного дослідження дотримувалися правил і канонів людської гідності, а також морально-етичних норм у відповідності до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 роки) і наказу МОЗ України № 281 від 1.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.).

### 2.3 Методи досліджень нейрохірургічних хворих

Для виконання завдань, поставлених у дисертаційній роботі, з урахуванням сучасних уявлень про особливості порушень водно-електролітного обміну у нейрохірургічних хворих, які суттєво погіршують перебіг патології, ми застосували відповідний комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

У хворих оцінювали клінічні особливості уражень вітальних функцій (ступінь пригнічення притомності, адекватності функції зовнішнього дихання, гемодинаміки, кисневого балансу), проводили лабораторні біохімічні дослідження водно-сольового балансу та видільної і концентраційної функції нирок), інструментальні обстеження (МРТ головного мозку, УЗД серця).

### 2.3.1 Дослідження водно-сольового балансу

Для оцінки порушень водного обміну вимірювали кумулятивний баланс (об'єм рідин, введений пацієнту протягом доби ентерально і парентерально, та об'єм води, виведений з організму протягом цього часу); темп діурезу (об'єм сечі, виділеної нирками протягом години), щільність сечі, а також досліджували динаміку гемоконцентраційних показників (гематокриту, гемоглобіну).

Застосовуючи загальноприйняті формули [152], обчислювали дефіцит води в організмі:

- при ізотонічній гіпогідратації дефіцит води ( $V_{H_2O}$ ) становитиме

$$V_{H_2O} = \frac{Ht \text{ хв.} - 0,45}{0,45} \cdot 0,2 \cdot MT, \quad (2.3)$$

де  $Ht \text{ хв.}$  – гематокрит хворого,  $л \cdot л^{-1}$ ,

$0,2 \cdot MT$  – об'єм води (від маси тіла), який міститься у позаклітинному секторі;

- при гіпертонічній гіпогідратації дефіцит води ( $V_{H_2O}$ ) становитиме

$$V_{H_2O} = \frac{Na^+ \text{ хв.} - 142}{142} \cdot 0,6 \cdot MT, \quad (2.4)$$

де  $Na^+ \text{ хв.}$  – натрій хворого,  $ммоль \cdot л^{-1}$ ,

$0,6 \cdot MT$  – об'єм води (від маси тіла), який міститься у клітинному секторі.

Дослідження електролітного балансу та кислотно-основного стану проводили на апараті «GEM Premier 4000» (аналізатор газів крові, електролітів та метаболітів).

Вимірювали електроліти плазми крові ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) та сечі, осмолярність крові та сечі, щільність сечі, співвідношення показників осмолярності крові до сечі.

Для дослідження щільності сечі (її питомої густини) використовували рефрактометричний метод [153]. На рис. 2.2 відображено загальний вигляд рефрактометра.



Рисунок 2.2 – Портативний медичний рефрактометр для вимірювання питомої густини сечі, плазми крові і білка сироватки крові

Примітка. Характеристика рефрактометра.

Показник заломлення: діапазон: 1.3330 – 1.3600 RI з роздільною здатністю 0,00025 RI і точністю  $\pm 0,00025$  RI. Рефрактометрично можна виміряти питому густину (щільність) сечі у діапазоні: 1.000 – 1.050 SG (urin especific gravity) з роздільною здатністю 0.002 SG і точністю  $\pm 0,002$  SG. Також можна визначити сироваткові білки у діапазоні 0-12 г/dl з роздільною здатністю 0.2 г/dl і точністю  $\pm 0,20$  г/dl. При проведенні вимірювань відбувається автоматична температурна компенсація в межах від 10 до 30 °C

Замість прямої осмометрії сечі можна користуватися розрахунковою формулою:  $\text{ОС мосм} \cdot \text{л}^{-1} = 33,3$  перемножити на дві останні цифри показника щільності сечі [152].

У хворих вимірювали кумулятивний баланс рідини (об'єм введеної у організм води та об'єм води, виділеної з організмом протягом доби) і темп діурезу (об'єм сечі, в мл, виділеної протягом години).

Осмолярність плазми можна обчислити за концентрацією в плазмі крові основних осмогенів згідно з такою формулою [152]:

$$\text{ОП} = 2 [\text{Na} + \text{K} + \text{C} + 0,03 (\text{ЗБ})], \quad (2.5)$$

де ОП – осмолярність плазми, мосм·л<sup>-1</sup>,

Na – вміст натрію, ммоль·л<sup>-1</sup>,

K – вміст калію, ммоль·л<sup>-1</sup>

C – сечовина, ммоль·л<sup>-1</sup>,

ЗБ – загальний білок, г·л<sup>-1</sup>

Також осмолярність плазми крові вимірювали прямим методом, використовуючи автоматический кріоскопічний осмометр OSMOMAT 3000D.

Для виявлення ранніх проявів дисбалансу водно-електролітного обміну ми розробили методику, основану на синхронному оцінюванні як осмолярності сечі, так і погодинного темпу діурезу. Таке співвідношення отримало назву осмотично-об'ємний індекс сечі (ООІС) [148]. Ми запропонували наступну формулу для обчислення цього індексу:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{Год.}}} \quad (2.6)$$

де ООІС – осмотично-об'ємний індекс сечі,

ЩС – щільність сечі, г/л

V<sub>Год.</sub> – темпдіурезу (об'єм сечі, вмл, виділеної протягом години)

### 2.3.2 Оцінювання стану центральної нервової системи

Для визначення ступеня пригнічення притомності у хворих застосовували шкалу ком Глазго (GCS) для дорослих [154, 155]. Вона базується на наступних критеріях: розплющування очей, мовні реакції, рухи кінцівок та оцінюється у балах.

Розплющування очей: (Eyesrespons, E)

- довільне – 4 бали,
- у відповідь на звернену мову – 3 бали,
- на больові подразники – 2 бали,
- відсутнє – 1 бал.

Мовна реакція: (Verbalrespon, V)

- повна орієнтованість – 5 балів,
- сплутана мова – 4 бали,
- незрозумілі слова – 3 бали,
- нечленороздільні звуки – 2 бали,
- мова відсутня – 1 бал.

Рухова реакція: (Motorrespon, M)

- виконує команди – 6 балів,
- цілеспрямована реакція на больові подразники – 5 балів,
- нецілеспрямована реакція на больові подразники – 4 бали,
- тонічне згинання кінцівок на больові подразники – 3 бали,
- тонічне розгинання кінцівок на больові подразники – 2 бали
- реакція відсутня – 1 бал.

Інтерпретацію отриманих результатів оцінюють за сумою отриманих балів:

- 15 балів – ясна притомність,
- 14-13 балів – помірне приглушення,
- 12-11 балів – глибоке приглушення
- 10-9 балів – сопор
- 8-7 балів – кома 1
- 6-5 балів – кома 2
- 4-3 бали – кома 3

Оцінку стану ЦНС за шкалою ком Глазго записують наступним чином: «GCS 8 = E2 V3 M3 в 09:40».

### 2.3.3 Дослідження у хворих системної гемодинаміки

У хворих, в яких виникають порушення водно-сольового обміну, неминуче відбуваються, в тій чи іншій мірі, зміни діяльності серцево-судинної системи.

Для дослідження цих змін застосовували наступний алгоритм досліджень:

1) усім хворим проводили рутинне вимірювання артеріального тиску неінвазивним способом: систолічного (АТ сист.), діастолічного (АТ діаст.); розраховували пульсовий (АТ пульс.) та середній (АТ сер.) артеріальний тиск;

2) вимірювали частоту серцевих скорочень (ЧСС);

3) вимірювали центральний венозний тиск за допомогою апарата Вальдмана;

4) серцевий викид (ударний об'єм серця, УОС) вимірювали апаратом УЗД «Canon Aplio 500»;

5) з урахуванням частоти серцевих скорочень обчислювали хвилинний об'єм серця:

$$\text{ХОС} = \text{УОС} \cdot \text{ЧСС}, \quad (2.7)$$

та, вимірявши площу поверхні тіла [156], відповідно, його ударний індекс (УІ) і серцевий індекс (СІ):

$$\text{УІ} = \text{УОС} : \text{ПТ}, \text{ мл} \cdot \text{м}^{-2}; \text{ СІ} = \text{ХОС} : \text{ПТ}, \text{ л} \cdot \text{м}^{-2}. \quad (2.8)$$

При ретроспективному дослідженні медичної документації у хворих, у яких дослідження роботи серця не проводили, застосовували наступні вимірювання та обчислення:

а) враховували стать, вік, ріст та масу тіла; обчислювали площу поверхні тіла [156];

б) вимірювали у пацієнтів належний основний обмін (НОО), застосовуючи таблиці Гарріса-Бенедикта;

в) обчислювали відсоток відхилень (ВВ) від основного обміну, застосовуючи формулу Ріда [18]:

$$ВВ = 0,75 \cdot (ЧСС + АТ_{пульс} \cdot 0,74) - 72 \quad (2.9)$$

де ВВ – відсоток відхилень основного обміну від норми, %

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд за хв.,

АТ пульс – артеріальний тиск пульсовий, мм рт.ст.

г) обчислювали енергетичний обмін (ЕО), або кількість кілокалорій, які витрачає організм досліджуваного протягом доби:

$$ЕО = НОО + ВВ \text{ (ккал)} \quad (2.10)$$

д) за М. Савицьким, оптимальний серцевий викид (ХОСо) пацієнта з урахуванням його належного основного обміну (обчисленого за таблицями Гарріса-Бенедикта) становитиме [157]:

$$ХОСо = \frac{НОО}{422}, \quad (2.11)$$

де ХОСо – хвилинний об'єм серця оптимальний, мл·хв<sup>-1</sup>,

НОО – належний основний обмін, ккал,

422 – коефіцієнт відношення калорійності до споживання кисню.

е) проводячи аналогічні підрахунки з позицій енергетичного обміну, хвилинний об'єм серця становитиме:

$$ХОС = \frac{ЕО}{422} \text{ (мл·хв}^{-1}\text{)}, \quad \text{а} \quad СІ = \frac{ХОС}{ПТ} \text{ (мл·хв}^{-1}\text{·м}^{-2}\text{)} \quad (2.12)$$

є) Вимірявши у хворого величину серцевого викиду та артеріального тиску (середнього), за формулою Франко [158] розраховували загальний периферичний опір судин (ЗПОС, дин·сек<sup>-1</sup>·см<sup>-5</sup>):



$$\text{ЗПОС} = \frac{\text{САТ} \cdot 79,9}{\text{ХОС}} \quad (2.13)$$

За результатами таких досліджень оцінювали стан мікроциркуляції.

#### 2.3.4 Дослідження кисневого балансу організму.

За показником енергетичного обміну (2.10) обчислювали об'єм кисню, який у момент дослідження споживає організм протягом однієї хвилини ( $\text{ХСпО}_2$ ) [157]:

$$\text{ХСпО}_2 = \frac{\text{ЕО}}{7,07} \quad (2.14)$$

де  $\text{ХСпО}_2$  – хвилиenne споживання кисню ( $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ),

ЕО – енергетичний обмін (ккал),

число 7,07 є сталою величиною та являє собою добуток середньої калорійної цінності 1л кисню на число хвилин у добі (1440), поділений на 1000

Відповідно, індекс споживання кисню ( $\text{ІСпО}_2$ ) становитиме:

$$\text{ІСпО}_2 = \text{ХСпО}_2 : \text{ПТ} \quad (2.15)$$

Різниця між об'ємом кисню в артеріальній крові та тим його об'ємом, який міститься у змішаній венозній крові, визначає об'єм оксигену, який «забирають» тканини організму з кожного літра артеріальної крові ( $\text{Dа-вО}_2$ ) [159, 160].

$$(\text{Dа-вО}_2) = \frac{\text{ХСпО}_2}{\text{ХОС}}, \quad (2.16)$$

У нормі він становить 50–60  $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$  [161].

Згідно з обчисленнями, запропонованими Фіком [162], хвилиний об'єм серця прямо пропорційний вмісту кисню у артеріальній крові та зворотно – артеріо-венозній різниці за киснем ( $XOC = CaO_2 : (Da - vO_2)$ ). З цього випливає, що знаючи індекс споживання кисню (2.10) та серцевий індекс (2.7), можна обчислити вміст кисню у змішаній веннозній крові:

$$CvO_2 = CaO_2 - \frac{I_{CpO_2}}{CI}, \quad (2.17)$$

де  $CvO_2$  – вміст кисню у змішаній веннозній крові ( $мл \cdot л^{-1}$ ),

$CaO_2$  – вміст кисню в артеріальній крові ( $мл \cdot л^{-1}$ ),

$I_{CpO_2}$  – індекс споживання кисню ( $мл \cdot м^{-1}$ ),

$CI$  – серцевий індекс ( $мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}$ )

Обчислювали об'єм кисню, який споживає організм досліджуваного протягом однієї хвилини з розрахунку на площу поверхні в  $1 м^2$  (індекс споживання кисню) [156]:

$$I_{CpO_2} = X_{CpO_2} : ПТ \quad (2.18)$$

де  $I_{CpO_2}$  – індекс споживання кисню ( $мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}$ )

Ступінь легеневої гіпоксії оцінювали неінвазивно за показником сатурації артеріальної крові киснем ( $SpO_2a$ ) [163]. (2.19)

Дослідження вмісту кисню в артеріальній крові проводили з використанням наступної формули [164]:

$$CaO_2 = (\% SpO_2) : 100 \cdot 1,39 \cdot Hb + (0,00314 \cdot pO_2) \quad (2.20)$$

де  $CaO_2$  – вміст кисню в 1 л артеріальної крові (мл),

1,39 – константа Гюфнера,

0,0314 – об'єм кисню, розчиненого в 1 л крові (мл),

$pO_2$  – напруженість кисню в артеріальній крові (ммрт.ст.).

Знаючи вміст кисню в артеріальній крові досліджуваного –  $CaO_2$  та об'єм його серцевого викиду –  $CI$  (2.12), можна обчислити, скільки мілілітрів кисню проштовхує серце у велике коло кровообігу протягом хвилини для забезпечення метаболічних процесів організму з розрахунку на площу тіла у  $1m^2$  ( $DO_2$ )

$$DO_2 = CaO_2 \cdot CI, \quad (2.21)$$

де  $DO_2$  – доставка кисню,  $мл \cdot хв^{-1} \cdot m^{-2}$ ,

$CaO_2$  – вміст кисню у артеріальній крові,  $мл \cdot л^{-1}$

$CI$  – серцевий індекс,  $мл \cdot хв^{-1} \cdot m^{-2}$ .

За вмістом кисню у змішаній венозній крові (2.12), можна обчислити й сатурацію змішаної венозної крові:

$$SpO_{2V} = \frac{CvO_2}{KCKф}. \quad (2.22)$$

де  $SpO_{2V}$  сатурація венозної крові, у %.

Коефіцієнт використання кисню організмом можна визначити згідно з такою формулою [157]:

$$KVO_2 = \frac{Da-vO_2}{CaO_2}, \quad (2.23)$$

де  $KVO_2$  – коефіцієнт використання кисню

У нормі він становить 0,33–0,35.

Для проведення інтенсивної терапії та досліджень регіонарного кисневого балансу у хворих катетеризували внутрішню яремну вену. Досліджували кров, яка відтікала від мозку (вимірювали  $SpO_{2V}$ ,  $CvO_2$  за допомогою апарата «UNISTAT») та порівнювали їх із показниками, отриманими при дослідженні артеріальної крові, на основі чого оцінювали інтенсивність метаболізму тканин головного мозку. При цьому для

досліджень особливостей регіонарного кисневого балансу використовували формули, аналогічні вище приведеним.

#### 2.4 Статистична обробка матеріалів

Для статистичної обробки отриманих даних застосовували методи дослідження окремих величин і описової статистики. Виділяли групи хворих та експериментальних тварин за допомогою монотетичного засобу, в основі якого використано традиційний змістовний аналіз; їх розділяли на групи тяжкості [165].

Досліджуючи у пацієнтів та експериментальних тварин окремі складові (показники натрію, калію, осмолярності плазми крові та сечі, гемодинаміки та кисневого балансу, ми отримували певні результати (критерії). Для оцінки належності варіанти до сукупності та доцільності включення її у статистичний аналіз ми застосовували правило трьох сигм.

Первинну обробку отриманих даних проводили методами описової статистики з поданням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень ( $n$ ), середньої арифметичної ( $M$ ), стандартної помилки середньої величини ( $m$ ); для якісних ознак – у вигляді відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності).

При виконанні розрахунків використовували статистичні та математичні функції програми Excel [166]. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках використовували  $t$ -критерій Ст'юдента, який розраховували згідно із загальноприйнятим алгоритмом [165] з використанням комп'ютерної програми „Statistica”.

### РОЗДІЛ 3

## МОДЕЛЮВАННЯ ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО СИНДРОМУ, ПРИТАМАННОГО ХВОРИМ НА ЦЕНТРАЛЬНИЙ НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Для центрального нецукрового діабету, який може ускладнити перебіг нейрохірургічної патології, притаманне порушення гомеостазу внаслідок виділення з організму підвищеного понад норму об'єму сечі з низькою концентрацією у ній солей [167, 168].

Наступним механізмом патогенезу є зростання осмолярності плазми крові та формування в організмі гіпертонічної гіпогідратації [169]. Згідно із законом осмосу, при гіперосмолярності плазми крові із клітин вивільняється вода, яка переходить у плазму. Виникає внутрішньоклітинна гіпогідратація, що призводить до порушень функціональної і структурної цілісності клітин.

У науковій літературі ми не виявили даних щодо моделювання у тварин досліджуваної патології – центрального нецукрового діабету; при малочисленних експериментальних дослідженнях гіперосмолярного синдрому [110, 170, 171, 172, 173] не у повній мірі висвітлені наступні питання:

- який вплив на діяльність ЦНС має ступінь тяжкості гіперосмолярного синдрому?
- які відбуваються функціональні зміни в організмі досліджуваних тварин при моделюванні у них гіперосмолярної гіпогідратації різного ступеня тяжкості?
- які спостерігаються морфологічні зміни тканин головного мозку і паренхіматозних органів досліджуваних тварин при моделюванні у них гіперосмолярної гіпогідратації різного ступеня тяжкості?

Тому вивчення функціональних і морфологічних змін, які виникають у тварин при моделюванні їм гіперосмолярної гіпогідратації різного ступеня тяжкості, й спонукало нас провести власне дослідження.

### 3.1 Функціональний стан тварин при моделюванні у них синдрому гіперосмолярної гіпогідратації

У 54-х щурів ми моделювали порушення водно-сольового обміну, яке спостерігається у нейрохірургічних хворих при центральному нецукровому діабеті, застосовуючи їм сечогінні середники та гіпертонічні розчини натрію хлориду різної концентрації.

Перший етап експерименту. Після попереднього зважування (середня маса білих щурів-самок становила  $(242,0 \pm 15,0)$  г тваринам внутрішньоочеревинно вводили петльовий діуретик – розчин фуросеміду- із розрахунку  $5,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  [146].

У наступні дві години, в умовах відсутності споживання тваринами води і їжі спостерігали за їхньою поведінкою та вимірювали у них темп діурезу. Для збирання сечі кожену тварину поміщали у окремий пластиковий контейнер. Установили, що протягом двох годин у кожній із дослідних тварин виділялося по 12,0-13,0 мл сечі. У щурів групи порівняння, яким сечогінні середники не застосовували, об'єм виділеної сечі за цей час становив по 2,0-3,0 мл (табл. 3.1).

Виділену з організму кожної тварини сечу досліджували рефрактометрично для визначення її щільності (ЩС). Установили, що у тварин дослідної групи щільність сечі складала  $1006,5 \pm 1,8$ , тоді як у щурів групи порівняння –  $1014,0 \pm 2,2$ .

Згідно з розробленою нами формулою (2.6) [148], за об'ємом виділеної сечі та її щільністю ми обчислювали осмотично-об'ємний індекс сечі. При цьому для уніфікації результатів досліджень у тварин з різною масою

тіла ми проводили обчислення темпу діурезу наступним чином: об'єм сечі (у мл), виділеної протягом години, розраховували на 100 г маси тіла тварини.

Установили, що в нормі (у щурів групи контролю) осмотично-об'ємний індекс сечі на 100 г маси тіла становить близько 910,0 (890-930). У тварин, яким застосовували сечогінний середник (фуросемід), цей індекс понижувався більше, ніж у 10 разів. Цей феномен підтверджує дані наукової літератури щодо механізму дії салуретиків, які, стимулюючи діурез, понижують здатність нирок концентрувати сечу [79]. Результати відображені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Видільна функція нирок і ступінь гіпогідратації у щурів після введення їм фуросеміду ( $M \pm m$ )

Показник	Групи щурів	
	Інтактний контроль	Під дією фуросеміду
Об'єм сечі, виділеної протягом 2-х годин, мл	2,51 ± 0,13	12,60 ± 0,18**
Темп діурезу, мл·100г <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	0,52 ± 0,10	2,63 ± 0,15**
Щільність сечі, г·л <sup>-1</sup>	1014,2 ± 1,2	1006,5 ± 1,8**
Осмотично – об'ємний індекс сечі	910,2 ± 28,4	82,4 ± 1,2**
Ступінь гіпогідратації організму щурів, % (від маси тіла)	1,00 ± 0,04	5,20 ± 0,11**
Примітка. * p < 0,05; ** p < 0,01 у порівнянні з показниками у тварин контрольної групи		

Розрахунок об'єму втраченої із сечею рідини по відношенню до маси тіла дає змогу виставити ступінь гіпогідратації (у %) [174, 175]. Установили, що у досліджуваних тварин через дві години після введення фуросеміду маса тіла зменшувалася на (5,20 ± 0,11) %. Протягом цього ж часу у тварин

контрольної групи, яким діурез не стимулювали, маса тіла зменшилася лише на  $(0,92 \pm 0,04) \%$  ( $p < 0,01$ ).

Згідно із загальноприйнятою класифікацією дисгідрій [176], втрата води понад 5,0 % від загальної маси тіла характеризується, як гіпогідратація середнього ступеня тяжкості.

Отже, фуросемід, введений щурам внутрішньоочеревинно у дозі  $5 \text{ мг} \cdot 100\text{г}^{-1}$  через дві години спричинював гіпогідратацію середнього ступеня тяжкості; при цьому відбувалося переважання виділення з організму води над солями. Таку особливість реагування організму щурів на введення їм сечогінних препаратів (поліурія з пониженою щільністю сечі), на нашу думку, можна пояснити адаптаційною реакцією організму, направлену на утримування солей, особливо натрію, у судинному руслі, як більш важливого компоненту підтримування гомеостазу організму, порівняно з водою, дефіцит якої у ареалі існування виду цих тварин відносно не трудно поповнити.

Наприкінці даного етапу експерименту фізичний стан експериментальних тварин суттєво не змінювався. Температура тіла, частота дихання і температура тіла достовірно не відрізнялися від тварин групи контролю. Спостерігали активну мотиваційну поведінку у вигляді пошуку джерела води та незначну загальмованість реакцій на фізичні подразнення.

Другий етап експерименту. Через 2 години після застосування фуросеміду досліджуваних тварин вводили у барбітуровий мононаркоз: для цього їм вводили внутрішньоочеревинно 1,0 % розчин натрію тіопенталу з розрахунку  $50,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Протягом 3-5 хвилин тварини засинали: приймали бокове положення, у них відбувалося сповільнення частоти дихання та пригнічення реакцій на фізичні подразнення.

Установили, що у тварин, яким вводили фуросемід, тривалість наркозу продовжувалася до 120-150 хвилин. Для порівняння – у щурів, яким не



вводили сечогінний середник, тривалість барбітурового наркозу не перевищувала 65 хвилин (табл. 3.2). Така пролонгація наркозу, на нашу думку, зумовлена поліурією, гіповолемією та гіпогідратацією, викликаною фуросемідом.

Таблиця 3.2 – Тривалість наркозу (гіперосмолярної коми) та летальність щурів при введенні їм на фоні гіпогідратації гіпертонічного розчину натрію хлориду різної концентрації ( $M \pm m$ )

Групи щурів	Характеристика введеного р-ну NaCl		Тварини, які залишилися живими		Кількість загиблих тварин, шт.
	Концентрація, %	Осмолярність, мосм·л <sup>-1</sup>	Кількість, шт.	Тривалість наркозу (гіперосмолярної коми), хв.	
Контрольна	-	-	4	55-65	0
Під дією фуросеміду	-	-	4	120-150**	0
№ 1	1,8	628	6	320,5 ± 20,3**	0
№ 2	2,7	942	6	400,0 ± 22,6**	0
№ 3	3,6	1256	6	486,2 ± 31,5**	0
№ 4	4,5	1570	4	568,6 ± 38,2**	2
№ 5	5,4	1884	4	606,4 ± 35,0**	2
№ 6	6,3	2198	5	622,5 ± 32,6**	1
№ 7	7,2	2512	3	644,6 ± 42,0**	3
№ 8	8,1	2826	1	782,0	5
№ 9	9,0	3140	0	460,0 ± 60,2**	6

Примітки. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  у порівнянні з показниками у тварин контрольної групи

На фоні наркотичного сну тваринам вводили внутрішньовенно гіпертонічні розчини натрію хлориду різної концентрації в об'ємі 2,0 мл.

Такий (і не більший) об'єм розчину застосовували з тим, щоб зумисно підтримувати змодельований сечогінними середниками дефіцит води в організмі. Таким чином, на фоні індукованої у щурів гіпогідратації ми їм моделювали гіперосмолярний синдром.

Щурам групи № 1 вводили 1,8 % розчин натрію хлориду (0,308 ммоль  $\text{Na}^+$ ); групи № 2 – 2,7 % розчин (0,462 ммоль  $\text{Na}^+$ ); тваринам кожної наступної групи вводили розчин натрію хлориду, щоразу підвищуючи його концентрацію на 0,9 % (відповідно, на 0,154 ммоль  $\text{Na}^+$ ). Таким чином, тваринам групи № 9 вводили 9,0 % розчин натрію хлориду, осмолярність якого становила 3080,0 мосм·л<sup>-1</sup> із вмістом  $\text{Na}^+$  1,54 ммоль (див. табл. 3.2).

Виявили, що на фоні змодельованого гіперосмолярного синдрому тривалість і глибина наркозу у експериментальних щурів ще більш суттєво подовжувалися. Даний феномен, ймовірно, пояснюється трансформуванням у тварин наркотичного сну у стан гіперосмолярної коми, спричиненої дією введених концентрованих розчинів натрію хлориду на фоні гіпогідратації.

Щури займали будь-яке, не притаманне їм положення: на спині, на животі, на боці; при їхньому перекладанні зовсім не чинили спротиву, не змінюючи положення тіла. Дихання ставало поверхневим, рідким (до 50-40) за хвилину, дещо пришвидшуючись після нанесення больових подразнень.

У щурів, які вижили, тривалість коми становила від (320,5 ± 20,3) хвилин до 782,0 хвилин (див. табл. 3.2).

У тварин, які у подальшому загинули (19 щурів), періодично виникали клонічні судоми. Температура тіла у них понижувалася до 36°C, шкіра набувала ціанотичного відтінку, а тургор її суттєво знижувався. Видима слизова оболонка була сухою, на ній чітко проявлялися повздовжні (на язичку) та циркулярні (на губах, біля носа) складки. У них відмічали глибоке пригнічення усіх рефлексів, аж до повної арефлексії; дихання ставало

поверхневим, прогресувала гіпотермія, брадикардія і судоми; смерть наступала протягом 10-12 годин.

При цій спостерігали пряму залежність між концентрацією введеного гіпертонічного розчину, тривалістю коми та числом загиблих тварин.

Слід відмітити, що перші випадки летальності зареєстровані у тій групі щурів, яким вводили гіпертонічні розчини натрію хлориду, починаючи із концентрації 4,5 % (загинули дві тварини). При введенні їм 9,0 % р-ну натрію хлориду гинули усі щурі.

### 3.2 Біохімічні особливості гомеостазу у експериментальних тварин при моделюванні у них гіперосмолярної гіпогідратації

Через 2 години після внутрішньовенного введення тваринам гіпертонічного розчину натрію хлориду у них забирали кров, досліджуючи рівень гематокриту, електролітів та осмолярності плазми. Виявили наступні закономірності, відображені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники плазми крові у щурів при моделюванні у них різних варіантів гіперосмолярної гіпогідратації ( $M \pm m$ )

Групи щурів	Концентрація введеного розчину NaCl, %	Гематокрит, л·л <sup>-1</sup>	Електроліти плазми крові, ммоль·л <sup>-1</sup>		Осмолярність плазми, мосм·л <sup>-1</sup>
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	
1	2	3	4	5	6
Контрольна	-	0,50 ± 0,03	147,5 ± 1,0	5,2 ± 0,4	297,3,0 ± 3,4
Під дією фуросеміду	-	0,58 ± 0,03**	148,9 ± 1,4	5,1 ± 0,3	299,5 ± 4,8

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
№ 1	1,8	0,56 ± 0,03**	157,9 ± 1,2**	5,1 ± 0,4	316,9 ± 4,3**
№ 2	2,7	0,56 ± 0,02**	164,6 ± 1,3**	4,9 ± 0,4	329,8 ± 4,8**
№ 3	3,6	0,55 ± 0,02**	178,8 ± 1,4**	4,8 ± 0,3	355,0 ± 3,9**
№ 4	4,5	0,55 ± 0,03**	184,2 ± 1,4**	4,7 ± 0,5	366,1 ± 5,0**
№ 5	5,4	0,54 ± 0,02**	189,9 ± 1,3**	4,3 ± 0,4	376,0 ± 4,9**
№ 6	6,3	0,54 ± 0,03**	194,5 ± 2,0**	4,2 ± 0,3*	384,6 ± 4,2**
№ 7	7,2	0,54 ± 0,04**	198,6 ± 1,9**	4,1 ± 0,4*	392,2 ± 4,0**
№ 8	8,1	0,54 ± 0,04**	202,0 ± 2,1**	4,1 ± 0,3*	399,3 ± 4,3**
№ 9	9,0	0,53 ± 0,05**	206,4 ± 2,0**	3,9 ± 0,3*	406,9 ± 3,8**
Примітка. * p < 0,05; ** p < 0,01 порівняно з показниками у тварин контрольної групи.					

У тварин під дією фуросеміду через 2 години суттєво підвищувався гематокрит ( $p < 0,01$ ), що свідчило про гіпогідратацію. Незначне підвищення концентрації іонів натрію та осмолярності плазми при цьому вказувало на її ізотонічний характер; при таких порушеннях вода втрачається в основному із позаклітинного сектору організму [177].

У тих же щурів, яким внутрішньовенно вводили гіпертонічні розчини натрію хлориду, формувалася гіперосмолярний синдром [178]. При цьому у них чітко простежували зростання вмісту іонів натрію та підвищення осмолярності плазми крові, синхронне із концентрацією введеного їм гіпертонічного розчину натрію хлориду.

Таким чином, ізотонічна гіпогідратація, яка виникала у щурів на початку експерименту під дією фуросеміду, після введення гіпертонічних розчинів натрію хлориду набувала характеру гіпертонічної (або гіперосмолярної). При підвищенні осмолярності плазми крові у тварин усіх груп відбувалося переміщення води із клітинного сектора у позаклітинний в усе більшому об'ємі. Підтвердженням такої дисгідрії слугувало пониження гематокриту, синхронне зростанню осмолярності плазми.

При зростанні осмолярності до показника  $370 \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  (натрій при цьому становив  $> 184,0 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  – група № 4) загинули дві тварини, а при ще більш високому її рівні –  $400 \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  (натрій  $> 205,0 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  – група № 9) – гинули усі щури.

Отримані під час експерименту результати корелюють із даними, притаманними хворим на нецукровий діабет. Відмічено, що при зростанні осмолярності плазми крові на величину понад  $30 \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  понад верхню границю норми виникають порушення діяльності ЦНС [79].

У плазмі крові експериментальних тварин на фоні зростання гіпернатріємії спостерігали дозо-залежне пониження концентрації іншого катіона – калію (від  $5,1 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  у тварин групи № 1 – до  $3,9 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  – у тварин групи № 9). Такі зміни, очевидно, зумовлені компенсаторними механізмами: завдяки виведенню калію із позаклітинного сектора відбувається, у якійсь мірі, зменшення вмісту осмотично активних часточок крові [179].

Однак на відміну від центрального нецукрового діабету, який зумовлений дефіцитом антидіуретичного гормону [29], в експериментальних тварин відбувалося активне його включення у регуляторні процеси гомеостазу. Гіперосмолярність плазми та дефіцит ОЦК сприяють вивільнення гіпоталамо-гіпофізарною зоною мозку антидіуретичного гормону у десятки, а то й сотні разів понад норму [180].

Також сприяють більш інтенсивному його вивільненню і барбітурати [109], тобто, натрію тіопентал, яким ми проводили наркоз.

Тому нирки тварин навіть в умовах гіпогідратації продовжували продукувати сечу, виводячи із нею надмір солей [181] за рахунок включення одного із найпотужніших механізмів, задіяваних організмом для нормалізації осмолярності плазми крові [161].

У цей час у сечі лабораторних тварин мивиявляли різке зростання її щільності (табл. 3.4). Наглядною ознакою задіяних компенсаторних спроможностей організму щурів виступає осмотично-об'ємний індекс сечі, який підвищувався при цьому у 5 разів понад норму.

Таблиця 3.4 – Видільна функція нирок у щурів в умовах змодельованої гіпертонічної гіпогідратації ( $M \pm m$ )

Показники	У щурів контрольної групи, через 8 год.	У тварин досліджуваної групи № 4 час з моменту настання коми			
		2 год.	4 год.	6 год.	8 год.
Об'єм виділеної сечі, мл	7,8 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1
Темп діурезу, мл·100г <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	0,40 ± 0,17	0,33 ± 0,12	0,27 ± 0,13	0,25 ± 0,13	0,23 ± 0,15
Щільність сечі, г·л <sup>-1</sup>	1018,0 ± 0,3	1039,4 ± 3,6 **	1041,0 ± 2,5 **	1038,1 ± 1,8 **	1034,3 ± 1,1 **
Осмотично-об'ємний індекс сечі	1500,2 ± 28,8	3939,4 ± 42,5 **	5061,3 ± 54,2 **	5066,7 ± 56,7 **	4971,0 ± 60,3 **
Ступінь гіпо-гідратації організму щурів, %	4,2 ± 0,1	5,8 ± 0,2 **	6,4 ± 0,2 **	6,9 ± 0,3 **	7,4 ± 0,5 **
Прим. * p < 0,05; ** p < 0,01 у порівнянні з показниками у тварин контрольної групи					

Щури, тривалість коми у яких продовжувалася 8 годин, протягом цього періоду продукували по  $(5,2 \pm 1,2)$  мл сечі. З урахуванням попередніх втрат води під дією фуросеміду, ступінь загальної гіпогідратації склав у них  $(7,4 \pm 0,5)$  % від маси тіла; уже це може становити загрозу їхній життєдіяльності [41].

Однак більшість тварин (35 із 54-х) залишалися живими. Вони поступово – протягом 6-8 годин – виходили із коми та ставали усе більш активними; показники життєдіяльності (активність, поведінка, температура тіла і частота дихання) нормалізовувалися. Після виходу із коми щурі активно споживали воду та їжу, їхній фізичний стан повністю відновлювався; у подальшому їхня поведінка та реакції не відрізнялися від тварин групи контролю.

У щурів, життєві прояви яких були настільки пригніченими, що засвідчували про настання невідвортної смерті, ми проводили летальне кровопускання, після чого забирали органи (головний мозок, нирки та печінку) для гістологічних досліджень.

### 3.3 Структурні зміни тканин головного мозку, печінки та нирок щурів в умовах змодельованої гіперосмолярної гіпогідратації

Ми провели дослідження гістологічних змін тканин, які відбуваються при незворотних станах, які грозили смертю у щурів внаслідок моделювання їм гіпертонічної гіпогідратації різного ступеня вираженості.

#### 3.3.1 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки та нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові $(376,0 \pm 4,9)$ мосм·л<sup>-1</sup>

При гіперосмолярній комі, змодельованій внутрішньовенним введенням щурам 5,4 % розчину натрію хлориду на фоні гіпогідратації

(у групі тварин № 5) виявлено повнокровні судини м'якої мозкової оболонки із помірним розрихленням їхніх стінок помірними периваскулярними набряками (рис. 3.1, 3.2). Реорганізація судин гемомікроциркуляторного русла, зростання проникності їхніх стінок супроводжувались периваскулярним набряком; у просвіті мікросудин візуалізувалася значна частина еритроцитів. Для нейрокитів характерні гетерогенні зміни, серед них виявлялися нормохромні, поодинокі гіпохромні та значна кількість гіперхромних нейрокитів з інтенсивно базифільною нейро- та каріоплазмою, їх перикаріони були зменшені за розмірами, ущільнені, виявлявся перицелюлярний набряк. Окремі гангліозні клітини помірно деформувалися та набували паличковидної або веретеноподібної форми (рис. 3.1). Ядра окремих клітин частково просвітлювались.

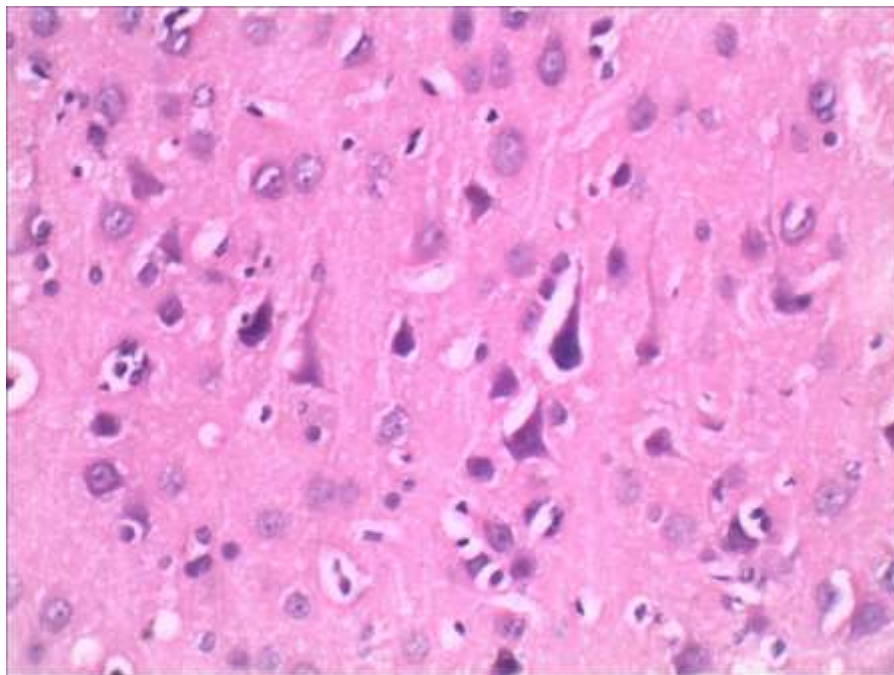


Рисунок 3.1 – Структура мозку тварини після внутрішньовенного введення 5,4 % розчину натрію хлориду. Нормо- та гіперхромні нейрокити, перицелюлярний набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином  $\times 200$



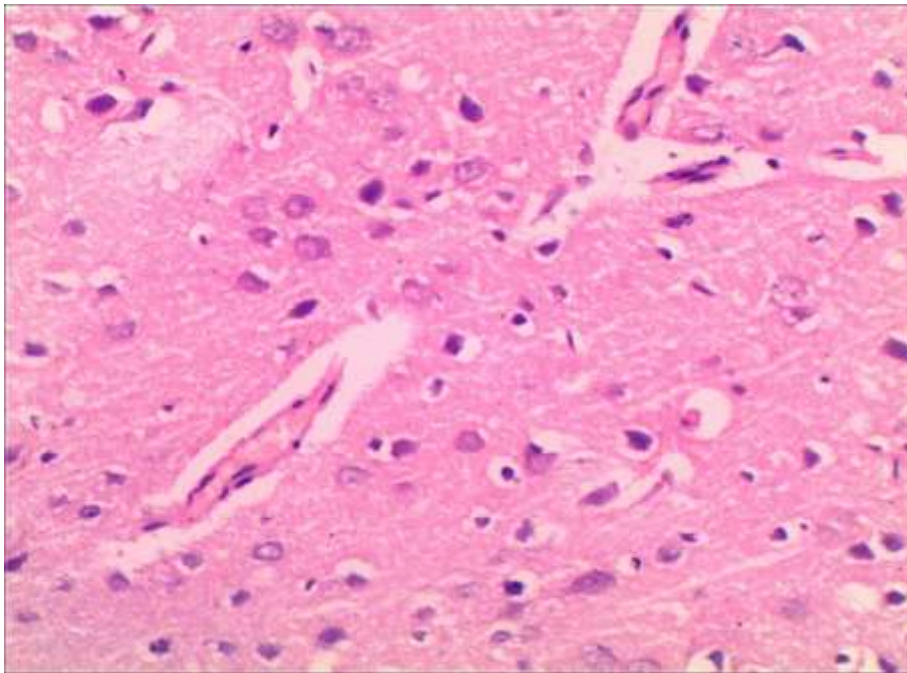


Рисунок 3.2 – Структура мозку тварини після внутрішньовенного введення 5,4 % розчину натрію хлориду. Ремодельовання нейронів, периваскулярний і перицелюлярний набряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином  $\times 200$

Також відмічалися початкові явища набрякання ядер олігодендроглії, збільшення вакуолізації цитоплазми та зменшення об'єму клітин.

Гістологічне дослідження печінки (рис. 3.3, 3.4 і 3.5) виявило часткове порушення структури часточки. Центральні вени незначно розширювалися, залишалися повнокровними.

Синусоїди візуалізувались в окремих полях зору, в їх просвітах виявлялась помірна кількість еритроцитів та незначна кількість макрофагів (рис. 3.3). У периваскулярних зонах портальних трактів дещо збільшувалась лімфо-гістіоцитарна інфільтрація (рис. 3.4). Цитоплазма гепатоцитів ставала неоднорідною, частково зернистою, що свідчить про наявність білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Ядра дещо просвітлювались, проте візуалізувались у переважній більшості клітин із чіткими ядерцями та добре оконтурованими мембранами. Лише у окремих гепатоцитів візуалізувались каріопікноз та каріорексис, мітозів не спостерігалось.

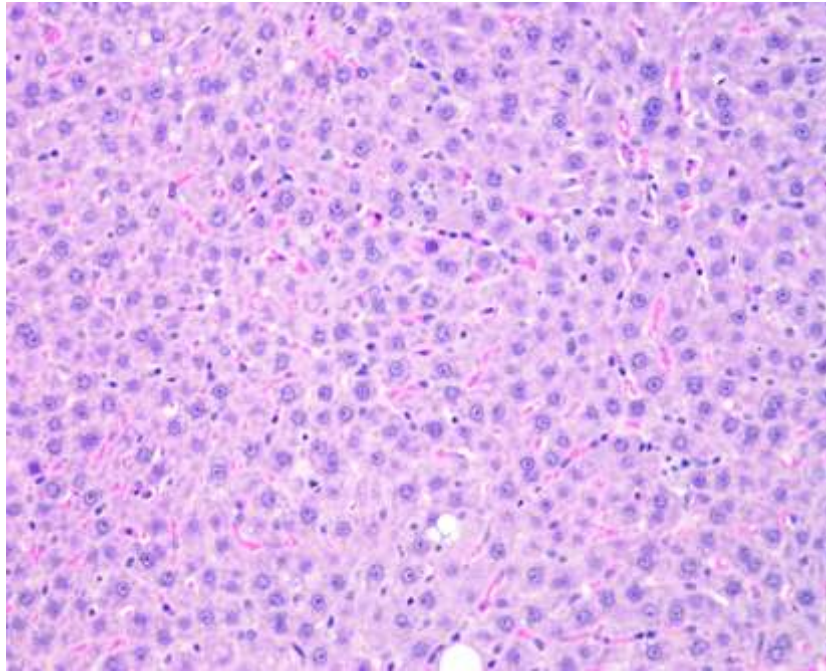


Рисунок 3.3 – Структура печінки тварини при застосуванні 5,4% розчину натрію хлориду. Повнокров'я синусоїдів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

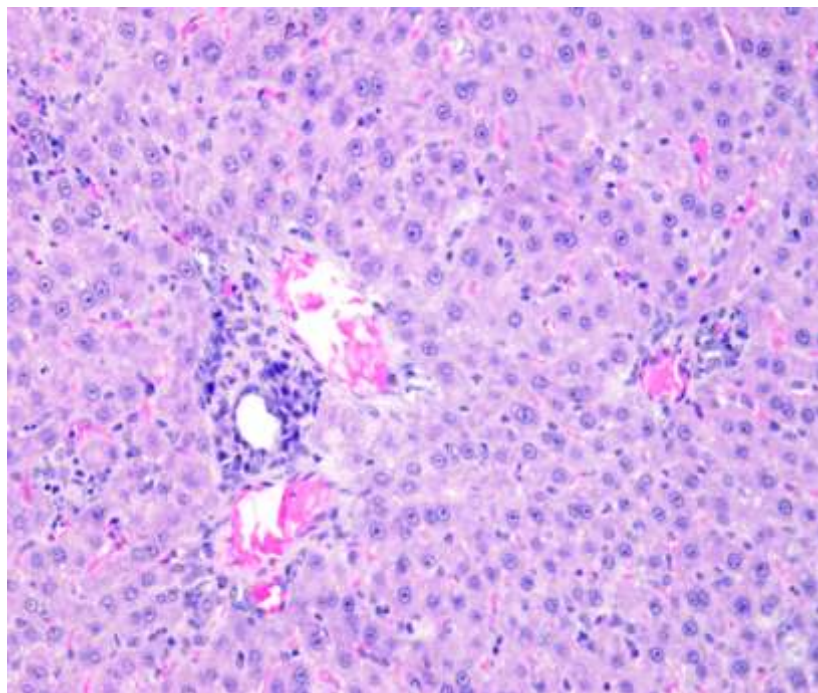


Рисунок 3.4 – Структура печінки тварини при застосуванні 5,4% розчину натрію хлориду. Помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація в периваскулярних просторах портальних трактів. Розширення судин портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

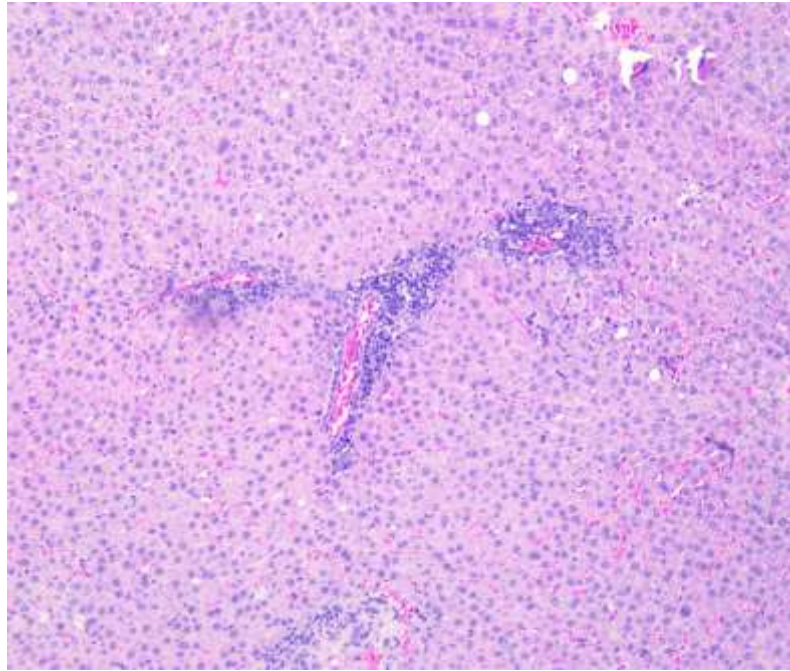


Рисунок 3.5 – Структура печінки тварин при застосуванні 5,4 % розчину натрію хлориду. Помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація в периваскулярних просторах портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

Гістологічне дослідження нирок у тварин із гіперосмолярною комою, модельованою введенням 5,4 % розчину натрію хлориду, встановило виражені зміни. Виявлялись гострі порушення кровонаповнення судин, які переважали у стромі мозкової речовини. Судини розширювались, збільшувалось кровонаповнення, проте периваскулярний набряк та еритродіapedези не виявлялись.

Розміри клубочків дещо зменшувались, просвіти судин клубочка дещо розширювались, проте не переповнювались еритроцитами. Просвіти капсул дещо зменшувались. Значна частина ендотеліоцитів пошкоджувалась, нефротелій зовнішнього листка капсули помірно сплющувався. У стромі кіркового шару збільшувалася гіперемія судин переважно венозного русла із формуванням незначних еритродіapedезів (рис. 3.6). Просвіти вивідних каналців не візуалізувались, нефротелій помірно збільшувався у розмірах, наростали прояви білкової гідропічної дистрофії (рис. 3.7). Судини базальних

мембран помірно розширювались, ставали повнокровними, в стромі наростали прояви мукоїдного набряку.

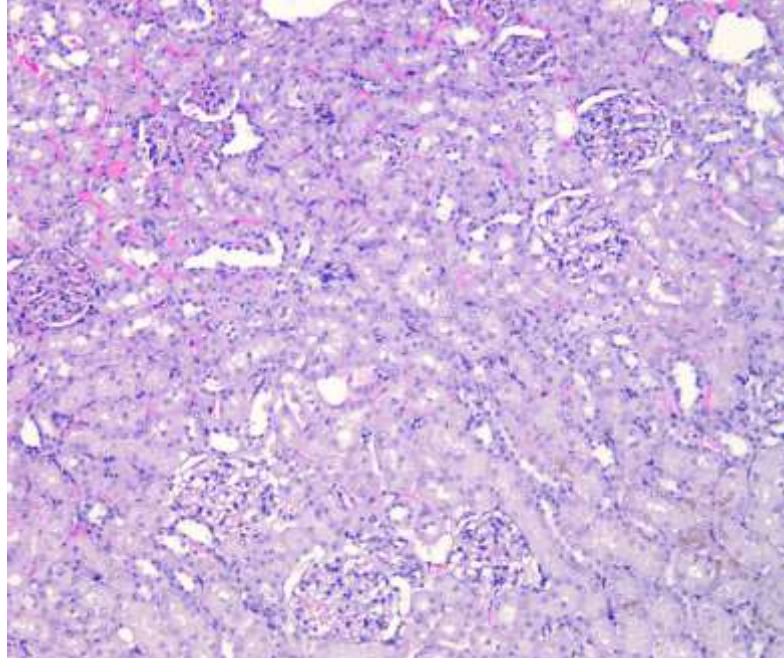


Рисунок 3.6 – Структура нирки тварини при застосуванні 5,4 % розчину натрію хлориду. Збільшення кровонаповнення судин стромі кіркової речовини, помірне зменшення кровонаповнення судин клубочків.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

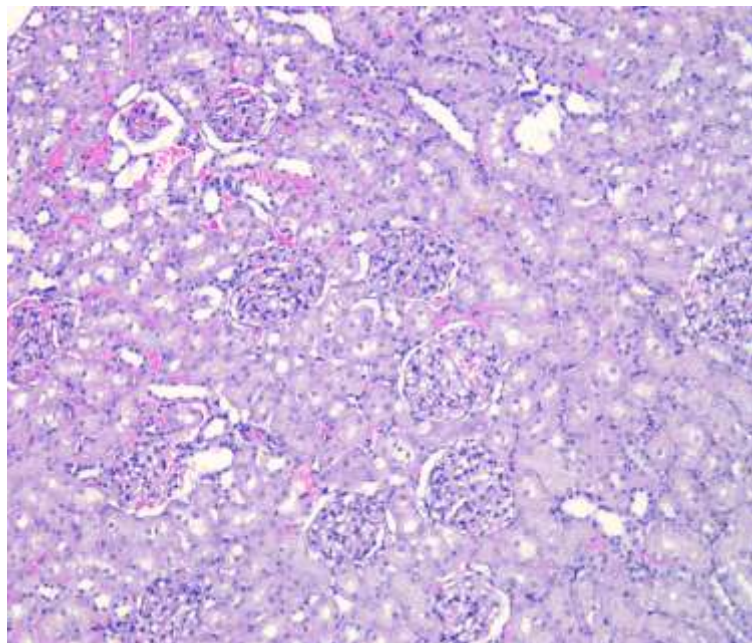


Рисунок 3.7 – Структура нирки тварини при застосуванні 5,4 % розчину натрію хлориду. Виразені прояви білкової дистрофії епітелію вивідних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

3.3.2 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки і нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л<sup>-1</sup>

У тканинах головного мозку при гіперосмолярній комі, викликаній внутрішньовенним введенням 7,2 % розчину натрію хлориду, виявлено збільшення повнокрів'я судин середнього калібру із вираженими еритростазами. Стінки судин потовщувались за рахунок набряку, ендотеліоцити набухали, частина пікнотично зморщувались. Виявлялися дрібні поодинокі крововиливи, які мали периваскулярний характер та візуалізувалися переважно в білій речовині, стінках бокових шлуночків, підкоркових вузлах, ніжках мозку. У більшій частині судин периваскулярний набряк був значним. Для нейроцитів характерне ущільнення перикаріонів, каріопікноз та гіперхроматоз, виявлявся значний перицелюлярний набряк (рис. 3.8, рис. 3.9).

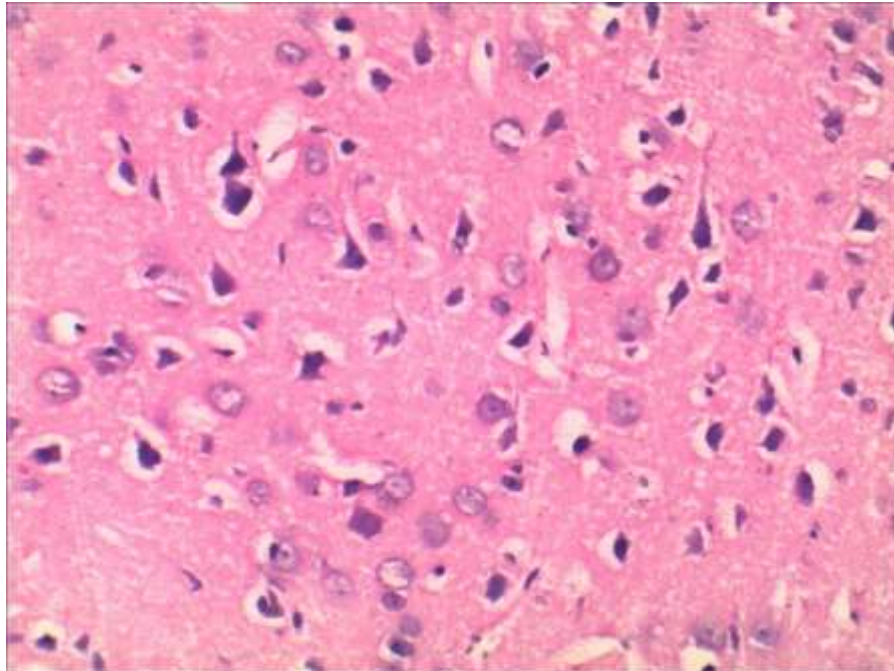


Рисунок 3.8 – Структура мозку тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 7,2 % розчину натрію хлориду. Гіперхромні, пікнотичні нейроцити, перицелюлярний набряк. Забарвлення гематоксилином та еозином  $\times 200$

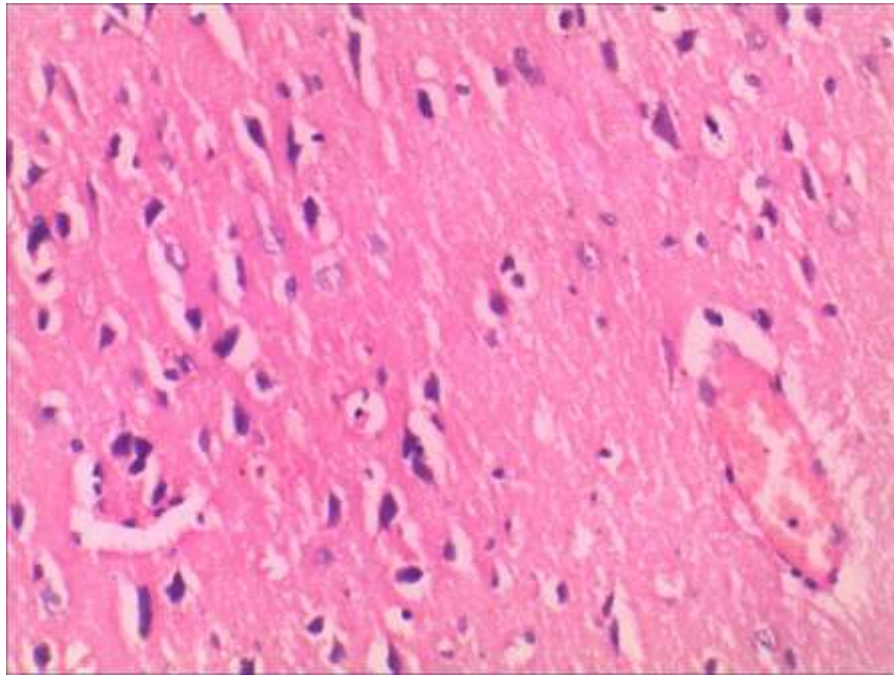


Рисунок 3.9 – Структура мозку тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 7,2 % розчину натрію хлориду. Гіперхромні нейрони, периваскулярний та перичелюлярний набряк, повнокровна венула. Забарвлення гематоксиліном та еозином  $\times 200$

При гістологічному дослідженні тканин печінки виявили наростання, порівняно з попередньою групою тварин, структурних змін (рис. 3.10). Просвіти центральних вен часточок та судин портальних трактів помітно розширювались, залишалися повнокровними. Це призводило до зростання повнокрів'я синусоїдів, в їхніх просвітах виявлялась помірна кількість еритроцитів та дещо зростала кількість макрофагів. У периваскулярних зонах портальних трактів дещо збільшувалась лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Дистрофічні прояви цитоплазми поглиблювались, і проявлялись наявністю білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Частина ядер просвітлювалась, проте візуалізувались у переважній більшості клітин із чіткими ядерцями та добре контурованими мембранами. Зростала кількість клітин із проявами каріопікнозу та каріорексису.

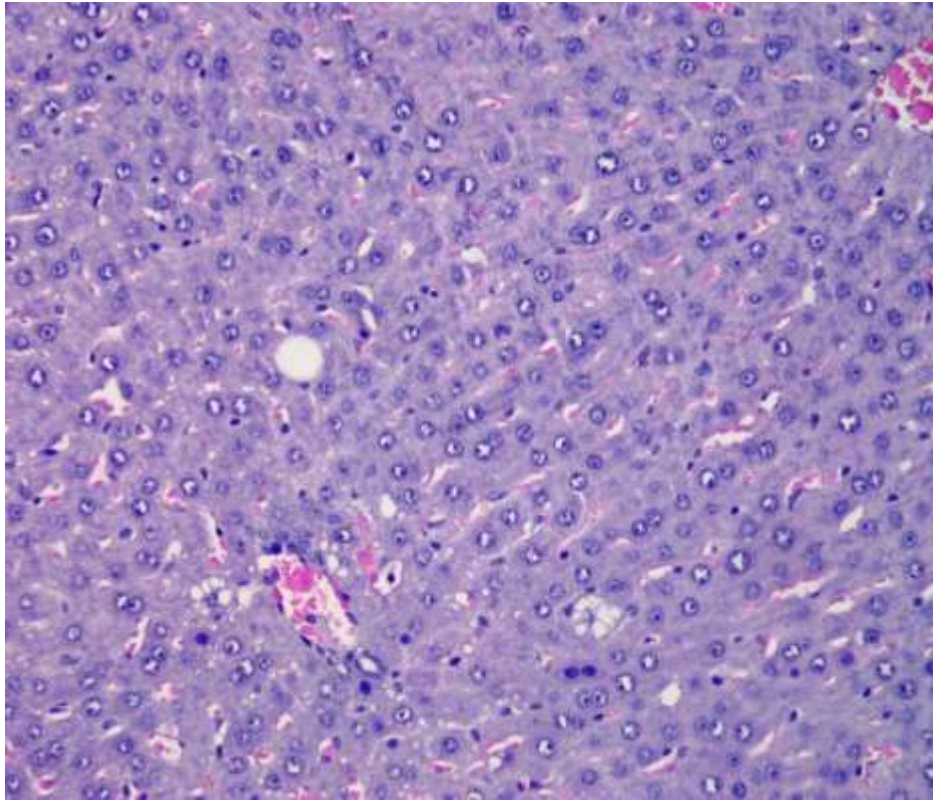


Рисунок 3.10 – Структура печінки тварин після внутрішньовенного введення 7,2 % розчину натрію хлориду. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження нирки у тварин із гіперосмолярною комою, викликаною введенням 7,2 % розчину натрію хлориду на фоні гіпогідратації, встановило також наростання структурних змін. На перший план виступали судинні прояви, які супроводжувались спазмом судин переважно мікроциркуляторного русла та значними паретичними розширеннями судин середнього калібру (рис. 3.11). Периваскулярний набряк та еритродіapedези не виявлялись. Розміри клубочків дещо зменшувались, просвіти судин клубочка дещо розширювались, проте не переповнювались еритроцитами. Структура клубочків стиралась, просвіти капсул продовжували зменшуватися. Значна частина ендотеліоцитів пошкоджувалася, нефротелій зовнішнього листка капсули сплющувався.

Просвіти судин клубочків не візуалізувалися. У стромі кіркового шару зростала гіперемія судин.

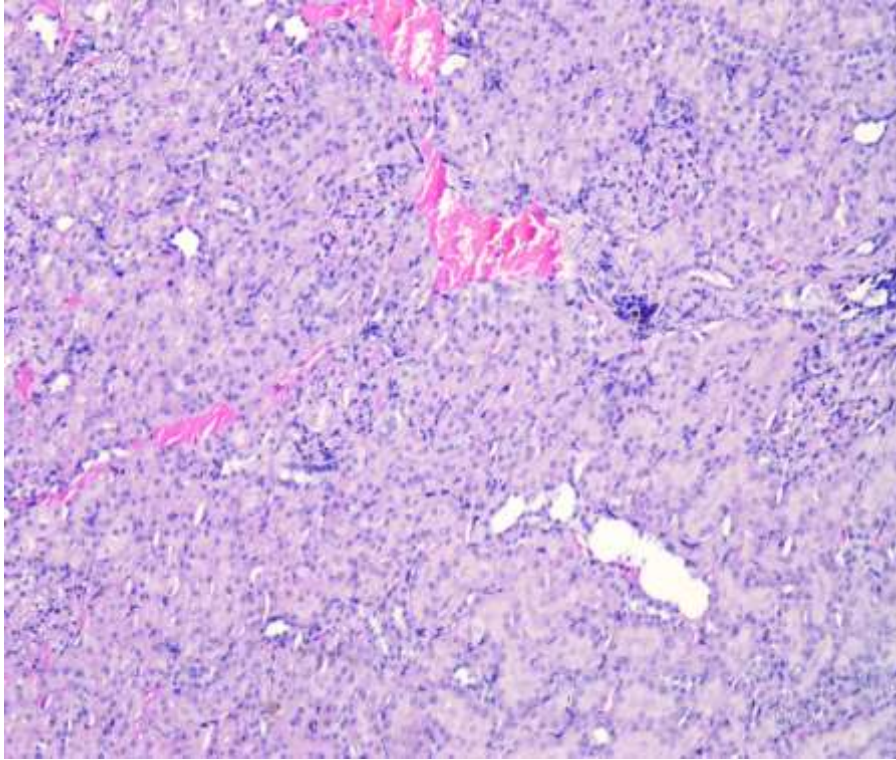


Рисунок 3.11 – Структура нирки тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 7,2% розчину натрію хлориду. Спазм судин переважно мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$

Просвіти вивідних канальців не візуалізувалися, нефротелій різко збільшувався у розмірах, наростали прояви білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії (рис. 3.12). Лише поодинокі судини базальних мембран помірно розширювались, ставали повнокровними, в стромі наростали прояви мукоїдного набряку. Епітеліоцити за таких змін зазнавали ішемічного впливу.

В окремих клітинах дистрофічні зміни трансформувались у дистрофічно-некротичні, про що свідчать структурні зміни ядер.



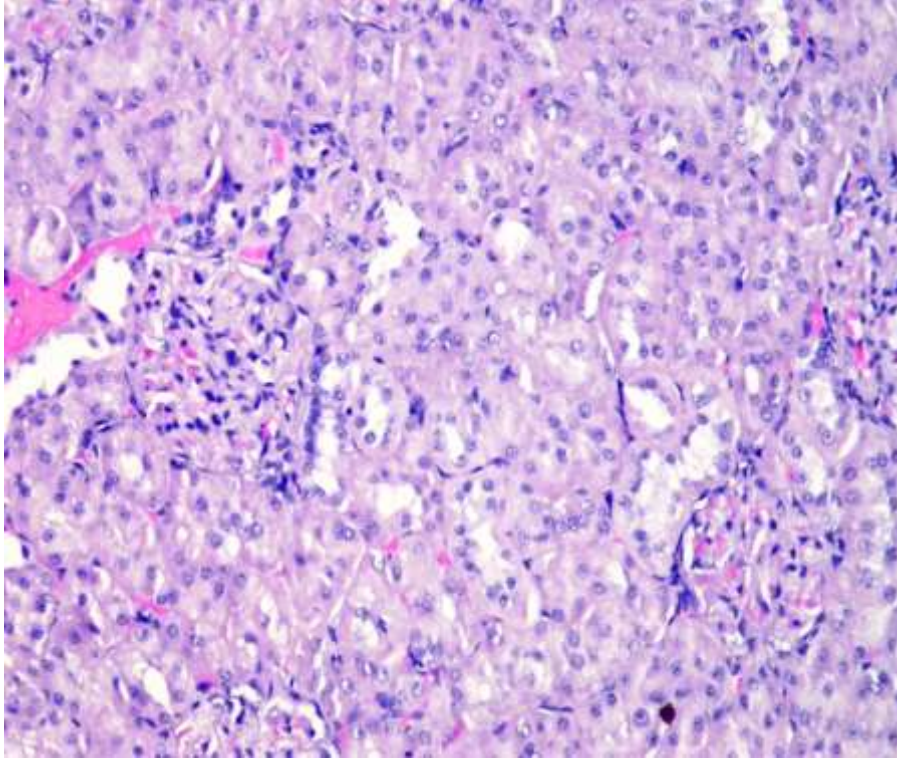


Рисунок 3.12 – Структура нирки тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 7,2% розчину натрію хлориду. Гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія епітелію вивідних каналців.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

3.3.3 Морфологічні зміни тканин головного мозку, печінки і нирок у щурів на фоні гіпогідратації при змодельованій осмолярності плазми крові ( $406,9 \pm 3,8$ ) мосм $\cdot$ л $^{-1}$

У тканинах головного мозку при гіперосмолярній комі, зумовленій внутрішньовенним введенням 9,0 % розчину натрію хлориду (групи тварин № 9) спостерігалось збільшене повнокров'я судин середнього калібру із вираженими еритростазами. В білій речовині мозку для олігодендроглії характерні явища гострого набухання. Її клітини локалізовані по ходу судин у вигляді ланцюжків. Біла речовина із підвищеним кровонаповненням. У розширених венах та венулах візуалізуються нагромадження еритроцитів. Судинні стінки із певаскулярним набряком, ендотелій переважно набухлий,

частково пікнотично змінених. Значно виражена плазморагія (рис. 3.14). Гангліозні клітини видовжені, частково деформовані, в місцях найбільшого набряку тканини візуалізуються ділянки клітинних спустошень. У більшості полів зору визначались гіпер- та різко гіперхромні нейроцити, для яких характерним було ущільнення, пікноз зменшення площі клітини за рахунок виходу рідини у позаклітинний простір (рис. 3.13).

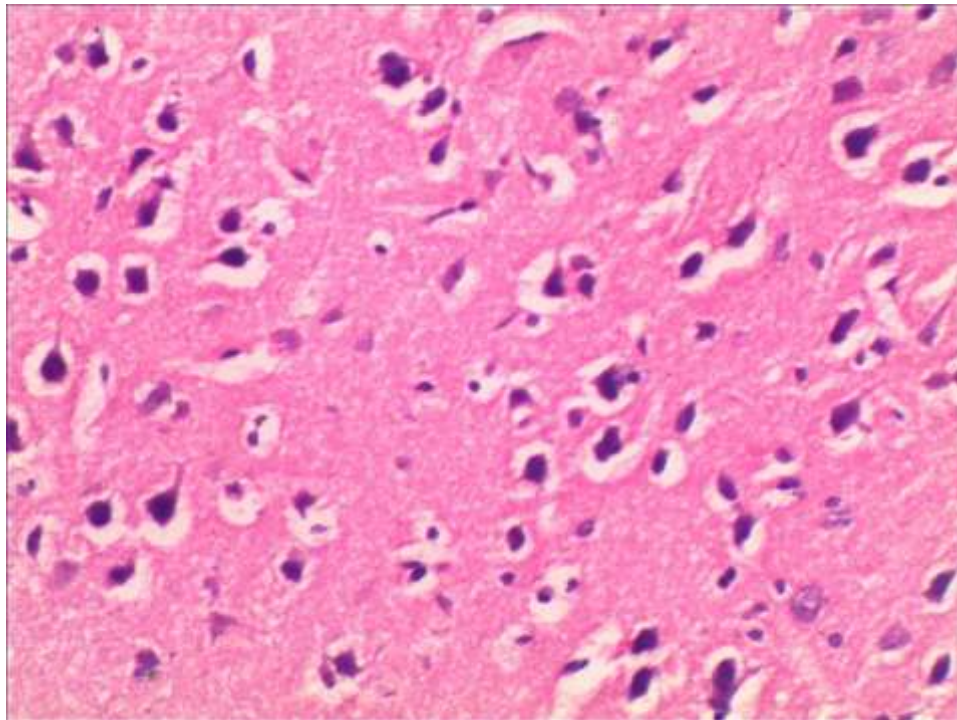


Рисунок 3.13 – Структура мозку тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 9,0 % розчину натрію хлориду. Гіпер- та різко гіперхромні нейроцити, поширений перичелюлярний набряк.

Забарвлення гематоксиліном та еозином  $\times 200$

При гістологічному дослідженні гепатоцитів досліджуваної групи тварин виявили прогресуюче порушення їхньої балкової організації. Контури клітин змінювались, втрачалися міжклітинні контакти, цитоплазма ставала зернистою або просвітлювалась, що свідчило про розвиток білкової дистрофії. Поряд із цим значна частина клітин містила жирові включення середнього та дрібного калібру, що характерно для

жирової дистрофії. Значна частина ядер залишалась збереженою (рис. 3.15). Центральні вени та судини портальних трактів значно розширювались, залишалися кровонаповненими. Збільшувалось повнокрів'я синусоїдів. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація перипортальних трактів залишалася помірною.

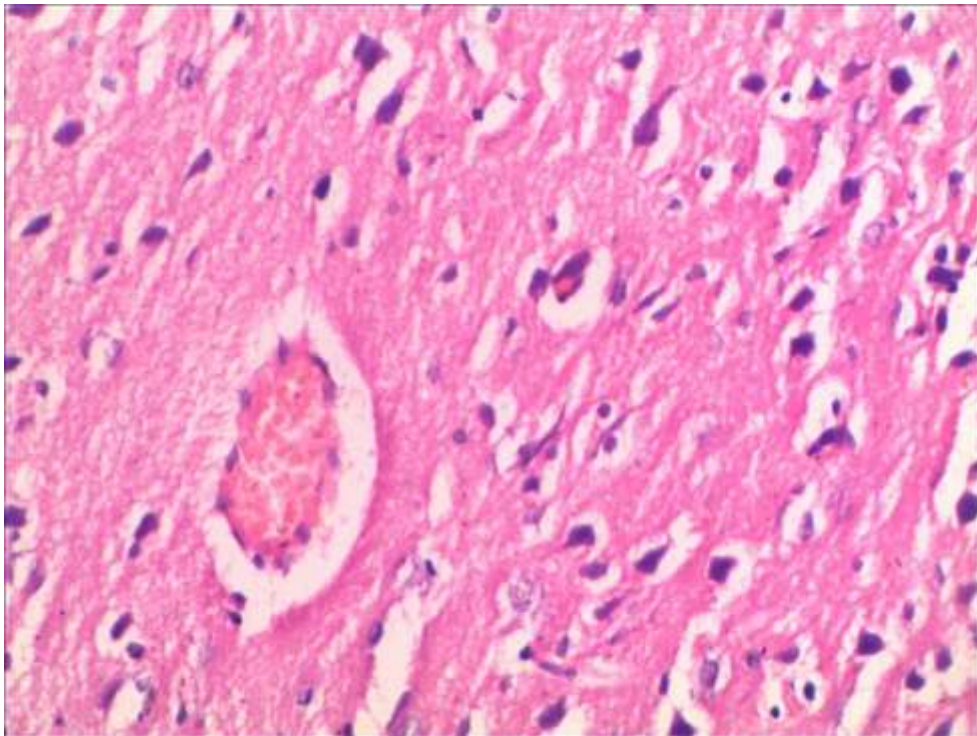


Рисунок 3.14 – Структура мозку тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 9,0 % розчину натрію хлориду. Явища гострого набрякання, гіпер- та різко гіперхромні нейрони. Зabarвлення гематоксилином та еозином  $\times 200$

Гістологічне дослідження нирки у тварин із гіперосмолярною комою, модельованою внутрішньовенним введенням 9,0 % розчину натрію хлориду, виявило різке зменшення кровонаповнення судин стромы та клубочків. Лише поодинокі просвіти судин мікроциркуляторного русла містили незначну кількість еритроцитів (рис. 3.16, 3.17).

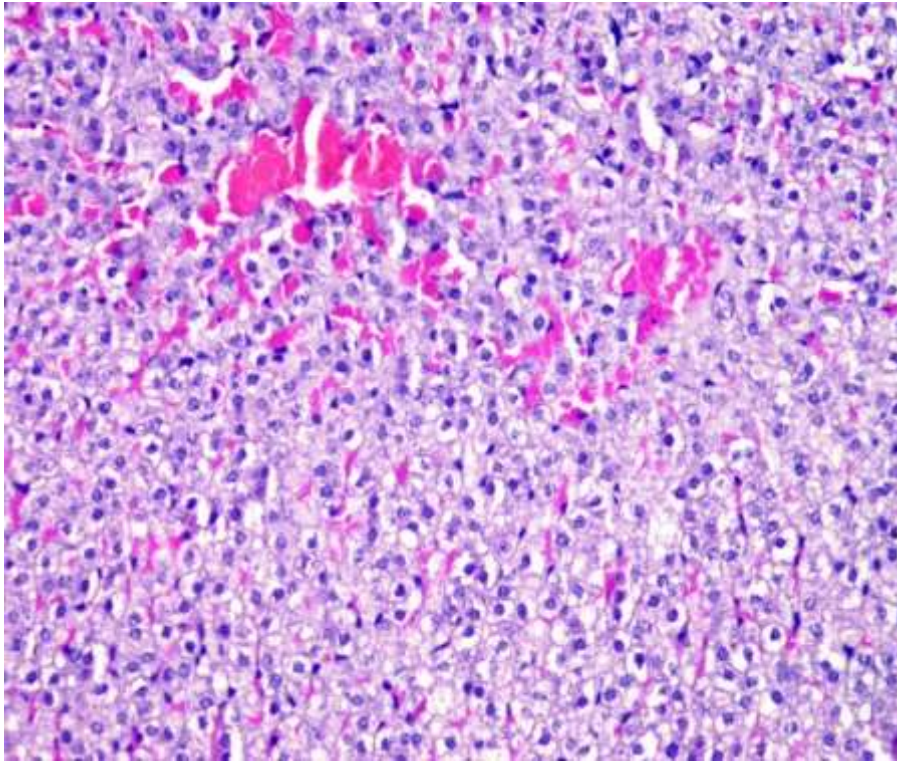


Рисунок 3.15 – Структура печінки тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 9,0 % розчину натрію хлориду. Прояви білкової та жирової дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Розміри клубочків не змінювались, просвіти судин практично не містили еритроцитів, значна частина ендотеліоцитів втрачалася, проте базальні мембрани залишалися збереженими. Просвіти капсул практично не візуалізувались. Нефротелій зовнішнього листка капсули сплющувався. Судини строми кіркового шару залишалися ішемізованими.

Просвіти вивідних каналців, добре візуалізувались, містили білковий компонент та злуцнені епітеліоцити. У переважної частини полів зору спостерігався нефротелій із проявами білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії. В базальних мембранах спостерігались прояви мукоїдного та фібриноїдного набряку.

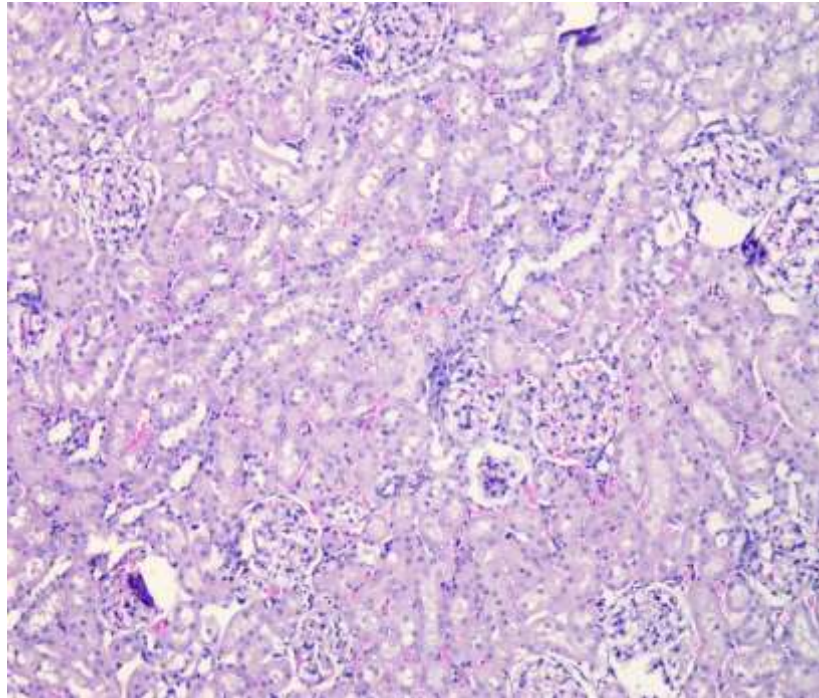


Рисунок 3.16 – Структура нирки тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 9,0 % розчину натрію хлориду. Незначна гіперемія судин мікроциркуляторного русла. Дистофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

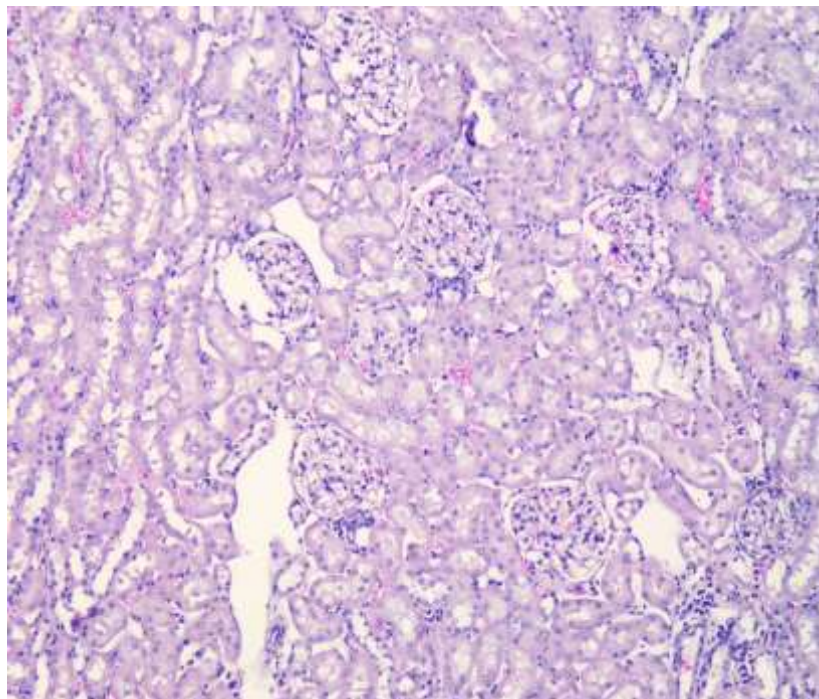


Рисунок 3.17 – Структура нирки тварини із гіперосмолярною комою після внутрішньовенного введення 9,0 % розчину натрію хлориду. Дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних каналців, ураження базальних мембран каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

*Висновки до розділу 3.*

1. У експерименті на щурах змодельовано гіпертонічну (гіперосмолярну) гіпогідратацію різного ступеня тяжкості, яка виникає у хворих на центральний нецукровий діабет; відображено клініко-лабораторні особливості, які спостерігаються при цьому, та прослідковано включення регуляторних механізмів на її подолання.

2. При втраті води експериментальними тваринами у об'ємі  $> 5,0 \%$  від маси тіла тривалість наркотичної дії натрію тіопенталу ( $50,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) подовжується у понад 2 рази.

3. При внутрішньовенному введенні гіпертонічних розчинів зневодненим ( $5,2 \%$  від маси тіла) щурам розвивається гіперосмолярна кома, тривалість якої корелює із величиною осмолярності плазми. Потенційно небезпечним для життя щурів є зростання натрію плазми крові понад  $180,0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  або її осмолярності  $>360,0 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ .

4. Осмотично-об'ємний індекс сечі – високоінформативний неінвазивний діагностичний критерій порушень водно-сольового обміну та ефективності його корекції у експериментальних тварин. У нормі у щурів цей показник становить  $910,2 \pm 28,4$ , різко знижується (у понад 10 разів) при стимуляції діурезу салуретиками та може зростати до  $5061,3 \pm 54,2$  при нирковій компенсації гіперосмолярного синдрому.

5. При моделюванні у тварин гіперосмолярної коми у тканинах головного мозку розвивалися наступні ушкодження:

5.1 на фоні змодельованої осмолярності плазми крові ( $376,0 \pm 4,9$ )  $\text{мосм} \cdot \text{л}^{-1}$  у дрібних судинах головного мозку виникала вогнищева агрегація еритроцитів, розширення периваскулярних щілин та поява перицелюлярних просторів. Для нейроцитів характерні гетерогенні зміни, серед них виявлялися нормохромні, поодинокі гіпохромні та значна кількість гіперхромних нейроцитів з інтенсивно базофільною нейро-та каріоплазмою, їх перикаріони були зменшені за розмірами, ущільнені. Окремі гангліозні

клітини помірно деформувалися та набували паличковидної або веретеноподібної форми. Ядра окремих клітин частково просвітлювались;

5.2 при осмолярності плазми крові ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л<sup>-1</sup> виявляли гіперхромні нейrocити, периваскулярний та перицелюлярний набряк, повнокровна венула, а також гіперхромні, пікнотичні нейrocити та перицелюлярний набряк;

5.3 при осмолярності плазми крові ( $406,9 \pm 3,8$ ) мосм·л<sup>-1</sup> виявляли гіпер- та різко гіперхромні нейrocити, поширений перицелюлярний набряк, а також явища гострого набрякання.

6 При моделюванні у тварин гіперосмолярної коми у печінці розвивалися такі ушкодження:

6.1 на фоні змодельованої осмолярності плазми крові ( $376,0 \pm 4,9$ ) мосм·л<sup>-1</sup> відмічали повнокров'я синусоїдів із частковим порушенням структури часточки та білкової гіаліново-крапельної дистрофії гепатоцитів;

6.2 при зростанні осмолярності плазми крові до ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л<sup>-1</sup> виявляли наростання структурних змін: помірне розширення просвітів центральних вен та зростання білкової гіаліново-крапельної дистрофії, збільшення кількості клітин із проявами каріопікнозу та каріорексису;

6.3 зростання осмолярності плазми крові до ( $406,9 \pm 3,8$ ) мосм·л<sup>-1</sup> викликало прогресуюче порушення балкової організації та розвиток білкової і жирової дистрофії гепатоцитів.

7. При моделюванні у тварин гіперосмолярної коми виникали наступні ушкодження нирок:

7.1 при підвищенні осмолярності плазми крові до ( $376,0 \pm 4,9$ ) мосм·л<sup>-1</sup> відбувалося збільшення кровонаповнення судин строми кіркової речовини та помірне зменшення кровонаповнення судин клубочків;

7.2 зростання осмолярності плазми крові до ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л<sup>-1</sup> супроводжувалося спазмом судин переважно мікроциркуляторного русла та

значними паретичними розширеннями судин середнього калібру, стиранням структури клубочків та зменшенням просвіту капсул, наростанням проявів білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії нефротелію вивідних каналців;

7.3 підвищення осмолярності плазми крові до  $(406,9 \pm 3,8)$  мосм $\cdot$ л $^{-1}$  супроводжувалося різким зменшенням кровонаповнення судин строми та клубочків, вираженими дистрофічно-некротичними змінами епітелію вивідних каналців та ураження базальних мембран по типу мукоїдного та фібриноїдного набряку.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [149, 162].



## РОЗДІЛ 4

### БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА НЕЙРОХІРУРГІЧНУ ПАТОЛОГІЮ

При ураженні гіпоталаймо-гіпофізарної ділянки головного мозку у нейрохірургічних хворих можуть виникнути розлади синтезу або надходження до крові одного з найважливіших регуляторів гомеостазу – антидіуретичного гормону. Порухення водно-сольового балансу, які розвиваються при цьому, призводять до ушкоджень найбільш ніжної та чутливої до фізичних впливів тканини організму – центральної нервової системи.

Тому при проведенні інтенсивної терапії хворим на нейрохірургічну патологію визначального значення набуває своєчасне попередження ймовірних розладів гомеостазу на основі превентивної діагностики та недопущення розвитку грубих їх порушень.

4.1 Біохімічні показники плазми крові при центральному нецукровому діабеті; розподіл води між секторами організму

Основними показниками оцінювання ефективності водно-електролітного балансу є осмотичний тиск плазми крові, осмотичний тиск (щільність) сечі, вміст у плазмі іонів натрію ( $\text{Na}^+$ ), калію ( $\text{K}^+$ ), сечовини, глюкози та загального білка [109]. Для визначення ступеня гіпогідратації при цьому важливого значення надається гемоконцентраційним показникам, зокрема, гематокриту і гемоглобіну крові [136, 182, 183].

При біохімічному дослідженні крові у нейрохірургічних хворих, перебіг захворювання у яких ускладнився центральним нецукровим діабетом, до моменту проведення корегуючої терапії виявили зростання

гемоконцентраційних показників: гемоглобіну і гематокриту, які корелювали зі ступенем тяжкості патології: легкого, середньої тяжкості, тяжкого ступеня, відповідно, на 9 %, на 13,6 % та на 18,2 % від норми. При цьому з високою достовірністю ( $p < 0,01$ ) вони виявилися вищими понад норму у хворих на ЦНД середнього та, особливо тяжкого ступеня. Отримані результати цілком закономірні та вказують на розвиток у пацієнтів гіпогідратації і гіповолемії (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Біохімічні показники плазми крові у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену центральним нецукровим діабетом ( $M \pm m$ )

Показник	Показник норми	Ступінь тяжкості ЦНД:		
		легкий	середній	тяжкий
Гематокрит, л·л <sup>-1</sup>	0,44 ± 0,02	0,48 ± 0,01*	0,50 ± 0,02**	0,51 ± 0,02**
Гемоглобін, г·л <sup>-1</sup>	125,5 ± 1,7	134,3 ± 1,8*	141,6 ± 1,0**	148,7 ± 1,1**
Натрій, ммоль·л <sup>-1</sup>	140,0 ± 2,0	152,2 ± 2,9**	159,4 ± 3,0**	165,8 ± 3,8**
Калій, ммоль·л <sup>-1</sup>	4,5 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,2*	3,2 ± 0,2**
Глюкоза, ммоль·л <sup>-1</sup>	5,5 ± 0,4	6,1 ± 0,2	6,5 ± 0,2*	6,4 ± 0,3*
Сечовина, ммоль·л <sup>-1</sup>	6,2 ± 0,3	6,5 ± 0,4	7,1 ± 0,3*	7,2 ± 0,2**
Осмолярність, мосм·л <sup>-1</sup>	285,5 ± 3,5	316,4 ± 4,8**	322,8 ± 3,7**	336,9 ± 4,9**

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  у порівнянні з показниками норми.

Причиною дисгідрії було пригнічення виділення антидіуретичного гормону внаслідок ушкодження патологічним процесом гіпоталамо-гіпофізарної зони головного мозку та неконтрольоване організмом надмірне виведення води нирками. Зростання діурезу й спричинювало суттєвий дефіцит води в організмі.

У пацієнтів також виявляли поступове підвищення концентрації натрію плазми крові: при нормі  $(140,0 \pm 2,0)$  ммоль·л<sup>-1</sup> – до  $(165,8 \pm 3,8)$  ммоль·л<sup>-1</sup> у найтяжчого контингенту хворих. Синхронно із гіпернатріємією у них також відбувалося й зростання осмолярності плазми крові: в усіх групах спостережень  $p < 0,01$  у порівнянні з показниками норми.

Ми досліджували й інші складові плазми, які чинять найсуттєвіший вплив на її осмолярність: сечовину та рівень глікемії. Як випливає із таблиці, в усіх хворих на ЦНД їхній рівень практично не виступав поза верхні границі норми, із чого можна зробити висновок, що основним фактором, який спричинював гіперосмолярний синдром у досліджуваних хворих, була гіпернатріємія.

Також в усіх пацієнтів ми виявляли гіпокаліємію, цифрові показники якої понижувалися синхронно зі зростанням концентрації іонів натрію. Така особливість змін електролітного складу плазми підтверджувала закономірності, виявлені нами під час проведення експериментального дослідження при моделюванні у тварин гіперосмолярного синдрому (див. розд. 3).

У пацієнтів, як це відмічено у таблиці 4.1, у плазмі крові суттєво зростала концентрація натрію (причому, показники гіпернатріємії з високою достовірністю корелювали із тяжкістю патології). На основі результатів досліджень можна стверджувати, що у них гіпогідратація розвивалася за гіпертонічним, або гіперосмолярним типом.

Застосувавши для оцінки дефіциту води формулу (2.3):

$$\text{Дефіцит води} = (\text{Na}^+_{\text{хв.}} - 140) / 140 \cdot 0,6 \cdot \text{MT},$$

та підставивши цифрові дані, притаманні хворим на ЦНД легкого, середньої тяжкості і тяжкого ступеня, ми отримали приблизний об'єм води, який втрачали хворі на нецукровий діабет з усіх секторів організму: 4,23 л, 6,73 л та 8,96 л відповідно.

Причиною втрати води у хворих на центральний нецукровий діабет була поліурія, зумовлена патофізіологічними особливостями, які розвиваються при цій патології: пригнічення виділення антидіуретичного гормону та, відповідно, пониження реабсорбції нирками води.

Ми вирішили прослідкувати за розподілом води між секторами організму, який відбувається у хворих на висоті порушень водно-електролітного обміну при центральному нецукровому діабеті.

Для цього провели ряд обчислень (звісно, спрощених) на прикладі хворого К, 46 років, ростом 175 см та масою тіла 80 кг. Клінічний діагноз: краніофарингіома, ускладнена центральним нецукровим діабетом тяжкого ступеня. Протягом доби пацієнт втратив близько 8,5 л гіпотонічної сечі. В крові у нього виявили рівень гематокриту  $0,51 \text{ л} \cdot \text{л}^{-1}$  та концентрацію натрію  $164,0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Ми виходили із наступних положень:

а) у дорослих чоловіків загальний об'єм води в організмі становить 60 % від маси тіла, а розподіл її між секторами організму (внутрішньоклітинним: інтерстиційним: внутрішньосудинним) у нормі відповідає пропорції 40 % : 15 % : 5 %, або 8 : 3 : 1 [184, 185, 186, 187, 188];

б) тоді у пацієнта К. при відсутності порушень водно-сольового обміну загальний об'єм води в організмі повинен становити 48 літрів, а її розподіл між секторами 32 л : 12 л : 4 л;

в) у хворого К. внаслідок надмірної втрати води із сечею, зумовленою ЦНД, виник її дефіцит в організмі, який можна обчислити, застосовуючи наступні формули:

$$(ф. 2.3): \text{дефіцит } H_2O \text{ загальний} = (164,0 - 140,0) : 140 \cdot 0,6 \cdot 80 = 8,22 \text{ л,}$$

$$(ф. 2.2): \text{дефіцит } H_2O \text{ у позаклітинному секторі} = (0,51 - 0,44) : 0,2 \cdot 80 = 2,54 \text{ л,}$$

Оскільки позаклітинний сектор поділяється на інтерстиційний та внутрішньосудинний, а, з позицій водного балансу співвідношення води у них становить 3:1, то дефіцит  $H_2O$  у інтерстиції становитиме  $2,54 : (3+1) \cdot 3 = 1,90$  л, а дефіцит  $H_2O$  у судинній системі –  $2,54 : (3 + 1) \cdot 1 = 0,64$  л.

У такому разі дефіцит води у внутрішньоклітинному секторі становитиме:  $8,22 - 2,54 = 5,78$  л

Отже, у хворого К. при центральному нецукровому діабеті виник дефіцит води в усіх секторах організму, який становив 8,22 л, а розподіл цього дефіциту між секторами відповідає наступній пропорції:  $5,78 : 1,9 : 0,64$ .

г) відмінувавши від розрахункових об'ємів води, які повинні міститися у різних водних секторах організму пацієнта К. у нормі (позиція «б») їхній дефіцит, який виник внаслідок поліурії, отримуємо новий розподіл води у водних секторах організму (внутрішньоклітинному : інтерстиційному : внутрішньосудинному), який установився при цій патології:  $26,22 \text{ л} : 10,1 \text{ л} : 3,36 \text{ л}$ . Спростивши дане цифрове співвідношення, отримуємо наступну пропорцію:  $7,8 : 3 : 1$ .

д) таким чином, на фоні загального дефіциту води, який виник у хворого на ЦНД, у нього змінилося співвідношення вмісту води у внутрішньоклітинному : інтерстиційному : внутрішньосудинному секторах із пропорції 8:3:1 на наступне співвідношення:  $7,8 : 3 : 1$ .

Тобто, проведені обчислення дефіциту води у хворого на ЦНД указують на те, що при центральному нецукровому діабеті переважають

втрати води із внутрішньоклітинного сектора, порівняно із позаклітинним. А це свідчить про переміщення води із клітин, що спричинює зменшення їхніх об'ємів, внаслідок чого відбувається порушення їхніх функцій та життєдіяльності, що може призвести до їхньої загибелі.

Побудувавши діаграму, на якій на осі абсцис відображено рівень гематокриту, а на осі ординат – концентрацію натрію у плазмі крові, ми внесли біохімічні показники гіперосмолярної гіпогідратації, які виявили у досліджуваних хворих на ЦНД. Виявились наступні особливості (рис. 4.1):

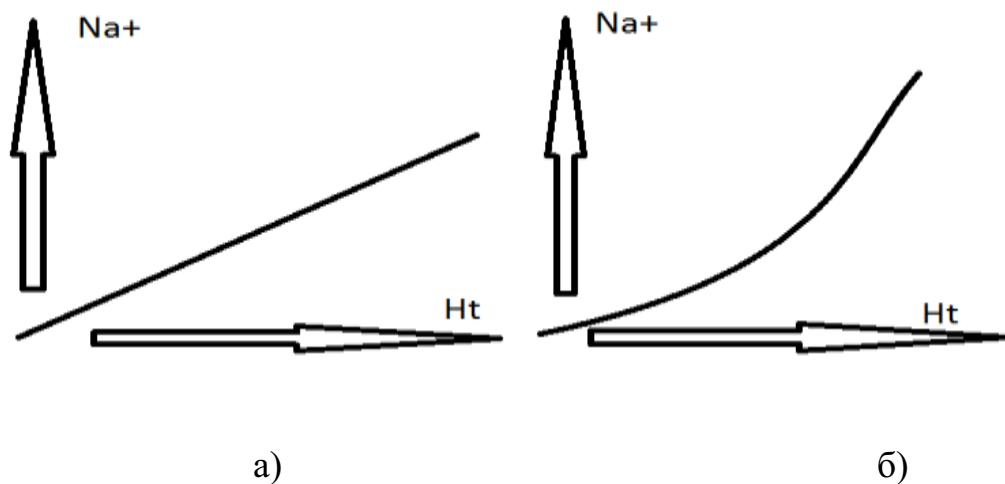


Рисунок 4.1 – Динаміка змін співвідношень натрію та гематокриту очікувані (а) та виявлені (б) у хворих на центральний нецукровий діабет по мірі наростання тяжкості патології

При зростанні діурезу очікується синхронне зростання як концентрації натрію у плазмі крові, так і гематокриту, які повинні мати лінійну залежність (див. рис. 4.1 – а).

Лінія, розташована в системі координат, при ЦНД однак, набуває параболічної форми (див. рис. 4.1 – б), завертаючись угору. Це свідчить про те, що при центральному нецукровому діабеті, при якому

розвивається гіпертонічна гіпогідратація, спостерігається більш виражена втрата води із внутрішньоклітинного сектора, порівняно із позаклітинним сектором.

#### 4.2 Особливості видільної та концентраційної функцій нирок у хворих на центральний нецукровий діабет

Результати біохімічних досліджень крові у нейрохірургічних хворих указують на наявність у них грубих порушень водно-сольового обміну (підрозділ 4.1), що може призвести до структурних ушкоджень клітин центральної нервової системи (підрозд 3.2) та відігравати вирішальну роль у перебігу патології, формуванні неврологічного дефіциту, а також у кінцевих результатах їхнього лікування.

Тому одним із найважливіших моментів недопущення таких порушень є своєчасна, превентивна, уже з перших годин надходження пацієнтів у лікувальний заклад, діагностика патологічного стану, який починає формуватися внаслідок розладів регуляції водно-сольового обміну при нейрохірургічних ушкодженнях гіпоталамо-гіпофізарної зони головного мозку.

На основі аналізу результатів експериментального дослідження та біохімічних особливостей порушень водно-сольового обміну, виявлених у хворих на центральний нецукровий діабет, можна цілком упевнено стверджувати, що вирішальне значення у превентивній діагностиці ймовірного дисгомеостазу відіграє оцінювання насамперед видільної та концентраційної функцій нирок, які при такій патології порушуються у першу чергу [1].

Видільну функцію нирок ми оцінювали за об'ємом сечі, виділеної протягом доби (добовий діурез) та за темпом діурезу (об'ємом сечі, виділеної нирками протягом 1 години).

Концентраційну функцію нирок можна визначити, досліджуючи щільність сечі (ЩС). Вона залежить від кількості розчинених у ній речовин: солей, сечової кислоти, сечовини, креатиніну та в нормі сягає від 1012 до 1025.

Найбільш якісні результати вимірювання ЩС можна отримати при застосуванні рефрактометра Аббе (або лабораторного рефрактометра) – візуального оптичного пристрою, який дозволяє визначати показник заломлення рідин. Принцип його дії полягає у вимірюванні граничного кута заломлення на плоскій межі розділу двох прозорих середовищ (досліджуваного і відомого) при проходженні світла із середовища з меншим показником заломлення у середовище з більшим його показником (рис. 4.2.) [189].

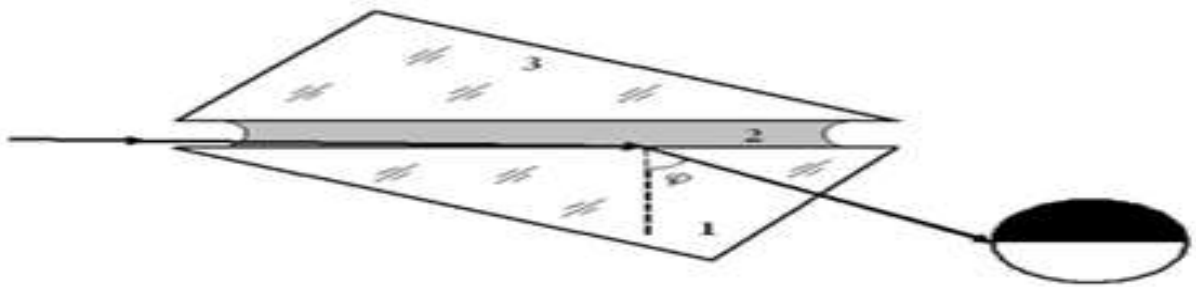


Рисунок 4.2 – Принцип рефрактометричного вимірювання щільності рідини

Для рефрактометричного дослідження потрібно усього дві-три краплі сечі помістити на призму рефрактометра і спостерігати через окуляр за границею між світлим і темним полями, розташованою навпроти градуйованої по центру шкали. За розміщенням цієї границі по відношенню до шкали й зчитується показник щільності сечі.

Для отримання результату аналізу не потрібно клінічної лабораторії; рефрактометричне дослідження щільності сечі черговий лікар може провести безпосередньо біля ліжка хворого, затрачаючи для цього мінімум часу.



Ми запропонували методику дослідження видільної та концентраційної функцій нирок, яка полягає у одночасному оцінюванні як порушень осмолярності сечі, так і погодинного темпу діурезу та назвали цей показник осмотично-об'ємним індексом сечі (ООІС) [147]. Обчислити його можна за наступною формулою [190]:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{Год.}}} \quad (4.1)$$

де ООІС – осмотично-об'ємний індекс сечі,

ЩС – щільність сечі, г/л

$V_{\text{Год.}}$  – темп діурезу (об'єм сечі, в мл, виділеної протягом години)

Провівши синхронні вимірювання темпу діурезу і щільності сечі та математичні обчислення згідно із розробленою формулою, ми установили, що у здорових осіб, які отримують харчування та споживання води в обсягах фізіологічних потреб, ООІС знаходиться у межах 8,0-12,0.

Також встановлено, що при надмірному споживанні води у здорових осіб показник ООІС знижується (< 8,0), а при обмеженні надходження води в організм він, навпаки, зростає (> 12,0). Це вказує на те, що при адекватному виділенні антидіуретичного гормону та його достатній активності в організмі відбувається збалансована регуляція водно-сольового обміну.

При проведенні інтенсивної терапії у хворих зі збереженими функціями нирок та регуляторних механізмів зростання ООІС > 12,0 свідчить про недостатню волемічну підтримку або неліквідований дефіцит води в організмі. Надмірна гемодилуція, а також застосування форсованого діурезу проявляється пониженням ООІС < 8,0.

При побудові системи координат з відображенням на осі абсцис темпу діурезу, а на осі ординат – щільності сечі, можна отримати

наглядне зображення розташування осмотично-об'ємного індексу сечі у нормі та напрямки його зміщення при гіпергідратації або гіпогідратації (рис. 4.3).

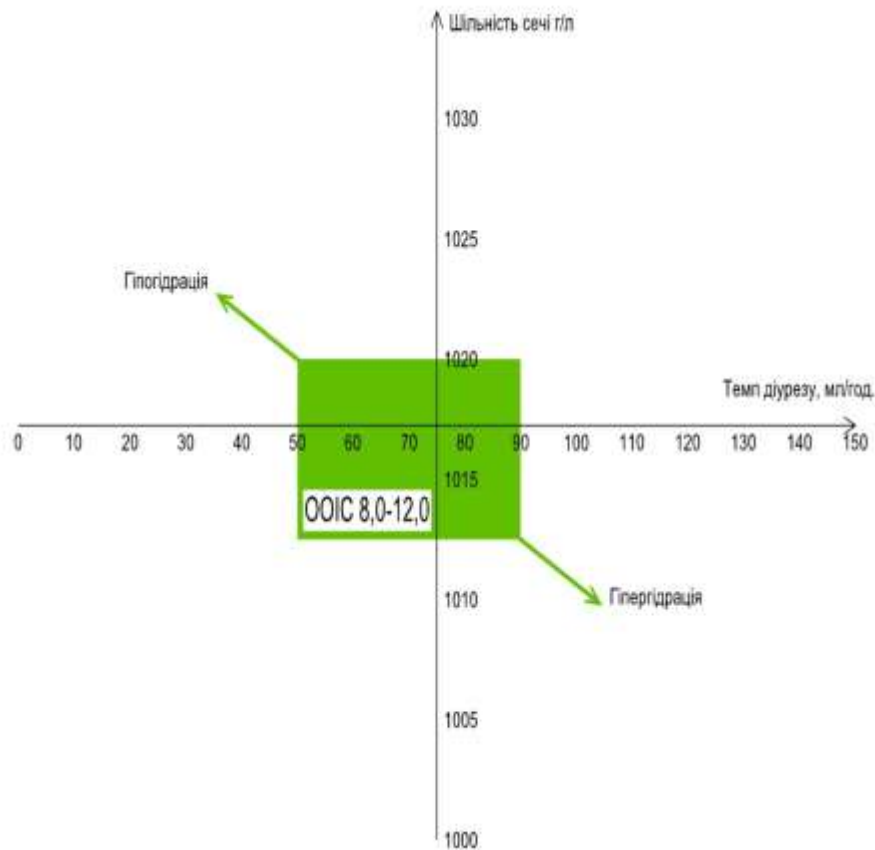


Рисунок 4.3 – Розташування показника осмотично-об'ємного індекса сечі відносно системи координат у здорових осіб

Результати досліджень функцій нирок у нейрохірургічних хворих, перебіг патології яких ускладнився центральним нецукровим діабетом, відображені у таблиці 4.2.

У хворих на ЦНД виявили зростання темпу діурезу та пониження при цьому щільності сечі, які достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялися від норми. На основі результатів цих досліджень ми установили, що у нейрохірургічних хворих при центральному нецукровому діабеті показник осмотично-об'ємного індексу сечі в усіх випадках опускається нижче 1,0.

Висока точність результатів досліджень зумовлена різнонаправленими зсувами патологічних змін при цій патології: пониженням щільності сечі – у формулі вона відображена у числівнику, та зростанням об'єму сечі, виділеної протягом години – що відображено у знаменнику.

Таблиця 4.2 – Видільна та концентраційна функції нирок у хворих на центральний нецукровий діабет різного ступеня тяжкості (M ± m)

Показники	У нормі	При нецукровому діабеті за ступенем тяжкості:		
		легкого	середнього	тяжкого
Щільність сечі, г·л <sup>-1</sup>	1018,2 ± 1,5	1003,0 ± 0,6 **	1002,4 ± 0,8**	1002,0 ± 0,4**
Діапазон значень ЩС, г·л <sup>-1</sup>	1016- 1022	< 1005**	< 1005**	< 1005**
Об'єм сечовиділення, л·добу <sup>-1</sup>	1,8 ± 0,4	4,9 ± 0,5**	9,3 ± 0,5**	13,5 ± 0,8**
Темп діурезу, мл·год <sup>-1</sup>	74,2 ± 12,5	204,2 ± 26,7**	387,5 ± 40,8**	562,5 ± 80,5**
Осмотично-об'ємний індекс сечі, од.	8,18 ± 0,03	0,49 ± 0,02**	0,20 ± 0,01**	0,11 ± 0,04**
Діапазон значень ООІС, од.	8,0-12,0	0,60-0,40**	0,39-0,20**	0,19- 0,05**
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 у порівнянні з показниками норми.				

Чутливість діагностування центрального нецукрового діабету при проведенні обчислень згідно із запропонованою формулою складає 100 %, специфічність – 100 %, точність – 100 %.

При центральному нецукровому діабеті відповідно відображеній системі координат відмічається зсув ООІС вправо і вниз по відношенню до норми (рис. 4.4.)

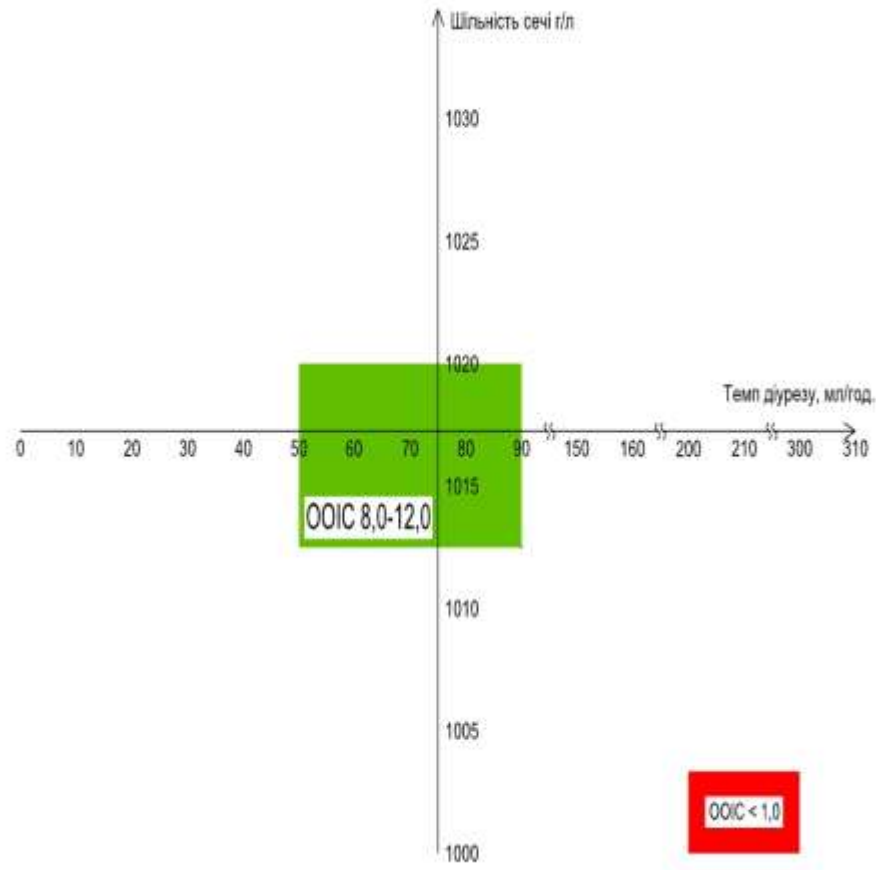


Рисунок 4.4 – Зміщення осмотично-об'ємного індексу сечі від норми при центральному нецукровому діабеті

Як справедливо відмічають ряд авторів [191, 192, 193], при центральному нецукровому діабеті первинні порушення гомеостазу проявляються на рівні нирок, і лише значно пізніше (через 16 – 24 годин) розвиваються розлади гомеостазу, які можна виявити, досліджуючи плазму крові.

Тому настільки важливого значення набуває запропонований спосіб досліджень осмотично-об'ємного індексу сечі. Адже, провівши синхронне вимірювання темпу діурезу та щільності сечі і відповідний розрахунок

згідно із запропонованою формулою, можна запідозрити недостатність виділення антидіуретичного гормону уже з першої години формування патології та остаточно утвердитися у діагнозі протягом наступної години – двох.

При нецукровому діабеті (центральному та нефрогенному) ООІС виявився одним із найбільш ранніх, інформативних та ефективних діагностичних критеріїв [147, 190]. Уже з самого початку розвитку патології цей індекс завжди різко знижувався, набуваючи значень  $< 0,6$  ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 4.2).

Ми виявили взаємозв'язок між ступенем тяжкості нецукрового діабету та цифровим значенням осмотично-об'ємного індексу сечі: при легкому ступені він становить 0,6-0,40, середньому – 0,39-0,20, а тяжкому –  $< 0,2$ .

Характерно, що такі зміщення ООІС виникають ще задовго до розвитку клінічних ознак гіпогідратації, гіпернатріємії та гіперосмолярності плазми крові, притаманних хворим на нецукровий діабет [194, 195].

Про ефективність превентивної корекції розладів гомеостазу при нецукровому діабеті свідчить динаміка щогодинного зростання індексу  $> 1,0$  з наближенням його до показників норми.

На графіку (рис. 4.3) це проявлятиметься зсувом ООІС вліво та вгору.

#### 4.3 Особливості видільної та концентраційної функцій нирок при формуванні у нейрохірургічних хворих гіпонатріємії

Причиною гіпонатріємії у нейрохірургічних хворих може бути синдром церебрального вимивання солей: надмірне виділення з сечею натрію на фоні поліурії (CSWS) або надмірне виділення натрію на фоні незміненого діурезу (SIADH) [196].

При появі клінічно значимої гіпонатріємії, згідно із законом осмосу, буде відбуватися переміщення води із судинного русла та з інтерстицію у клітинний сектор. Це викличе набряк клітин, що у прогностичному плані становитиме ще більшу загрозу для клітин ЦНС, ніж гіперосмолярність при центральному нецукровому діабеті [22, 197].

Тому, на нашу думку, також доцільно застосувати можливості превентивної діагностики ймовірного розвитку гіпонатріємії у нейрохірургічних хворих на основі дослідження особливостей видільної та концентраційної функцій нирок (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Видільна та концентраційна функція нирок у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену гіпонатріємією (М ± m)

Показники	У нормі	При гіпонатріємії:	
		CSWS	SIADH
Щільність сечі, г·л <sup>-1</sup>	1018,2 ± 1,5	1044,0 ± 1,7**	1039,4 ± 1,3**
Діапазон значень ЩС, г·л <sup>-1</sup>	1016-1022	> 1030,0	> 1030,0
Об'єм сечовиділення, л·добу <sup>-1</sup>	1,8 ± 0,4	5,2 ± 0,8**	2,1 ± 0,3
Темп діурезу, мл·год <sup>-1</sup>	74,2 ± 12,5	214,2 ± 22,8**	87,5 ± 20,6**
Осмотично-об'ємний індекссечі, од.	8,18 ± 0,03	6,85 ± 0,04**	15,0 ± 0,01**
Діапазон значень ООІС, од.	8,0-12,0	< 7,0	> 13,0

Примітка. \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01 у порівнянні з показниками норми.

Виявили, що у хворих на церебральний синдром сольової недостатності (CSWS) на фоні підвищення темпу діурезу зростала щільність

сечі практично в усіх досліджуваних порціях ( $1044,0 \pm 1,7$ ) г·л<sup>-1</sup>. При цьому відбувається пониження ООІС нижче показників норми ( $< 7,0$ ) – рис. 4.5.

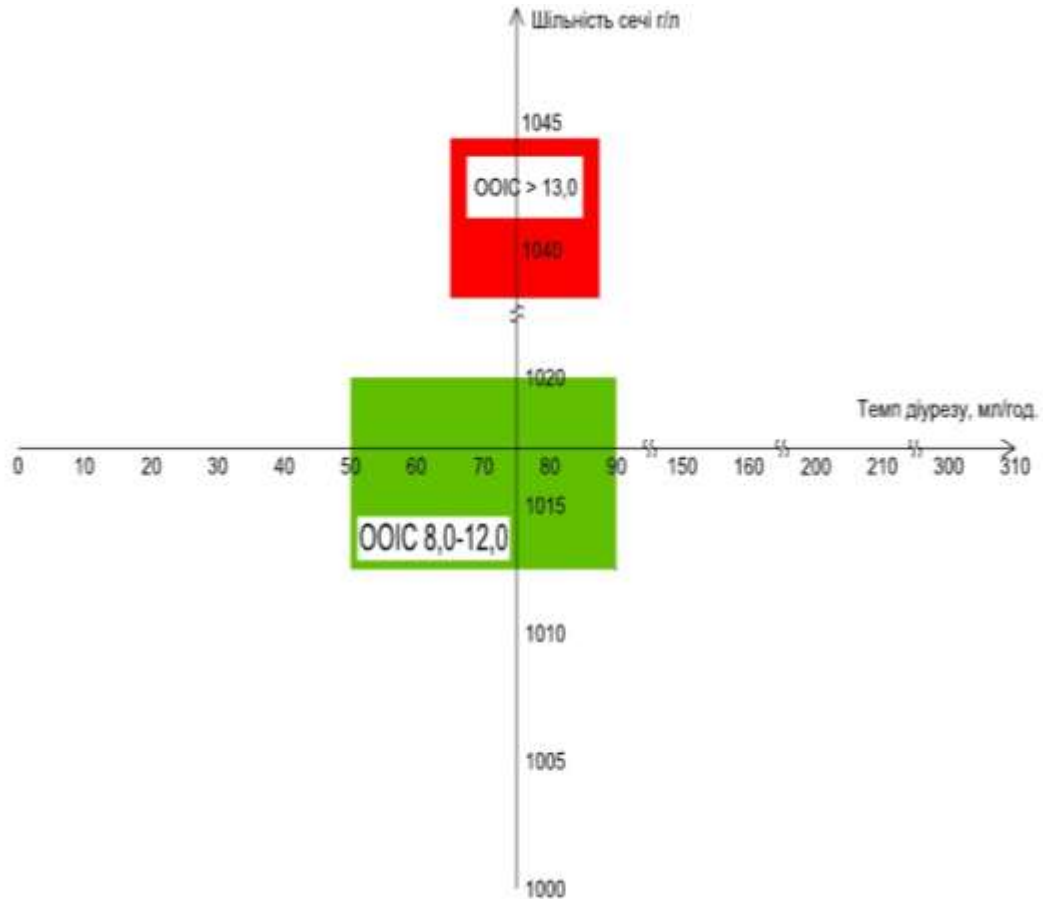


Рисунок 4.5 – Зміщення від норми осмотично-об'ємного індексу сечі при церебральному синдромі сольової недостатності (CSWS)

У хворих на синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) також виявляли першочергові зміни концентраційної функції нирок. Щільність сечі у хворих зростала понад норму: до ( $1039,4 \pm 1,3$ ) г·л<sup>-1</sup>. Однак об'єм сечі, яка виділяється протягом години – темп діурезу – суттєво не змінювався у порівнянні з нормою. Тому співвідношення щільності сечі до її об'єму – показник ООІС – зростав до ( $15,0 \pm 0,01$ ) – рис. 4.6.

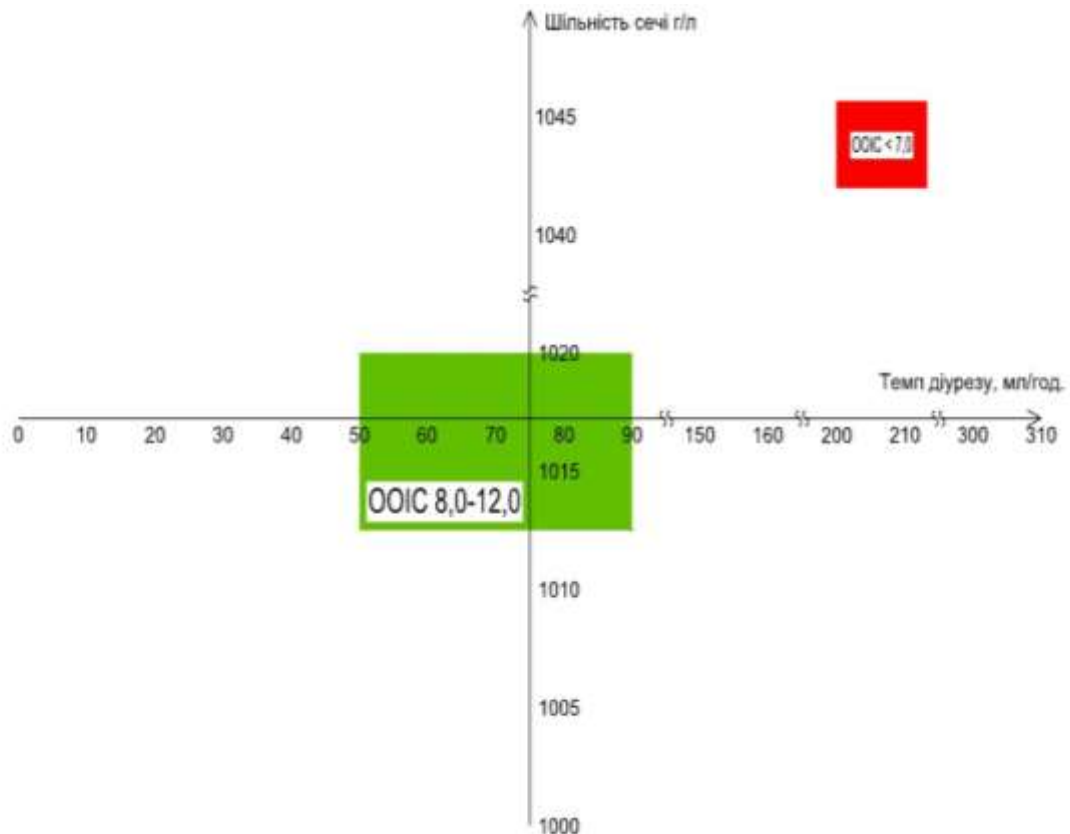


Рисунок 4.6 – Зміщення від норми осмотично-об'ємного індексу сечі при синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)

*Висновки до розділу 4.*

1. Для превентивної діагностики центрального нецукрового діабету у нейрохірургічних хворих доцільно проводити одночасне дослідження темпу діурезу і щільності сечі, за якими розраховувати осмотично-об'ємний індекс сечі згідно із запропонованою формулою:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{год.}}}$$

2. У нормі ООІС знаходиться у діапазоні значень 8,0-12,0. При центральному нецукровому діабеті легкого ступеня ООІС знижується до 0,66-0,12, середнього – до 0,4-0,08, а тяжкого – до 0,2-0,05.



3. Ознакою ефективності інтенсивної терапії хворого на центральний нецукровий діабет є зростання ООІС  $> 1,0$  у кожній із досліджуваних порцій сечі.

4. Пониження ООІС  $< 7,0$  на фоні підвищеного темпу діурезу ( $> 1,5$  мл·кг·год<sup>-1</sup>) свідчить про розвиток ускладнення – церебрального синдрому сольової недостатності (CSWS).

5. Зростання ООІС  $> 13,0$  на фоні темпу діурезу у межах фізіологічних його значень (0,8-1,0 мл·кг·год<sup>-1</sup>) може бути проявом ускладнення – синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [147, 148, 198, 199].

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА НЕЙРОХІРУРГІЧНУ ПАТОЛОГІЮ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ

При ретроспективному вивченні медичної документації та дослідженні нейрохірургічних хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, виявили, що ускладнення у вигляді гіперосмолярного чи гіпоосмолярного синдрому проявлялося з 2-3 доби після перенесеної операції з приводу пухлини, інсульту або черепно-мозкової травми.

Усі нейрохірургічні хворі були прооперовані. Їм проводили радикальні (видалення пухлини, гематоми) або паліативні (постановка дренажу, гемікраніектомія) операції для зниження внутрішньомозкового лікворного тиску [39].

Ускладнення у вигляді порушень водно-сольового обміну виявили у 9,2 % серед 740 прооперованих хворих.

У переважної більшості пацієнтів (59 із 68) розвивався гіпернатріємічний гіперосмолярний синдром, гіпогідратація та гіповолемія. На основі клінічних та лабораторних даних, при зростанні концентрації натрію плазми крові понад  $155 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ , хворим виставляли діагноз: центральний нецукровий діабет [7, 200]. Характерно, що ще безпосередньо за 6-12 годин до виявлення гіпернатріємії у них відмічали зростання темпу діурезу понад  $150 \text{ мл} \cdot \text{год}^{-1}$ .

Гіпоосмолярний синдром із низькими показниками натрію крові ( $<125 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  виявили у 9 хворих: у 5 із них гіпонатріємічний гіпоосмолярний синдром формувався в результаті неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) [64, 201], а у 4-х – внаслідок розвитку церебрального синдрому сольової недостатності (CSWS) [202].

В усіх хворих, перебіг основної патології у яких ускладнився розладами водно-сольового обміну, ми досліджували особливості порушень вітальних функцій (центральної нервової, ССС і дихальної систем).

#### 5.1 Особливості діяльності центральної нервової системи у нейрохірургічних хворих із центральним нецукровим діабетом

В усіх хворих, які потребували інтенсивної терапії після перенесеної операції з приводу нейрохірургічної патології, ускладненої порушеннями водно-сольового обміну, відмічали пригнічення діяльності центральної нервової системи.

На ступінь її пригнічення впливала як тяжкість основної патології, так і грубі порушення гомеостазу, які виникали внаслідок формування центрального нецукрового діабету. Причому, достовірної залежності ступеня пригнічення притомності від виду патології та осмолярності плазми крові (гіпернатріємії чи гіпонатріємії) ми не виявили (табл. 5.1).

Як впливає із таблиці, у переважної більшості пацієнтів ступінь пригнічення центральної нервової системи характеризувався, як кома (I, II або III). Причому, у понад 20 % із них виявляли відсутність реакції на больові подразнення та самостійного відкривання очей (кома III). І лише п'ятьом пацієнтам (7,4 % від усіх) виставляли неврологічний діагноз – сопор.

У відповідності зі стандартами лікування пацієнтів, які перебувають у комі, для забезпечення адекватної оксигенації організму, попередження небажаних респіраторних ускладнень (западання язика, аспірації біологічних рідин та шлункового вмісту), а також санації дихальних шляхів усім їм забезпечували протезування функції зовнішнього дихання. Зазвичай протягом перших трьох днів хворим проводили штучну вентиляцію легенів

через інтубаційну трубку; в подальшому здійснювали трахеотомію та забезпечували дихання через трахеостомічну трубку [203].

Таблиця 5.1 – Ступінь пригнічення притомності за шкалою ком Глазго у досліджуваних хворих у залежності від нейрохірургічної патології

Нейрохірургічна патологія	Загальна кількість хворих	Розподіл пацієнтів за ступенем пригнічення притомності (за шкалою ком Глазго), у балах			
		10-9 сопор	8-7 кома I	6-5 кома II	4-3 кома III
Краніофарингіома	15	2	5	5	3
ГПМК за геморагічним типом	12	-	5	5	2
Макроаденома гіпофіза	13	2	4	4	3
Астроцитома	10	-	3	4	3
ГПМК за ішемічним типом	9	-	5	3	1
Пухлини ЗЧМЯ з гідроцефалією	5	-	2	2	1
Черепно-мозкова травма	4	1	2	-	1
Усього	68	5	26	23	14
%	100	7,4	38,2	33,8	20,6

Таким чином, ряд симптомів, притаманних хворим із порушеннями осмолярності плазми крові (скарги на головний біль, загальну слабкість, відчуття спраги, нудота, блювання, судоми) у пацієнтів виявити було неможливо. Тому діагностика ускладнення – центрального нецукрового діабету та його тяжкості – базувалася виключно на оцінюванні об'єктивних лабораторних критеріїв: концентрації електролітів плазми крові

та її осмолярності, гемоконцентраційних показників, видільної і концентраційної здатності нирок та інструментальних досліджень (МРТ головного мозку).

5.2 Системна гемодинаміка у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену центральним нецукровим діабетом

При центральному нецукровому діабеті у хворих основним патофізіологічним механізмом порушень гомеостазу на фоні гіпогідратації виступає гіперосмолярний синдром, зумовлений гіпернатріємією, при якому виникає ризик загибелі нейронів та смерті пацієнта [21, 204].

Основні параметри центральної гемодинаміки, виявлені у досліджуваних хворих, відображені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Основні показники центральної гемодинаміки, виявлені у нейрохірургічних хворих при центральному нецукровому діабеті ( $M \pm m$ )

Показник	Показник норми	Ступінь тяжкості ЦНД		
		легкий	середнього ступеня	тяжкий
1	2	3	4	5
АТсист., мм рт.ст.	125,0 ± 2,5	133,5 ± 3,6	130,2 ± 4,7	124,0 ± 3,0
АТдіаст., мм рт.ст.	70,5 ± 2,5	78,2 ± 3,3	80,3 ± 2,6	81,8 ± 3,0
АТсер., мм рт.ст.	86,7	96,6	96,9	95,9
ЦВТ, мм вод.ст.	80,0 ± 5,0	24,0 ± 6,2**	10,2 ± 7,5**	6,4 ± 2,5**
ЧСС, уд·хв <sup>-1</sup>	75,0 ± 5,0	82,7 ± 4,8	92,8 ± 5,2*	100,1 ± 4,3*
Нт, л·л <sup>-1</sup>	0,44 ± 0,05	0,47 ± 0,08	0,50 ± 0,09	0,51 ± 0,07
УІ, мл·м <sup>-2</sup>	42,5 ± 1,5	37,6 ± 1,7*	35,0 ± 2,1**	31,4 ± 1,8*

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
СІ, л·хв <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	3,19 ± 0,12	3,11 ± 0,18	3,25 ± 0,20**	3,14 ± 0,21
ЗПОС, дин·сек <sup>-1</sup> ·см <sup>-5</sup>	1175,6,5 ± 45,0	1343,8 ± 46,2*	1388,9 ± 51,2**	1422,8 ± 48,0*
Осмолярність, мосм·л <sup>-1</sup>	285,5 ± 3,5	316,4 ± 4,8**	322,8 ± 0,7**	336,9 ± 0,9**
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 у порівнянні з показниками норми.				

Як впливає із таблиці 5.2, артеріальний тиск (АТсист.) у хворих на етапах досліджень суттєво не відрізнявся від норми. Слід зауважити, що згідно з протоколом лікування нейрохірургічних хворих, при надходженні пацієнта у відділення інтенсивної терапії, зазвичай артеріальний тиск йому стабілізують на рівні, дещо вищому (на 15-20 %) понад показники норми [205].

Відмічено, що діастолічний та, відповідно, середній артеріальний тиск у хворих на ЦНД різних ступеней тяжкості були вищими понад норму. Такі результати відповідають даним наукової літератури [206].

В усіх пацієнтів центральний венозний тиск був суттєво нижчим у порівнянні з показниками норми (p < 0,01), наближаючись до нульової поділки. Такі результати обумовлені надмірною втратою рідини внаслідок підвищеного її виділення нирками.

У хворих на центральний нецукровий діабет синхронно тяжкості патології достовірно (p < 0,05) зростав рівень гематокриту, що пояснюється розвитком дефіциту води та гіповолемією, притаманною цій патології.

У пацієнтів виявляли також значне зростання як темпу діурезу, так і об'єму добового виділення сечі (до 10 л за добу), і паралельно цьому – осмолярності плазми крові: до (336,9±0,9) мосм ·л<sup>-1</sup>, (p < 0,01).

Характерно, що при розвитку гіперосмолярного синдрому показники діяльності серця – ударний та серцевий індекси (УІ та СІ) – значно понижувалися ( $p < 0,01$ ) не тільки у порівнянні з нормою, але й по відношенню до вихідних даних. За рахунок феномену гіпогідратації та гіповолемії серцевий викид у хворих на ЦНД виявився суттєво пониженим: УІ від  $(42,5 \pm 1,5)$  мл·м<sup>-2</sup> – варіант норми – до  $(31,4 \pm 1,8)$  мл·м<sup>-2</sup>.

Щоправда, зростання частоти серцевих скорочень сприяло збільшенню хвилинного об'єму серця (СІ), однак даний феномен характеризує те, що компенсаторні спроможності організму працюють у напруженому режимі.

З урахуванням великих об'ємів виділень сечі можна було б очікувати ще більшого падіння серцевого викиду, однак стабільність об'єму циркулюючої крові, зокрема, його рідкої частини, у хворих на гіперосмолярний синдром суттєво компенсувалася направленим переміщенням води із клітин у судинне русло [207], зумовленим градієнтом осмолярності.

Іншим механізмом компенсації артеріального тиску у хворих на таку патологію служить загальний периферичний судинний опір (ЗПОС). При обчисленнях за формулою Франко (ф. 2.8) виявили, що він, порівняно із нормою, зростав в усіх випадках гіперосмолярного синдрому.

Результати показників ЗПОС засвідчують важливу роль підвищення тону артеріол у стабілізації гемодинаміки у хворих на синдром центрального нецукрового діабету. Такі особливості, однак, сприяють порушенню у хворих кровобігу у системі мікроциркуляції, внаслідок чого неминуче страждатиме масоперенос кисню до тканин [208] і клітинне дихання [209, 210].

### 5.3 Кисневий баланс у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену гіперосмолярною гіпогідратацією (ЦНД)

При дослідженні кисневого балансу виявили, що на верхніх відділах кисневого каскаду (надходження оксигену до легенів та в артеріальну кров) у досліджуваних хворих зазвичай достовірних відмінностей від показників норми не було. Сатурація артеріальної крові оксигеном у всіх хворих була задовільною, не опускаючись нижче 97,1 %. Це пояснюється скрупульозним дотриманням медичним персоналом стандартів лікування хворих, які перебувають у стані церебральної коми: забезпечення адекватної функції зовнішнього дихання шляхом оксигенотерапії, штучної вентиляції легенів та санації дихальних шляхів.

В усіх хворих виявляли зростання кисневої ємності крові, у порівнянні з нормою ( $p < 0,01$ ), що пояснюється підвищеною концентрацією еритроцитів та гемоглобіну внаслідок феномену згущення крові, викликаного гіпогідратацією.

Аналогічно в артеріальній крові пацієнтів спостерігали і зростання вмісту кисню, зв'язаного з гемоглобіном.

Енергетичний обмін у хворих на ЦНД виявлявся нижчим, у порівнянні з нормою, набуваючи, однак, достовірних значень ( $p < 0,05$ ) лише у пацієнтів із найбільш вираженими порушеннями діяльності ЦНС (кома II, III).

З урахуванням інтенсивності метаболізму при такому рівні енергетичного обміну, доставка кисню до тканин ( $DO_2$ ) в усіх пацієнтів була цілком адекватною, у порівнянні з нормою, навіть надмірною; разом з тим, споживання оксигену тканинами ( $VO_2$ ) виявилось пониженим: при цьому з високою достовірністю ( $p < 0,01$ ) тільки у хворих на ЦНД тяжкого ступеня.

Показники, отримані при дослідженнях, відображені у таблиці 5.3.



Таблиця 5.3 – Особливості кисневого балансу у нейрохірургічних хворих при розвитку у них центрального нецукрового діабету ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих за ступенем тяжкості патології		
		легкий	середнього ступеня	тяжкий
Еритроцити, $10^{12} \cdot \text{л}^{-1}$	$4,4 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,3$
Hb, $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$125,5 \pm 1,7$	$134,3 \pm 1,8^*$	$141,6 \pm 1,0^{**}$	$148,7 \pm 1,1^{**}$
SpO <sub>2a</sub> , %	$96,8 \pm 0,2$	$97,1 \pm 0,3$	$97,9 \pm 0,4$	$97,8 \pm 0,4$
КСК, $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$173,2 \pm 1,4$	$185,3 \pm 1,6^{**}$	$195,4 \pm 1,5^{**}$	$205,2 \pm 1,7^{**}$
CaO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$170,4 \pm 1,4$	$179,9 \pm 1,7^{**}$	$191,3 \pm 1,9^{**}$	$200,7 \pm 2,1^{**}$
ЕО, $\text{ккал} \cdot \text{м}^{-2}$	$1225,4 \pm 27,8$	$1219,0 \pm 30,2$	$1190,2 \pm 25,9$	$1136,8 \pm 28,0^*$
DO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$	$543,6 \pm 4,5$	$559,5 \pm 5,0^*$	$621,7 \pm 5,4^{**}$	$630,2 \pm 5,7^{**}$
VO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$	$167,1 \pm 2,3$	$164,8 \pm 2,7$	$166,4 \pm 1,9$	$158,9 \pm 2,1^{**}$
Da-вO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$52,4 \pm 1,0$	$53,0 \pm 1,1$	$51,2 \pm 1,4$	$50,6 \pm 1,2$
ІТкД, %	$100,0 \pm 1,5$	$97,1 \pm 1,2$	$98,0 \pm 1,6$	$93,6 \pm 1,5^*$
СвO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$118,0 \pm 2,5$	$126,9 \pm 2,6^{**}$	$140,1 \pm 3,1^{**}$	$150,1 \pm 3,3^{**}$
SpO <sub>2в</sub> , %	$68,1 \pm 0,2$	$68,5 \pm 0,3$	$71,7 \pm 0,3$	$73,1 \pm 0,2$
КВО <sub>2</sub>	$0,31 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01^{**}$	$0,27 \pm 0,01^{**}$	$0,25 \pm 0,01^{**}$
Примітка. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ у порівнянні з показниками норми.				

Дослідження тканинного дихання засвідчило, що у нейрохірургічних хворих виявляються мінімальні показники артеріо-венозної різниці за киснем. При нормі 50-60 мл кисню, який тканини «споживають» з кожного літра артеріальної крові, у досліджуваних хворих Da-вO<sub>2</sub> виявилась на рівні нижньої її межі. Даний феномен можна пояснити тим, що хворі знаходилися у стані глибокого пригнічення ЦНС внаслідок церебральної коми, зумовленої

основною патологією. Крім того, їм проводили штучну вентиляцію легенів, і при цьому спонтанне дихання було відсутнім. При таких станах у тканинах, в основному великих груп м'язів, головного мозку, та, особливо, дихальних м'язів, метаболізм понижується до мінімуму, а, отже, і споживання кисню також понижуватиметься.

Відповідно, коефіцієнт використання тканинами кисню ( $KVO_2$ ) в усіх хворих був нижчим від норми, що корелювало із тяжкістю патології. Це вказує на пригнічення тканинного дихання у хворих на ЦНД.

У хворих виявляли суттєве пониження енергетичного обміну та індексу тканинного дихання, який виявився меншим від 100 %.

Підтвердженням цього факту була наявність достатньо високого вмісту кисню у венозній крові та її сатурація киснем  $> 70$  % (див. табл. 5.3).

У семи хворих, загальний стан яких оцінювали, як кома III, ми проводили дослідження кисневого балансу на регіонарному рівні: оцінювали сатурацію киснем крові, яка надходила до головного мозку та відтікала від нього. Для цього ми попередньо катетеризували внутрішню яремну вену та проводили інвазивне вимірювання сатурації венозної крові, що відтікає від мозку, за допомогою апарата «UNISTAT».

Виявили, що при насиченості змішаної венозної крові киснем у цих хворих ( $73,1 \pm 0,2$ ) % – табл. 5.3, на регіонарному рівні – у крові, яка відтікала від мозку –  $SpO_2$  становила ( $84,9 \pm 1,1$ ) %. Отримані результати засвідчують те, що при церебральній комі відбувається значне пригнічення споживання кисню тканинами мозку.

Дане твердження достатньою мірою відображено у науковій літературі [21, 204, 211]. Зокрема, одним із об'єктивних критеріїв, за яким оцінюють про настання смерті мозку, є показник високої концентрації кисню у венозній, відтікаючій від мозку, крові (тобто, наближення показника артеріо-венозної різниці за киснем до нуля) [13].

#### 5.4 Загальні принципи корекції гомеостазу у хворих з дисосмолярністю

У нейрохірургічних хворих порушення водно-електролітного балансу можуть бути зумовлені як ускладненнями (наприклад, гострою нирковою недостатністю – у перші години з часу отримання травми; центральним нецукровим діабетом чи синдромом церебрального вимивання солей – у більш віддаленому періоді), так і наявністю супутньої патології (наприклад, хронічної ниркової недостатності, недостатності надниркових залоз, особливостями інтенсивної терапії – введенням гіпертонічних розчинів натрію хлориду для лікування набряку мозку, великих доз сечогінних середників тощо) [212, 213, 214, 215, 216, 217].

Згідно існуючих рекомендацій [218, 219, 220], при центральному нецукровому діабеті основні принципи інтенсивної терапії полягають у вирівнюванні дисгомеостазу: ліквідації дефіциту води в організмі з одночасною корекцією гіпернатріємії (гіперосмолярності) та застосуванні хімічного замінника антидіуретичного гормону – десмопресину [221, 222, 223]. При цій корекції порушень водно-сольового балансу організму повинна проводитися поступово, плавно, із недопущенням швидкого вирівнювання осмолярності плазми крові [224, 225]. Згідно з існуючими протоколами лікування ЦНД, протягом доби осмолярність крові повинна знижуватися на величину, не більшу за  $8 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  [62, 74, 142].

Така ситуація аж ніяк не може задовольнити клініцистів, оскільки гіпернатріємія та гіперосолярність [226], або гіпонатріємія та гіпоосмолярність плазми крові, які супроводжуються немінучими розладами водного балансу, свідчать про те, що у хворого із нейрохірургічною патологією уже наступив дисбаланс водно-сольового обміну, який може призвести до незворотних ушкоджень тканин

головного мозку та вісцеральних органів, що підтверджено в експерименті на щурах (розд. 3).

Ми вважаємо, що найбільш ефективним способом попередження розладів водно-сольового обміну у нейрохірургічних хворих є превентивна інтенсивна терапія на основі своєчасного розпізнавання перших проявів порушень гомеостазу.

Тому ранній моніторинг видільної та реабсорбційної функцій нирок у хворих при патології центральної нервової системи відіграє першочергову роль у своєчасному виявленні ймовірного формування водно-сольового дисбалансу організму (відображено у розділі 4).

Зокрема, у лікаря відділення інтенсивної терапії настороженість повинна виникати уже тоді, коли у пацієнта протягом години об'єм виділеної сечі становить менше  $0,5 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$  (ймовірність розвитку гострої ниркової недостатності, недостатніх об'ємів інфузійної терапії тощо) або понад  $1,0 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$  (ймовірність ускладнення – центрального нецукрового діабету, або церебрального синдрому сольової недостатності – CSWS).

Проаналізувавши особливості проведення інтенсивної терапії (відсутність ятрогенної гіпергідратації, як наслідку, наприклад, надмірних вливань кристалоїдних розчинів для виведення хворого зі стану шоку, або гіпогідратації, наприклад, при застосуванні сечогінних середників для лікування набряку мозку), наступним моментом діагностики у лікаря анестезіолога повинно бути дослідження сечі – вимірювання її щільності рефрактометричним методом.

Зростання щільності сечі понад норму при адекватному темпі діурезу може бути раннім проявом подальшого розвитку синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

За результатами таких вимірювань доцільно провести розрахунок осмотично-об'ємного індексу сечі (див. розд. 4).

У наступну годину слід повторно виміряти темп діурезу, щільність сечі та обчислити ООІС. За результатами, отриманими при проведенні таких досліджень, можна оцінити гіпотетичну ймовірність виникнення порушень водно-сольового балансу та планувати подальшу тактику інтенсивної терапії пацієнта.

За матеріалами клінічних досліджень ми установили показники ООІС, притаманні нейрохірургічним хворим, у яких існує висока ймовірність розвитку дисгідрій та дисосмолярності плазми крові внаслідок порушень регуляторних механізмів організму (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – ООІС у нормі та при різних варіантах порушень регуляції ниркових функцій у нейрохірургічних хворих

Варіанти норми та при патології	Порушення водно-електролітного обміну	Показник ООІС
Порушень видільної функції нирок нема	Гомеостаз збалансований	8,0-12,0
	Гіпергідратація організму	< 8,0
	Гіпогідратація організму	> 12,0
Центральний нецукровий діабет	Гіперосмолярна гіпогідратація	< 1,0
Церебральний синдром сольової недостатності (CSWS)	Гіпоосмолярна гіпогідратація	< 7,0
Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	Гіпоосмолярна нормогідратація	> 13,0

Звісно, у нейрохірургічних хворих можливі різні комбінації таких розладів, зумовлених як основною, так і супутньою патологією. Однак активне застосування досліджень ООІС щогодини сприятиме ранньому,

своєчасному попередженню ймовірних порушень водно-сольового обміну організму та вибору правильної тактики подальших обстежень та проведення інтенсивної терапії.

Для підтвердження вищевикладеного приводимо клінічний випадок. Хворий Ж., 57 років, 78 кг, діагноз: Черепно-мозкова травма. Стан після операції. Церебральна кома II. Через постійний сечовий катетер у нього щогодини виділялось по 80-100 мл сечі. Починаючи з 12-ї години спостережень, темп діурезу зріс до 150 мл·год<sup>-1</sup>. При рефрактометричному дослідженні сечі виявлено, що її щільність у цей час становила 1003. Проведено розрахунок:

$$OOIC = (1003 - 1000) \cdot 100 : 3 : 150 = 0,67$$

Отриманий результат (OOIC < 1,0) викликав настороженість щодо ймовірного розвитку у хворого центрального нецукрового діабету. Характерно, що на той час жодних порушень водно-сольового балансу не було. Зокрема, при дослідженні плазми крові пацієнта встановлено: Na<sup>+</sup> – 142 ммоль·л<sup>-1</sup>, а її осмолярність – 298,0 мосм·л<sup>-1</sup>.

Прийнято рішення про корекцію поліурії пероральним введенням хворому через назогастральний катетер прісної води у об'ємах його втрат: корекція гідратації з позицій нульового водного балансу під контролем OOIC кожної години.

Подальша динаміка перебігу патології відображена у таблиці 5.5.

Таким чином, протягом 6-ти годинного спостереження у хворого виділилося близько 1000 мл гіпотонічної сечі; дисгідрію корегували введенням питної води через назогастральний катетер у такому ж об'ємі.

На основі результатів досліджень OOIC (при 6-ти разовому вимірюванні результат постійно виявлявся < 1,0) запідозрили ускладнення: центральний нецукровий діабет. Особливо важливим було те, що такий діагноз – ЦНД – у хворого було виставлено ще до його початкових клінічних

проявів та відсутності суттєвих біохімічних змін сольового складу плазми крові. Адже протягом 6-ти годинного спостереження за пацієнтом рівень натрію крові та осмолярність плазми коливались у межах фізіологічних значень.

Таблиця 5.5 – Динаміка видільної функції нирок та осмолярності плазми крові при проведенні регідратаційної терапії у хворого Ж.

Тривалість спостережень, год.	Темп діурезу, мл·год <sup>-1</sup>	Щільність сечі	ООІС	Натрій плазми, ммоль·л <sup>-1</sup>	Осмолярність плазми, мосм·л <sup>-1</sup>	Ентеральна регідратація, мл
1	150,0	1003,0	0,67	142,0	288,6	150,0
2	180,0	1002,5	0,46	-	-	200,0
3	160,0	1002,5	0,52	143,2	290,3	150,0
4	170,0	1002,0	0,39	-	-	170,0
5	165,0	1002,0	0,40	-	-	170,0
6	180,0	1002,5	0,46	143,8	292,4	170,0

Однак для попередження ймовірних розладів гомеостазу вирішено застосувати хворому патогенетичну замісну терапію – синтетичний аналог антидіуретичного гормону – десмопресин [227].

Після ендоназального його введення отримали наступний результат видільної та концентраційної функцій нирок:

$$V_{\text{год.}} = 75 \text{ мл, } \text{ЩС} = 1012; \text{ООІС} = 5,33.$$

При подальшому лікуванні хворому за показаннями (критерієм чого було пониження  $\text{ООІС} < 1,0$ ) ще декілька разів застосовували десмопресин. Регідратацію проводили безсольовими розчинами перорально та гіпотонічними кристалоїдами – внутрішньовенно.

На 4-ту добу лікування у хворого відновилися притомність. ООІС у цей час становив 9,4; осмолярність плазми –  $307,0 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ . Для подальшого лікування пацієнта перевели у нейрохірургічне відділення.

У даному випадку своєчасне – превентивне – діагностування центрального нецукрового діабету, застосування адекватної регідrataції та введення десмопресину дозволило попередити виникнення у хворого осмотичного дисбалансу крові, тяжких розладів гідrataції і органних порушень.

Однією із важливих проблем, що виникають у клініциста при лікуванні гіпогідrataції у хворих на центральний нецукровий діабет, є вибір способу введення води в організм. Крім інфузійної терапії (у цих випадках застосовують внутрішньовенні введення розчинів глюкози з інсуліном та гіпотонічних –  $0,45 \%$  розчинів натрію хлориду), найбільш прийнятним є пероральне введення питної води.

У хворих із пригніченням притомності питну воду ми вводили через назо-гастральний катетер. При цьому дотримувалися принципу безперервного, краплинного введення питної води із досягненням співвідношень об'ємів введеної рідини темпу її виділення через нирки.

Однак у найтяжчого контингенту хворих (ЦНД тяжкого ступеня, зазвичай із пригніченням притомності у вигляді коми), відмічається парез шлунково-кишкового тракту (компаратмент-синдром) [130, 131], і всмоктування води при цьому або різко уповільнюється, або взагалі унеможлиблюється.

Для стимуляції перистальтики кишечника у таких хворих ми застосовували методику шлункової оксигенотерапії, описаної Гнатівим В.В. [228], порційно або безперервно вводячи через катетер у шлунок молекулярний кисень із об'ємною швидкістю  $0,15 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ . Введення кисню таким способом сприяло ефективному відновленню функціонального стану шлунково-кишкового тракту та пониженню внутрішньочеревного



тиску, що проявлялося ефективним всмоктуванням через слизову оболонку питної води та відсутністю при цьому застою шлункового вмісту.

Ми установили, що ознакою адекватної корекції гомеостазу при нецукровому діабеті є зростання осмотично-об'ємного індексу сечі понад 1,0 – з поступовим, плавним приближенням його значень до показників норми (8,0-12,0).

#### *Висновки до розділу 5.*

1. При діагностуванні центрального нецукрового діабету у пацієнтів, які перенесли черепно-мозкову травму, найінформативнішими клініко-лабораторними критеріями є гіпернатріємія ( $> 150$  ммоль·л<sup>-1</sup>) на фоні зростання темпу виділення гіпоосмолярної сечі ( $> 2,0$  мл·кг<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup>) та позитивний тест із десмопресином.

2. Для превентивного діагностування дисгомеостазу у нейрохірургічних хворих та недопущення клінічно значимих порушень водно-сольового обміну у хворих групи ризику доцільно вимірювати темп діурезу, проводячи у кожній порції сечі рефрактометричне дослідження її щільності, за результатами яких обчислювати осмотично-об'ємний індекс. Пониження ООІС  $< 1,0$  однозначно засвідчує про формування центрального нецукрового діабету.

3. У хворих на центральний нецукровий діабет виявляли зростання рівня натрію плазми крові: при легкому ступені –  $(152,2 \pm 2,9)$  ммоль·л<sup>-1</sup>, середньої тяжкості –  $(159,4 \pm 3,0)$  ммоль·л<sup>-1</sup> і тяжкому ступені –  $(165,8 \pm 3,8)$  ммоль·л<sup>-1</sup>. Синхронно цим змінам відбувалося пригнічення діяльності центральної нервової системи: від сопору до глибокої коми; дипривація системної гемодинаміки (артеріального тиску, серцевого викиду) та активація компенсаторних реакцій організму (підвищення частоти серцевих скорочень і зростання загального периферичного опору судин), що переводить роботу серця у напружений режим функціонування та погіршує мікроциркуляцію.

4. Енергетичний обмін організму та споживання тканинами кисню в усіх хворих на ЦНД були нижчими від норми, що вказує на пригнічення тканинного дихання. Індекс тканинного дихання у пацієнтів виявився меншим від 100 %. Це підтверджувалось високим вмістом кисню у змішаній венозній крові та її сатурацією  $> 70\%$ . У хворих тяжкого ступеня при насиченості змішаної венозної крові киснем у  $(73,1 \pm 0,2)\%$ , у крові, яка відтікала від мозку,  $SpO_2$  становила  $(84,9 \pm 1,1)\%$ , що засвідчує про виражене пригнічення споживання кисню тканинами мозку та є прогностично несприятливим.

5. При проведенні інтенсивної терапії у хворих на центральний нецукровий діабет важливу увагу потрібно приділяти, на фоні вирівнювання осмолярності крові та ліквідації гіпогідратації, корекції периферичного судинного опору, який відіграє важливу роль у капілярному кровоплинні тканин та забезпеченні клітинного дихання.

6. Ознакою адекватної корекції гомеостазу при нецукровому діабеті є зростання осмотично-об'ємного індексу сечі понад 1,0 – з поступовим приближенням його значень до показників норми (8,0-12,0).

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У нейрохірургічних хворих найрізноманітніші патологічні стани (пухлини, запальні процеси, операції, травми, ішемічні або гіпоксичні ушкодження) можуть призвести до розладів гіпоталамо-гіпофізарної регуляції водно-сольового балансу, які реалізуються внаслідок порушення або недостатності (чи надміру) виділення, транспортування або дії антидіуретичного гормону [19, 20, 21]. Виникають клінічно значимі ситуації, які проявляються порушеннями законів ізогідратації та ізоосмолярності, і які можуть призвести до функціональних та структурних ушкоджень клітин, у першу чергу, центральної нервової системи, що безпосередньо загрожує життю пацієнтів.

Розлади гомеостазу, як ускладнення нейрохірургічної патології, можуть проявлятися у вигляді гіпогідратації із гіпернатріємією та гіперосмолярністю (центральный нецукровий діабет) [25], гіпогідратації із гіпонатріємією та гіпоосмолярністю (церебральный синдром сольової недостатності – CSWS) [4], а також ізогідратації із гіпонатріємією та гіпоосмолярністю (синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону – SIADH) [22].

Найчастіше у нейрохірургічних хворих діагностують ускладнення – центральный нецукровий діабет. Тому для вивчення особливостей впливу гіпогідратації та гіперосмолярного синдрому на функціональний стан організму, і, зокрема, центральної нервової системи, біохімічних показників плазми крові та морфологічних змін тканин головного мозку і паренхіматозних органів, які виникають при цьому, нами проведено експериментальне дослідження.

У 62 білих щурів викликали гіперосмолярну гіпогідратацію, притаманну хворим на центральный нецукровий діабет.

Для моделювання гіпогідратації тваринам внутрішньоочеревинно вводили сечогінний середник фуросемід у дозі  $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Виявили у них значне підвищення діурезу. Протягом двох годин щурі втрачали воду у об'ємі  $(5,2 \pm 0,11) \%$ , від маси тіла, у той час, як тварини контрольної групи – лише  $(0,92 \pm 0,04) \%$ . Отже, дія фуросеміду спричинювала гіпогідратацію середнього ступеня тяжкості [176], що проявлялося зростанням гемоконцентраційного показника – гематокриту до  $(0,58 \pm 0,03) \text{ л} \cdot \text{л}^{-1}$ ; при цім тварини активно шукали джерело води.

Для моделювання гіперосмолярного синдрому та дослідження патофізіологічних і біохімічних процесів, які відбуваються при цьому, через дві години зневоднених тварин вводили у наркоз, застосовуючи р-н натрію тіопенталу ( $50,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Після засинання тваринам кожної із 9-ти дослідних груп, у які входили по 6 щурів, вводили у бокову вену хвоста по 2 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду. Щурам групи № 1 застосовували 1,8 % розчин натрію хлориду ( $0,308 \text{ ммоль Na}^+$ ); групи № 2 – 2,7 % розчин ( $0,462 \text{ ммоль Na}^+$ ); тваринам кожної наступної групи вводили розчин натрію хлориду, щоразу підвищуючи його концентрацію на 0,9 % (відповідно, на  $0,154 \text{ ммоль Na}^+$ ). Таким чином, тваринам групи № 9 вводили 9,0 % розчин натрію хлориду із вмістом  $\text{Na}^+$   $1,54 \text{ ммоль}$ , осмолярність якого становила  $3080 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Виявили, що у тварин контрольної групи, у яких моделювали гіпогідратацію, наркоз продовжувався до 120-150 хвилин, у порівнянні з інтактними тваринами, тривалість наркозу у яких не перевищувала 65 хвилин. Така особливість дії натрію тіопенталу, на нашу думку, зумовлена зростанням його концентрації у крові на фоні гіповолемії, спричиненої фуросемідом.

Моделювання у гіпогідратованих тварин гіперосмолярного синдрому призводило до ще більш вираженої пролонгації барбітурового наркозу (від 320,0 до 782,0 хвилин). Даний феномен можна трактувати, як перехід

наркотичного сну у стан гіперосмолярної коми на фоні гіпогідратації. Підтвердженням цього було глибоке гальмування центральної нервової системи щурів з мінімальними проявами життєдіяльності, періодичними клонічними судомою, пониженням температури тіла та пригніченням дихання. Серед щурів, яким вводили розчин натрію хлориду, починаючи із концентрації 4,5% та вище, виявлялися летальні випадки, причому рівень летальності корелював пропорційно концентрації введеного внутрішньовенно гіпертонічного розчину. Подібні ефекти отримано й іншими авторами при застосуванні різних концентрацій розчину натрію хлориду [238].

Біохімічні дослідження плазми крові виявили наступне: перші тварини починали гинути при зростанні у них гематокриту до  $0,55 \text{ л}\cdot\text{л}^{-1}$ , натрію – до  $(184,2 \pm 1,4) \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  та осмолярності плазми до  $(366,1 \pm 5,0) \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$ . При показниках натрію  $(206,4 \pm 2,0) \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  та осмолярності плазми  $(406,9 \pm 3,8) \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  гинули усі щурі.

Результати експериментального дослідження можна порівняти із особливостями, притаманними хворим на ЦНД: численні клінічні спостереження засвідчують, що критичними показниками натрію плазми крові, які визначають тяжкий ступінь перебігу патології, при яких виникає загроза смерті пацієнта, є його концентрація  $> 160,0 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) [134].

При аналізі отриманих результатів виявили ще дві цікаві закономірності: пониження вмісту іонів калію та пониження гематокриту, які корелювали зі зростанням концентрації іонів натрію у плазмі щурів.

Гіпокаліємія, очевидно, виступає у якості часткової компенсації гіперосмолярного синдрому, змодельованого на тваринах в умовах експерименту та який притаманний хворим на центральний нецукровий діабет; пониження гематокриту засвідчує те, що по мірі зростання

осмолярності плазми крові відбувається в усе більших об'ємах переміщення води із клітинного сектора організму в позаклітинний та «розбавлення» крові.

Однак на відміну від ЦНД, у експериментальних тварин ауторегуляторні механізми гіпоталамо-гіпофізарної зони не були заблокованими. Тому індукована їм гіперосмолярна кома (яка тривала понад 300 – у деяких тварин до 700 хвилин) у частини щурів завершувалася відновленням діяльності ЦНС.

Із 54 щурів, яким моделювали гіперосмолярну гіпогідратацію, залишилися в живих 35 тварин. Решта – 16 щурів – загинули, так і не виходячи із стану гіперосмолярної коми.

Зростання осмолярності плазми крові та внутрішньоклітинна гіпогідратація у тварин, які вижили, були тими активними подразниками осморцепторів клітин гіпоталамуса, що спонукали інтенсивному виділенню у них антидіуретичного гормону [151, 163]. Це проявлялося тим, що нирки тварин продовжували продукувати сечу, хоча в об'ємах, значно нижчих від норми, проте з високою концентрацією у ній солей. Щільність сечі у щурів зростала до  $1054 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Ми провели обчислення осмотично-об'ємного індексу сечі. Виявили, що у нормі ООІС для щурів із розрахунку на 100 г маси тіла тварини становив  $1500,2 \pm 28,8$ . При гіперосмолярній комі та неушкоджених гіпоталамічних механізмах ауторегуляції (що було притаманно дослідним тваринам) ООІС зростав у 4–5 разів.

Також було встановлено, що перші тварини починали гинути при зростанні концентрації натрію у плазмі крові понад  $180,0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ . Осмолярність плазми при цьому становила  $(366,1 \pm 5,0) \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ . При підвищенні рівня натрію до показника  $(206,4 \pm 2,0) \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  (відповідно, осмолярності плазми крові понад  $400 \text{ мосм} \cdot \text{л}^{-1}$ ) гинули усі щури.

Щурам, загальний стан яких свідчив про настання неминучої смерті, проводили летальне кровопускання, після чого забирали тканини головного мозку, печінки та нирок для морфологічних досліджень.

Виявили, що при моделюванні у тварин гіперосмолярної коми введенням їм розчину натрію хлориду високої концентрації, небезпечної для життя, у головному мозку виникали наступні структурні зміни:

а) на фоні змодельованої осмолярності плазми крові ( $376,0 \pm 4,9$ ) мосм·л<sup>-1</sup> у помірно повнокровних дрібних судинах головного мозку виявляли в основному вогнищеву агрегацію еритроцитів, розширення периваскулярних щілин та появу перицелюлярних просторів; виявлялися гіперхромні нейроцити із ущільненими перикаріонами, виникала помірна деформація окремих гангліозних клітин, які набували паличковидної або веретеноподібної форми;

б) при осмолярності плазми крові ( $392,2 \pm 4,0$ ) мосм·л<sup>-1</sup> збільшувалось повнокров'я судин середнього калібру із вираженими еритростазами, дрібними поодинокими крововиливами, які мали периваскулярний характер та візуалізувались переважно в білій речовині, стінках бокових шлуночків, підкоркових вузлах, ніжках мозку, виявлялися чисельні гіперхромні та поодинокі різко гіперхромні нейроцити з значним перицелюлярним набряком;

в) зростання осмолярності плазми крові до ( $406,9 \pm 3,8$ ) мосм·л<sup>-1</sup> супроводжувалось вираженою плазморагією, набряком мозку і дистрофічно-некротичними змінами нейроцитів, значним перицелюлярним набряком нейроцитів та гангліозних клітин і збільшенням ділянок клітинних спустошень.

При моделюванні у тварин гіперосмолярної коми у печінці розвивалися наступні ушкодження:

а) на фоні змодельованої осмолярності плазми крові у ( $376,0 \pm 4,9$ ) мосм·л<sup>-1</sup> відмічали повнокров'я синусоїдів із частковим

порушенням структури часточки та білкової гіаліново-крапельної дистрофії гепатоцитів;

б) при зростанні осмолярності плазми крові до  $(392,2 \pm 4,0)$  мосм·л<sup>-1</sup> виявляли наростання структурних змін: помірне розширення просвітів центральних вен та зростання білкової гіаліново-крапельної дистрофії, збільшення кількості клітин із проявами каріопікнозу та каріорексису; гістологічна структура печінки відповідала проявам мускатної печінки;

в) зростання осмолярності плазми крові до  $(406,9 \pm 3,8)$  мосм·л<sup>-1</sup> викликало прогресуюче порушення балкової організації та розвиток білкової і жирової дистрофії гепатоцитів.

При моделюванні у тварин гіперосмолярної коми різного ступеня тяжкості виникали наступні ушкодження нирок:

а) при підвищенні осмолярності плазми крові до  $(376,0 \pm 4,9)$  мосм·л<sup>-1</sup> відбувалося збільшення кровонаповнення судин строми кіркової речовини та помірне зменшення кровонаповнення судин клубочків;

б) зростання осмолярності плазми крові до  $(392,2 \pm 4,0)$  мосм·л<sup>-1</sup> супроводжувалося спазмом судин переважно мікроциркуляторного русла та значними паретичними розширеннями судин середнього калібру, стиранням структури клубочків та зменшенням просвіту капсул, наростанням проявів білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії нефротелію вивідних каналців;

в) підвищення осмолярності плазми крові до  $(406,9 \pm 3,8)$  мосм·л<sup>-1</sup> супроводжувалося різким зменшенням кровонаповнення судин строми та клубочків, вираженими дистрофічно-некротичними змінами епітелію вивідних каналців та ураженням базальних мембран по типу мукоїдного та фібриноїдного набряку.

Результати проведеного експериментального дослідження показали, що критичним для живого організму є зростання осмолярності плазми понад



360,0 мосм·л<sup>-1</sup> на фоні гіпогідратації середнього ступеня тяжкості, що проявляється грубими морфологічними ушкодженнями тканин головного мозку, печінки і нирок та може призвести до смерті.

Клінічну частину дослідження проведено на 68 нейрохірургічних хворих. У 59 із них діагностували центральний нецукровий діабет, який виник як ускладнення при лікуванні краніофарингіоми (13), гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним (11) та ішемічним (8) типами, макроаденоми гіпофіза (11), астроцитоми (9), пухлин задньої черепно-мозкової ямки з гідроцефалією (4) та черепно-мозкової травми (3).

За рівнем зростання концентрації натрію у плазмі крові [121] виставляли діагноз – центральний нецукровий діабет: легкого (21), середньої тяжкості (26) і тяжкого (12) ступеней.

У 9 пацієнтів виявляли гіпонатріємію, спричинену синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (5) та розвитком церебрального синдрому сольової недостатності (4).

При біохімічних дослідженнях плазми крові в усіх хворих на центральний нецукровий діабет виявляли зростання гемоконцентраційних показників, які при тяжкому ступені патології сягали максимуму: гематокрит від  $(0,44 \pm 0,02)$  л·л<sup>-1</sup> до  $(0,51 \pm 0,02)$  л·л<sup>-1</sup>, гемоглобін від  $(125,5 \pm 1,7)$  г·л<sup>-1</sup> до  $(148,7 \pm 1,1)$  г·л<sup>-1</sup>, натрій від  $(140,0 \pm 2,0)$  ммоль·л<sup>-1</sup> до  $(165,8 \pm 3,8)$  ммоль·л<sup>-1</sup> і осмолярність від  $(285,5 \pm 3,5)$  мосм·л<sup>-1</sup> до  $(336,9 \pm 4,9)$  мосм·л<sup>-1</sup>. Це вказує на формування у пацієнтів гіперосмолярної гіпогідратації.

Такі особливості порушень гомеостазу у хворих на ЦНД зумовлені втратою води внаслідок поліурії, яка становила: при легкому ступені –  $(4,9 \pm 0,5)$  л·добу<sup>-1</sup>, середньої тяжкості –  $(9,3 \pm 0,5)$  л·добу<sup>-1</sup> і тяжкому ступені –  $(13,5 \pm 0,8)$  л·добу<sup>-1</sup>. Причому, щільність сечі в усіх її порціях не

перевищувала  $(1003,0 \pm 1,0)$  г·л<sup>-1</sup>, що виявлялася суттєво нижчою ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з показниками норми:  $(1018,2 \pm 1,5)$  г·л<sup>-1</sup>.

У відповідності із законом осмосу, при гіперосмолярній гіпогідратації в організмі хворих відбувається втрата води з усіх секторів організму [1, 128].

На фоні тотальної гіпогідратації, виявленої у хворих на ЦНД, у них також відбувалося порушення співвідношень об'ємів води, які знаходяться у водних секторах організму: із пропорцій, притаманних нормі 8 : 3 : 1 (у внутрішньоклітинному: інтерстиційному: внутрішньосудинному секторах) на наступне співвідношення: 7,8 : 3 : 1. Тобто, у хворих відбувається більш значна втрата води із клітин, у порівнянні зі змінами, які відбуваються у позаклітинному секторі.

В усіх хворих спостерігали пригнічення діяльності центральної нервової системи: у вигляді сопору (5), коми I (26), коми II (23), коми III (14), зумовлене як первинним ушкодженням головного мозку (травмою, запальним процесом, онкопатологією), так і вторинним, в результаті розладів водно-сольового обміну та дисфункцій нейронів. Тому згідно з показаннями їм проводили штучну вентиляцію легенів через інтубаційну або трахеотомічну трубку.

У хворих на ЦНД виявляли також пониження артеріального тиску та серцевого викиду на фоні центрального венозного тиску, близького до нуля, що зумовлено гіповолемією та гіпогідратацією. При цьому виявляли активацію компенсаторних реакцій організму, спрямованих на стабілізацію гемодинаміки, які проявлялися підвищенням частоти серцевих скорочень та зростанням загального периферичного опору судин ( $p < 0,01$ ). Однак як тахікардія, так і підвищення тону артеріол негативно відображаються на функціональній здатності серцево-судинної системи, переводячи компенсаторні спроможності серця у напружений режим та погіршуючи

мікроциркуляцію і, відповідно, надходження кисню до тканин та, що особливо важливо, клітин центральної нервової системи.

Досліджуючи кисневий баланс, ми виявили відносно задовільне надходження кисню в організм: сатурація, вміст кисню та його напруженість в артеріальній крові були у межах норми. На фоні адекватної доставки споживання кисню тканинами виявлялось пониженим, однак з високою достовірністю ( $p < 0,01$ ) тільки у хворих на ЦНД тяжкого ступеня.

Енергетичний обмін організму хворих виявлявся нижчим від норми, що підтверджувалося високим вмістом кисню у венозній крові, його напруженістю та сатурацією.

Даний феномен пояснюється глибоким пригніченням діяльності ЦНС у хворих внаслідок церебральної коми, зумовленої основною патологією. Крім того, пацієнтам проводили штучну вентиляцію легень, при якому спонтанне дихання відсутнє. При таких станах у тканинах, в основному великих груп м'язів, головного мозку, та, особливо, дихальних м'язів, метаболізм понижується до мінімуму, а, отже, і споживання кисню також понижуватиметься. Відповідно, коефіцієнт використання тканинами кисню ( $KVO_2$ ) в усіх хворих був нижчим від норми, а інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) – меншою від 100 %.

Біохімічні дослідження засвідчили у хворих на центральний нецукровий діабет зростання рівня натрію плазми крові: при нормі ( $140,0 \pm 2,0$ ) ммоль·л<sup>-1</sup> у хворих легкого ступеня ( $152,2 \pm 2,9$ ) ммоль·л<sup>-1</sup>, середньої тяжкості – ( $159,4 \pm 3,0$ ) ммоль·л<sup>-1</sup> і тяжкого ступеня – ( $165,8 \pm 3,8$ ) ммоль·л<sup>-1</sup>.

У хворих на гіпоосмолярний синдром, спричинений церебральним синдромом сольової недостатності або синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону, виявляли гіпонатріємію ( $Na^+ < 125,0$  ммоль·л<sup>-1</sup>).

При гіперосмолярному синдромі в організмі хворих відбувається процес патологічного переміщення води між секторами організму з формуванням її дефіциту у внутрішньоклітинному секторі, а при гіпоосмолярному синдромі – з формуванням надміру води у клітинному секторі [186].

Скрупульозні синхронні дослідження електролітних змін, які спостерігаються у плазмі крові, щільності сечі і темпу діурезу засвідчили, що у нейрохірургічних хворих як при гіперосмолярному синдромі (ЦНД), так і при гіпонатріємії (CSWS, SIADH) первинні зміни спостерігаються на рівні нирок (порушення їхньої видільної та концентраційної функцій), і лише значно пізніше, протягом кільканадцяти годин, формується стійкий дисосмолярний синдром, який значною мірою може усугубити розлади гомеостазу, спричинені основною патологією.

Корекцію диснатріємії необхідно проводити дуже плавно та поступово, сліджуючи, щоб протягом 24 годин рівень натрію змінювався на величину, не більшу за  $8,0 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ . Тому визначального значення надається своєчасному, превентивному розпізнаванню перших проявів порушень видільної та концентраційної функцій нирок з тим, щоб не допустити клінічно значимих проявів гіпер- чи гіпонатріємії.

Для цього нами розроблено і впроваджено у клінічну практику методику синхронного вимірювання щільності сечі і темпу діурезу та обчислення осмотично-об'ємного індексу сечі (ООІС) за формулою:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{Год.}}}$$

де ЩС – щільність сечі, г/л

$V_{\text{Год.}}$  – темп діурезу (об'єм сечі, в мл, виділеної протягом години).

При застосуванні таких досліджень нами встановлено діапазон ООІС, притаманний нормі, та його критерії, які свідчать про ймовірність виникнення гіпер- чи гіпоосмолярного синдрому.

Установлено, що у здорових осіб, які отримують харчування та споживання води в обсягах фізіологічних потреб, ООІС знаходиться у межах 8,0-12,0.

При адекватному виділенні антидіуретичного гормону та його достатній активності відбувається збалансована регуляція водно-сольового обміну. При цьому надмірне споживання води проявляється пониженням ООІС (< 8,0), а при обмеженні надходження води в організм ООІС, навпаки, зростає (> 12,0).

За матеріалами клінічних досліджень ми встановили цифрові значення ООІС, притаманні нейрохірургічним хворим, у яких існують ризики розвитку дисгідрій та дисосмолярності плазми крові внаслідок порушень гіпоталамо-гіпофізарних механізмів регуляції гомеостазу (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – ООІС у нормі та при різних варіантах порушень регуляції ниркових функцій у нейрохірургічних хворих

Варіанти норми та при патології	Порушення водно-сольового балансу	Показник ООІС
1	2	3
Порушень функцій нирок (видільної та концентраційної) нема	Гомеостаз збалансований (ізоосмолярна ізогідратація)	8,0-12,0
Центральний нецукровий діабет	Гіперосмолярна гіпогідратація	< 1,0

Продовження таблиці 6.1

1	2	3
Церебральний синдром сольової недостатності (CSWS)	Гіпоосмолярна гіпогідратація	< 7,0
Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	Гіпоосмолярна нормогідратація	> 13,0

Установлено, що ознакою ефективності інтенсивної терапії хворих та попередження виникнення клінічно значущих проявів центрального нецукрового діабету є зростання ООІС > 1,0 у кожній із досліджуваних порцій сечі до норми (8,0-12,0).

Ознакою адекватної інтенсивної терапії церебрального синдрому сольової недостатності та синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону є застосування ізотонічних розчинів натрію хлориду з вирівнюванням ООІС до показників 8,0-12,0.

Таким чином, на основі виявлених патофізіологічних особливостей порушень поведінки, тяжкості коми та залежності кінцевих результатів експерименту від ступеня осмолярності крові у досліджуваних тварин, а також морфологічних ушкоджень, які виявляються у тканинах центральної нервової системи, печінки та нирок, установлено, що при формуванні у нейрохірургічних хворих порушень водно-сольового обміну найважливішим фактором є превентивна діагностика та своєчасна корекція ймовірного розвитку патології.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуального наукового завдання: з'ясування ролі розладів водно-сольового обміну різного ступеня тяжкості у формуванні клінічних, метаболічних та морфологічних порушень в організмі експериментальних тварин і хворих на нейрохірургічну патологію; розробки способів превентивної діагностики дисосмолярності та персоніфікації інтенсивної терапії.

1. Розроблена експериментальна модель гіпертонічної (гіперосмолярної) гіпогідратації різного ступеня тяжкості відповідає клінічним та лабораторним критеріям, що виникають у хворих на центральний нецукровий діабет. Установлено:

а) при втраті води експериментальними тваринами у об'ємі  $> 5,0$  % від маси тіла тривалість наркотичної дії натрію тіопенталу ( $50 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ ) подовжується у понад 2 рази; при внутрішньовенному введенні гіпертонічних розчинів зневодненим ( $5,2$  % від маси тіла) щурам розвивається гіперосмолярна кома, тривалість якої корелює із величиною осмолярності плазми крові. Потенційно небезпечним для життя щурів є зростання натрію плазми крові вище  $180,0 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  або її осмолярності понад  $360,0 \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$ ;

б) при змодельованій на тваринах гіперосмолярності плазми крові, починаючи із  $(376,0 \pm 4,9) \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  до  $(406,9 \pm 3,8) \text{ мосм}\cdot\text{л}^{-1}$  прогресують грубі морфологічні порушення тканин: центральної нервової системи – у вигляді зменшення об'єму клітин та зростання гіперхромності нейроцитів, ушкодження їхніх стінок, периваскулярних набряків, ділянок клітинних спустошень; печінки – прогресивного наростання лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та поглиблення дистрофічних проявів гепатоцитів, білкової та жирової дистрофії; нирок – ураження нефротелію із проявами білкової

гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії, а також мукоїдного та фібриноїдного набряку базальних мембран;

в) осмотично-об'ємний індекс сечі – об'єктивний неінвазивний діагностичний критерій порушень водно-сольового обміну та ефективності його корекції у експериментальних тварин. У нормі в щурів цей показник становить  $910,2 \pm 28,4$ , різко знижуючись (у понад 10 разів) при стимуляції діурезу салуретиками та може зростати до  $5061,3 \pm 54,2$  при нирковій компенсації гіперосмолярного синдрому.

2. На основі виявлених особливостей порушень поведінки, тяжкості коми та залежності кінцевих результатів експерименту від ступеня осмолярності плазми крові у досліджуваних тварин, а також морфологічних ушкоджень тканин, які виникають при цьому, встановлено, що найважливішим фактором недопущення таких порушень у хворих на нейрохірургічну патологію є превентивна діагностика та своєчасна корекція ймовірного розвитку ускладнень на основі динамічних досліджень видільної та концентраційної функцій нирок: одночасного вимірювання темпу діурезу ( $V_{\text{год.}}$ ) і щільності сечі (ЩС), за якими необхідно розраховувати осмотично-об'ємний індекс сечі згідно із запропонованою формулою:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{год.}}}$$

3. У здорових людей при споживанні води в межах фізіологічних потреб показник ООІС знаходиться у діапазоні значень 8,0-12,0. При центральному нецукровому діабеті легкого ступеня ООІС понижується до 0,66-0,12, середнього – до 0,4-0,08, а тяжкого – до 0,2-0,05.

4. Пониження ООІС  $< 7,0$  на фоні підвищеного темпу діурезу понад  $1,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$  свідчить про розвиток у хворих на нейрохірургічну патологію ускладнення – церебрального синдрому сольової недостатності (CSWS).



5. Зростання  $OOIC > 13,0$  на фоні темпу діурезу у межах фізіологічних його значень ( $0,8-1,0 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$ ) може бути проявом ускладнення – синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

6. У хворих на центральний нецукровий діабет виявляли зростання рівня натрію плазми крові: при легкому ступені –  $(152,2 \pm 2,9) \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ , середньої тяжкості –  $(159,4 \pm 3,0) \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$  і тяжкому ступені –  $(165,8 \pm 3,8) \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ . Синхронно до цих змін відбувалося пригнічення діяльності центральної нервової системи – від сопору до глибокої коми та системної гемодинаміки (артеріального тиску, серцевого викиду) і активація компенсаторних реакцій організму (підвищення частоти серцевих скорочень і зростання загального периферичного опору судин понад норму), що переводить роботу серця у напружений режим функціонування, погіршує мікроциркуляцію і надходження кисню до тканин.

7. Енергетичний обмін організму та споживання тканинами кисню в усіх хворих на центральний нецукровий діабет були нижчими від норми, що вказує на пригнічення тканинного дихання. Індекс тканинного дихання в усіх хворих виявився меншим від норми ( $< 100 \%$ ) відповідно ступеню тяжкості:  $(97,1 \pm 1,2) \%$ ,  $(98,0 \pm 1,6) \%$  і  $(93,6 \pm 1,5) \%$ . Це підтверджувалося високим вмістом кисню у змішаній венозній крові та її сатурацією киснем понад  $70,0 \%$ . У хворих тяжкого ступеня при насиченості змішаної венозної крові киснем у  $(73,1 \pm 0,2) \%$ , у крові, яка відтікає від мозку, сатурація киснем становила  $(84,9 \pm 1,1) \%$ , що свідчить про виражене пригнічення споживання кисню тканинами мозку та є прогностично несприятливим.

8. Для забезпечення адекватної і своєчасної корекції гомеостазу у хворих на центральний нецукровий діабет необхідно застосовувати ентерально питну воду та парентерально гіпотонічні розчини глюкози і натрію хлориду з урахуванням динаміки змін, у першу чергу, осмотично-об'ємного індексу сечі, а також рівня натрію плазми крові і гематокриту.

9. Ознакою ефективності інтенсивної терапії та попередження виникнення у нейрохірургічних хворих клінічно значущих проявів центрального нецукрового діабету є зростання ООІС  $> 1,0$  у кожній із досліджуваних порцій сечі до норми (8,0-12,0).

10. Для забезпечення адекватної і превентивної корекції гомеостазу у хворих на нейрохірургічну патологію, ускладнену церебральним синдромом сольової недостатності та синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону доцільно застосовувати ізотонічні розчини натрію хлориду. Ознакою адекватності інтенсивної терапії є вирівнювання ООІС до показників 8,0-12,0 та нормалізація осмолярності плазми крові.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У хворих на нейрохірургічну патологію при ушкодженні гіпоталамо-гіпофізарних центрів регуляції гомеостазу існує ймовірність виникнення ускладнень – розладів водно-сольового балансу (гіпер- чи гіпогідратації, гіпер- чи гіпонатріємії, гіпер- чи гіпоосмолярності плазми крові та їхніх поєднань), які можуть спричинити порушення функцій та цілісності клітин різних органів і тканин, і, насамперед, центральної нервової системи.

З метою виявлення цих ускладнень уже на ранніх етапах формування патології та попередження ймовірних подальших порушень гомеостазу доцільно застосувати наступний алгоритм досліджень та патогенетично обґрунтованої корекції.

1. При поступленні пацієнта у відділення інтенсивної терапії, окрім застосування протокольних схем діагностики та лікування, протягом найближчої години йому необхідно:

- а) установити сечовий катетер;
- б) виміряти темп діурезу (об'єм сечі, виділеної з організму за годину);
- в) виміряти рефрактометрично щільність сечі. Методика: 2-3 краплі сечі помістити на лінзу рефрактометра, накрити відкидною кришечкою та візуалізувати крізь окуляр розташування границі між світлим і темним полями відносно градуйованої шкали;
- г) розрахувати осмотично-об'ємний індекс сечі за формулою:

$$\text{ООІС} = \frac{(\text{ЩС} - 1000) \cdot 100}{3 \cdot V_{\text{год.}}}$$

де ООІС – осмотично-об'ємний індекс сечі,

ЩС – щільність сечі, г/л

$V_{\text{год.}}$  – темп діурезу, мл/год

2. Оцінити отриманий цифровий результат:

а) показник ООІС у межах 8,0-12,0 свідчить, що гіпоталамо-гіпофізарна регуляція видільної функції нирок задовільна;

б) пониження ООІС  $< 8,0$  вказує на переважання виділення нирками води над солями. Найчастіші причини: гіпергідратація організму (гіперволемія внаслідок надмірного вживання води, переливань безсолевих розчинів), введення петльових діуретиків, хронічна ниркова недостатність.

Також пониження ООІС  $< 7,0$  на фоні підвищеного темпу діурезу ( $>1,5$  мл·кг·год<sup>-1</sup>) може бути проявом ускладнення – церебрального синдрому сольової недостатності (CSWS);

в) пониження ООІС  $< 1,0$  (0,6-0,05) свідчить про формування у хворого центрального нецукрового діабету;

г) підвищення ООІС  $> 12,0$  вказує на недостатнє виведення з організму води у порівнянні з солями. Найчастіші причини: гіпогідратація організму (гіповолемія, неадекватний об'єм інфузійної терапії, переливання гіпертонічних розчинів), розвиток гострої ниркової недостатності;

Також зростання ООІС  $> 13,0$  на фоні темпу діурезу у межах фізіологічних його значень (0,8-1,0 мл·кг·год<sup>-1</sup>) може бути проявом ускладнення – синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

3. Якщо ООІС виступає поза межі фізіологічних його значень (8,0-12,0), для превентивної діагностики порушень водно-сольового обміну необхідно проводити щогодинне вимірювання ООІС з оцінюванням його динаміки; вимірюванням та інтерпретацією гемоконцентраційних показників (гематокриту, гемоглобіну), біохімічних показників плазми крові ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , осмолярності), гемодинамічних параметрів (АТ, ЧСС, ЦВТ, ОЦК, серцевого викиду).

4. При проведенні інтенсивної терапії у хворих нейрохірургічного профілю необхідно персоніфікувати тактику інфузійної терапії з наступних

позицій: вибір кристалоїдів з урахуванням їхнього хімічного складу, осмолярності, об'єму рідин і темпу переливань.

При цьому корегуючу інфузійну терапію слід проводити з урахуванням особливостей водно-сольового балансу пацієнта, а також видільних функцій нирок на основі отриманих результатів динамічного вимірювання осмотично-об'ємного індексу сечі:

а) при показнику ООІС  $< 1,0$  – забезпечити пероральне надходження прісної води в об'ємі її втрат; при необхідності проведення інфузійної терапії – застосовувати ізотонічні розчини глюкози. При цьому необхідно скрупульозно контролювати осмолярність крові та концентрацію натрію, понижуючи його не швидше 8 ммоль·добу; при формуванні гіперосмолярного синдрому застосовувати десмопресин;

б) при показнику ООІС 1,0–8,0 – забезпечити пероральне надходження води, парентерально вводити гіпотонічні розчини кристалоїдів, 5% розчин глюкози;

в) показник ООІС 8,0-12,0 свідчить, що водно-електролітний баланс організму та механізми його регуляції – у межах норми; при необхідності проведення інфузійної терапії застосовувати ізотонічні розчини;

г) зростання ООІС  $>12,0$  потребує оцінки рівня натрію плазми крові і її осмолярності та, при їхньому пониженні – застосування гіперосмолярних розчинів;

д) при зростанні ООІС  $>30,0$  на фоні гіпонатріємії – проводити плавну її корекцію (не швидше 8 ммоль·добу) застосуванням гіпертонічних розчинів натрію хлориду.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Кирилюк М. Л. Центральный несахарный диабет. *Международный эндокринологический журнал*. 2013. № 5 (53). С. 64–69.
2. Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury / I. M. Alharfi, T. C. Stewart, J. Foster et al. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 14, № 2. P. 203–239.
3. An assessment of the hydration status of recreational endurance athletes during mountain marathon events / E. Mahon, T. Hackett, T. Stott et al. *Am. J. of Sports Sc*. 2014. Vol. 2, № 4. P. 77–86.
4. Стандартизація в нейрохірургії / за ред. Є. Г. Педаченка. Частина 3. Судинні захворювання. Київ, 2020. 98 с.
5. Смирнов И. И. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНА САГ) (SIADH – syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone): новые возможности коррекции. *Медицина неотложных состояний*. 2011. № 6 (37). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22692>
6. Анциферов М. Б., Маркина Н. В. Центральный несахарный диабет: современные представления и лечебные подходы. *Фарматека*. 2011. № 3. С. 60–64.
7. Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А. Несахарный диабет. *Эндокринология. Национальное руководство* ; ред. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. 2-е изд. М. : ГЭОТАР Медиа. 2016. Гл. 14. С. 804–809.
8. Борисов В. В. Нарушения осмолярности крови ликвора, внутрижелудочкового давления головного мозга и дифференцированная интенсивная терапия при коматозных состояниях у детей с менингококковой инфекцией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.37 / ХИУВ. Харьков. 2017. 24 с.

9. Hyponatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review / L. Kolmodin, M. S. Sekhon, W. R. Henderson et al. *Ann. Intensive Care*. 2013.. Vol. 3, № 1. P. 35.
10. Руснак І. Т., Тащук В. К., Ібрагімов Е. Ю. Роль води в організмі людини, ризику зневоднення. *Молодий учений*. 2013. № 1 (1). С. 107–110.
11. Мармароу А. Травматический отек мозга. *Травма* : пер. с нем. Киев : Вища школа. 2016. 26 с.
12. Пигарова Е. А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 203 с.
13. Острая церебральная недостаточность / В. И. Черний, В. Н. Ельский, Г. А. Городник и др. Донецк, 2008. 440 с
14. Кіптенко Л. І., Васько Л. В., Гортинська О. М. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів в умовах клітинної дегідратації на тлі посттравматичної регенерації великогомілкової кістки. *Світ медицини та біології*. 2013. № 2. С. 41–43.
15. Алипов Н. Н. Основы медицинской физиологии: уч. пособие. 2 изд. М. : Практика, 2013. 200 с.
16. Palmer V. F., Clegg D. J. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv. Physiol. Educ.* 2016. Vol. 40, № 4. P. 480–490.
17. Медведев В. В., Волчек Ю. З. Клиническая лабораторная диагностика : Справочник для врачей. Изд 3-е перераб и дополн. Спб. : Гиппократ, 2006. 360 с.
18. Фізіологія процесів обміну речовин та енергії людини та тварин : методичні розробки практичних занять з фізіології / С. В. Шмалей, М. І. Гайдай, Ю. В. Кравченко, О. М. Гасюк. Херсон, 2015. С. 21–22.
19. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М. : Медицина, 2001. 328 с.

20. Мельниченко Г. А., Пронин В. С., Романцова Т. И. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Москва, 2005, 104 с.
21. Hyponatremia is associated with increased risk of mortality in pediatric severe traumatic brain injury / I. M. Alharfi, T. C. Stewart, S. H. Kelly et al. *J. Neurotrauma*. 2013. Vol. 30, № 5. P. 361–366.
22. Rocha P. N. Hyponatremia: basic concepts and practical approach. *J. Bras. Nefrol*. 2011. Vol. 33, № 2. P. 248–260.
23. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class / D. Shepshelovich, A. Schechter, B. Calvarysky et al. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2017. Vol. 83, № 8. P. 1801–1807.
24. Predictors and incidence of central diabetes insipidus after endoscopic pituitary surgery / D. G. Sigounas, J. L. Sharpless, D. M. Cheng et al. *Neurosurgery* 2008. Vol. 62. P. 71–78.
25. Стребкова Н. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2014. Т. 60, № 1. С. 64–69.
26. Гоженко А. И., Федорук А. С. Функциональная классификация синдрома почечной недостаточности. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 3 (63), ч. 2. С. 25–29.
27. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей / ред. Н. П. Шабалов). 3-е изд. М. : Медпресс-Информ. 2017. 415 с.
28. Зозуля Ю. П., Волошин П. В. Алгоритми лікувально-діагностичних заходів при гострих порушеннях мозкового кровообігу на госпітальному етапі: Метод. рекомендації. *Здоров'я України*. 2006. № 23/1. С. 39–42.
29. Garrahy A., Sherlock M., Thompson C. J. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *Eur. J. Endocrinol*. 2017. Vol. 176, № 5. P. R217–R233.



30. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury / R. M. Jha, P. M. Kochanek, J. M. Simard. *Neuropharmacology*. 2019. Vol. 145, Pt. B. P. 230–246.

31. Early management of severe traumatic brain injury / J. V. Rosenfeld, A. I. Maas, P. Bragge et al. *Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9847. P. 1088–1098.

32. Віничук С. М., Прокопів С. М. Гострий ішемічний інсульт. К. : Наукова думка, 2006. 280 с.

33. Li M., Hu Y. H., Chen G. Hyponatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. *Injury*. 2013. Vol. 44, № 9. P. 1213–1218.

34. Барашков Г. К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. М. : БИНОМ, 2011. 512 с.

35. Intracranial pressure dose and outcome in traumatic brain injury / K. N. Sheth, D. M. Stein, B. Aarabi et al. *Neurocrit Care*. 2013. Vol. 18. P. 26–32.

36. Fluid balance monitoring in congestive heart failure patients in hospital: a best practice implementation project / S. H. Yang, P. F. Mu, H. L. Wu, M. Curia. *JBI Database System Rev. Implement Rep*. 2019. Vol. 17, № 10. P. 2202–2211.

37. Principles of quantitative water and electrolyte replacement of losses from osmotic diuresis / M. E. Roumelioti, T. S. Ing, H. Rondon-Berrios et al. *Int. Urol. Nephrol*. 2018. Vol. 50, № 7. P. 1263–1270.

38. Гусейнов Т. С., Гусейнова С. Т. Морфологические изменения структур стенок тонкой кишки при дегидратации и коррекции перфтораном. *Международ. ж. прикл. и фундам. исследований*. 2014. № 7. С. 47–49.

39. Madaan P., Saini L. Acute encephalopathy with brain swelling. *Brain Dev*. 2020. Vol. 42, № 1. P. 98–99.

40. Астафьева Л. И. Эффективность лечения центрального несахарного диабета препаратом вазомирин после удаления опухолей хиазмально–селлярной области. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017. Т. 81, № 4. С. 61–69.

41. Беляев А. В. Роль гипертонического раствора хлорида натрия в устранении гиповолемии и его влияние на водно-электролитный баланс. *Клиническая хирургия*. 2010 . № 1. С. 24–25.

42. Гиперосмолярная терапия при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы / М. Б. Темиргалиев, Т. Б. Тулеутаев, К. М. Нуржан и др. *Медицина (Almaty)*. 2018. № 4 (190). С. 122–127.

43. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы. Руководство для врачей. М. : «МЕД пресс-информ», 2012. С. 338–343.

44. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга : метод. рекомендации / В. И. Черный и др. Донецк, 2003. 49 с.

45. Dietrich W., Erbguth F. Increased intracranial pressure and brain edema. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed*. 2013. Vol. 108 , № 2. P. 157–169.

46. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality / D. D. Decourcey, G. M. Steil, D. Wypij, M. S. Agus. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 14, № 7. P. 694–700.

47. Інтенсивна терапія набрякового синдрому в клініці реаніматології, нейрохірургії та травматології : Метод. рекомендації / Л. В. Усенко та ін. Дніпропетровськ, 2006. 43 с.

48. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury / A. Leal-Cerro, J. M. Flores, M. Rincon et al. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005. Vol. 62. P. 525–532.

49. Leib D. E., Zimmerman C. A., Knight Z. A. Thirst. *Curr. Biol*. 2016. Vol. 26, № 24. P. :R1260–R1265.

50. Джорджи А. Нарушение функции канальцев. Руководство по нефрологии (пер. с англ.) ; ред. : Д. Витворт. М. : Медицина, 2000. С. 262–276.

51. Нейроэндокринология / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : «РидЭлсивер», 2010. 472 с.

52. Chanson P., Salenave S. Diabetes insipidus and pregnancy. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2016. Vol. 77, № 2. P. 135–138.

53. Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock / F. Maciel, M. Mook, H. Zhang et al. *Shock*. 2014. Vol. 1. P. 33–39.

54. Олейник В. А. Несахарный диабет. *Здоров'я України*. 2007. № 10 (1). С. 58–60.

55. Струков А. И., Серов В. В. Патологична анатомія: підручник. Х. : Факт, 2004. 864 с.

56. Журавков Ю. Л., Королева А. А. Гипонатриемия при острой церебральной недостаточности. *Военная медицина*. 2014. № 4 (33). С. 5–6

57. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб., ЭЛБИ, 2000. 688 с.

58. Asadollahi K., Beeching N., Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM*. 2006. Vol. 99, № 12. P. 877–880.

59. Мима М. Горн, Хейтц У. И., Сверинген П. Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс : пер.с англ. СПб.-М. : «Невский Диалект» – «Издательство БИНОМ», 2000. 320 с.

60. The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient / A.M. El-Sharkawy, O. Sahota, R. J. Maughan et al. *Clin. Nutr.* 2014. Vol. 33. P. 6–13.

61. Verbalis J. G., Goldsmith S. R., Greenberg A. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126, № 10 (Suppl. 1). P. 1–42.

62. Hannon M., Thompson C. Neurosurgical Hyponatremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, № 1. P. 291–298.

63. Завгородний В. Л., Налапко Ю. И., Мамчур С. Ю. Алгоритмы интенсивной терапии при заболеваниях и травмах головного мозга / под ред. И.П. Шлапака. Луганск : Янтар, 2002. 252 с.

64. Астафьева Л. И., Кутин М. А., Мазеркина Н. А. Частота гипонатриемии у нейрохирургических больных (сравнение результатов исследования в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с данными литературы) и рекомендации по диагностике и лечению. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2016;80(1): 57–70.

65. Стандартизація в нейрохірургії / за ред. Є. Г. Педаченка. Частина 2. Нейроонкологія. Київ, 2019. 149 с.

66. Arai S., Stotts N., Puntillo K. Thirst in Critically Ill Patients: From Physiology to Sensation / *Am. J. Crit. Care*. 2013. Vol. 22, № 4. P. 328–335.

67. Hyponatremia and antidiuresis syndrome / M. C. Vantyghem, A. S. Balavoine, J. L. Wémeau, C. Douillard. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. Vol. 72, № 6. P. 500–512.

68. Дученко Е. А. Действие фуроксана на водно-солевой обмен при внеклеточной гипергидратации организма *Young Scientist*. 2016. № 6 (33). С. 284–288.

69. Hannon M. J., Thompson C. J. Hyponatremia in Neurosurgical Patients. *Front. Horm. Res.* 2019. Vol. 52. P. 143–160

70. Дзагахова А. В., Катамадзе Н. Н., Пигарова Е. А. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона в практике эндокринолога. *Эндокринная хирургия*. 2020. № 14 (3). С. 4–12.

71. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia / G. Spasovski, R. Vanholder, B. Allolio et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170, № 3. P. G1-47.

72. Швець В. І. Кореляційні зв'язки в системах регуляції водно-сольового обміну і агрегатного стану крові в білих щурів: вплив ангіотензину II. *Клін. та експерим. патол.* 2006. Т. 5, № 2. С. 90–95.

73. Волощук О. М., Копильчук Г. П., Пустовіт Т. О. Вміст аденілових нуклеотидів у мітохондріях печінки за умов ацетамінофен-індукованого гепатиту та аліментарної депривації протеїну. *Біологічні системи*. 2016. Т. 8, вип. 1. С. 1–7.

74. Halushko O. A., Bolyuk M. V. Correction of sodium exchange disorders in intensive care patients: old methods and modern approaches. *Emergency Med.* 2018. Vol. 2. P. 40–47.

75. Intracranial pressure/cerebral perfusion pressure-targeted management of life-threatening intracranial hypertension complicating diabetic ketoacidosis associated cerebral edema: a case report / S. Srinivasan, B. Benneyworth, H. J. Garton et al. *Pediatr Emerg Care.* 2012. Vol. 28, № 7. P. 696–698.

76. Tracheal epithelium cell volume responses to hyperosmolar, isosmolar and hypoosmolar solutions: relation to epithelium-derived relaxing factor (EpDRF) effects / J. S. Fedan, J. A. Thompson, U. B. Ismailoglu, Y. Jing. *Front. Physiol.* 2013. Vol. 4. P. 287.

77. Игнатова М. С., Гроссман П. К. Хроническая почечная недостаточность. М., 2003. 224 с

78. Колесник Н. А. Гомеостаз и особенности клинического течения ренальной формы острой почечной недостаточности. *Нефрология*. 2008. Т. 11, № 4. С. 25–31.

79. Савин И. А., Горячев А. С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. Москва, 2015. 332 с.

80. Курек В. В., Кулагин А. Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. Второе издание. М. : Мед. лит., 2012. 624 с.

81. The water permeability reduction after successive hypo-osmotic shocks in kidney principal cells is apically regulated / L. E. Katkova, G. S. Baturina, A. V. Plyaskin et al. *Cell Physiol. Biochem.* 2014. Vol. 34, № 5. P. 1802–1811.

82. Роль полііонних розчинів в інфузійній терапії (огляд) / Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян, Т. А. Борисенко та ін. *Фармацевт. журн.* 2012. № 4. С. 37–42.
83. Литвицкий П. Ф. Нарушения ионного обмена. *Вопросы современной педиатрии.* 2015. № 14 (3). С. 349–357.
84. Литвицкий П. Ф. Нарушения водного обмена. *Вопросы современной педиатрии.* 2014. № 13 (5). С. 55–70.
85. Maniatis A., Van der Linden P., Hardy J.-F. Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine. Singapor : Wiley-Blackwell, 2011. 608 p.
86. Medby C. Is there a place for crystalloids and colloids in remote damage control resuscitation? *Shock.* 2014. Vol. 41, Suppl. 1. P. 47–50.
87. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень) / М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач та ін. *Вісн. пробл. біол. та мед.* 2009. № 2. С. 8–14.
88. Erythrocyte osmotic resistance recovery after lung volumereduction surgery / T. C. Mineo, F. Sellitri, F. Tacconi et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. Vol. 45, № 5. P. 870–875.
89. Dedov I. I., Mel'nichenko, G A Pigarova E. A. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults *Ожирение и метаболизм.* 2018. Vol. 15, № 2. P. 56–71.
90. Novel mutations associated with nephrogenic diabetes insipidus. A clinical-genetic study / A. G. Castaño, G. P. de Nanclares, L. Madariaga et al. *European Journal of Pediatrics.* 2015. Vol. 174, № 10. P. 1373–1385.
91. Je'quier E., Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Europ. J. of Clinical Nutrition.* 2010. Vol. 64. P. 115–123.
92. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury / U. Maggiore, E. Picetti, E. Antonucci et al. *Crit. Care.* 2009. Vol. 13, № 4. P. R110.

93. Spencer A. G., Greasley P. J. Pharmacologic inhibition of intestinal sodium uptake: a gut centric approach to sodium management. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. Vol. 24, № 5. P. 410–416.

94. Порядин Г. В. Патофизиология: курс лекций: учебное пособие. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2014. 592 с.

95. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0,9 % saline compared to Plasma-Lyte / A. D. Shaw, S. M. Bagshaw, S. L. Goldstein et al. *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255, № 5. P. 821–829.

96. Ошуркова Ю. Л. Дисгидрии: методические рекомендации. Молочное : ИЦВГМХА, 2009. 27 с.

97. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика / А. И. Гоженко, Д. Д. Иванов, О. П. Никитенко, В. М. Сирман. Киев, 2019. 152 с.

98. Підгірний Я., Русин О., Яковлев І. Гостре пошкодження нирок у клініці інтенсивної терапії. *Медицина невідкладних станів.* 2019. № 4. С. 82–87.

99. The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in elderly Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease / S. Fu, L. Luo, P. Ye et al. *J. Clinical Interventions in Aging.* 2013. Vol. 8. P. 409–417.

100. Клиническая фармакология : учебник / под ред. О. Я. Бабака, А. Н. Беловола, И. С. Чекмана. К. : ВСИ "Медицина", 2012. 728 с.

101. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans / K. Swärd, F. Valsson, J. Sellgren et al. *Intensive Care Med.* 2005. Vol. 31, № 1. P. 79–85.

102. Aquaporin water channels in transepithelial fluid transport / L. Tradtrantip, M. Tajima, L. Li et al. *Med. Invest.* 2009. Vol. 56. P. 179–184.

103. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors / K. V. Juul, D. G. Bichet, S. Nielsen, J. P. Norgaard. *AJP: Renal Physiology*. 2014. Vol. 306, № 9. P. F931–F940.

104. To J., Tores J. Can Stabilization and Inhibition of Aquaporins Contribute to Future Development of Biomimetic Membranes? *Membranes*. 2015. Vol. 5. P. 352–368.

105. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients / C. Langrand, H. Bihan, G. Raverot et al. *QJM*. 2012. Vol. 105. № 10. P. 981–995.

106. Verkman A. S. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu. Rev. Med.* 2012. Vol. 63. P. 303–316.

107. Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М. Патолофізіологія нирок : навчальний посібник. Одеса : Фенікс, 2020. 144 с.

108. Kellum J. A., Lamie N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care*. 2013. Vol. 17. № 1. P. 204–208.

109. Лукьянчиков В. С. Несахарный диабет и коморбидные нарушения водно-электролитного обмена. *Медицинский совет*. 2017. № 3. С. 89–94.

110. Лукьянчиков В. С. Синдром полидипсии-полиурии. *Эндокринные комы и кризы*. М. : Академический проект. 2013. Гл. 7. С. 230–247.

111. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2019. Vol. 20, № 3. P. 283–294.

112. Treschan T. A., Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006. Vol. 105. P. 599–612.

113. Зильбернагель С., Деспопулос А. Наглядная физиология. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 408 с.

114. Vasopressin & Oxytocin in Control of the Cardiovascular System: An Updated Review / N. Japundžić-Žigon, M. Lozić, O. Šarenac, D. Murphy *Curr. Neuropharmacol*. 2020. Vol. 18, № 1. P. 14–33.



115. Pittman Q. J. Vasopressin and central control of the cardiovascular system: A 40-year retrospective. *J. Neuroendocrinol.* 2021. Vol. 33, № 11. P. e13011.
116. Протокол діагностики, профілактики і лікування гострого пошкодження нирок (ГПН). *Український журнал нефрології та діалізу.* 2010. № 3. С. 22–36.
117. Similar effects of hypertonic saline and mannitol on the inflammation of the blood-brain barrier microcirculation after brain injury in a mouse model / J. A. Marks, S. Li, W. Gong et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73. P. 51–357.
118. Dopamine increases renal oxygenation: a clinical study in postcardiac surgery patients / B. Redfors, G. Bragadottir, J. Sellgren et al. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. Vol. 54, № 2. P. 183–90.
119. Пшениснов К. Б., Александрович Ю. С. Расстройства баланса натрия и его коррекция у детей с тяжелой сочетанной травмой. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2014. Т. IV, № 2. С. 64–71.
120. Palm C., Wagner A., Gross P. [Hypo- and hypernatremia]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011. Vol. 136, № 1–2. P. 29–33.
121. Критические состояния в клинической практике / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев и др. М. : МИГ «Медицинская книга», 2010. 640 с.
122. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study / A. Roquilly, O. Loutrel, R. Cinotti et al. *Crit. Care.* 2013. Vol. 17, № 2. P. R77.
123. The safety of synthetic colloid in critically ill patients with severe traumatic brain injuries / M. S. Sekhon, V. K. Dhingra, I. S. Sekhon et al. *J. Crit. Care.* 2011. Vol. 26, № 4. P. 357–362.

124. Damme H., Rorive G., Limet R. Reversal of acute renal failure by kidney revascularisation. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. Vol. 11, № 2. P. 134–139.

125. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus / Y. Oiso, G. L. Robertson, J. P. Norgaard, K. V. Juul. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 3958–3967.

126. Методические рекомендации «Центральный несахарный диабет: дифференциальная диагностика и лечение» / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко, Москва, 2010. 36 с.

127. Горальський Л. П., Хомич В. Т., Кононський О. І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир : Полісся, 2011. 288 с.

128. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза. *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 7. С. 20–26.

129. Adan A. Cognitive performance and dehydration. *Am. J. of the Am. College of Nutrition.* 2012. Vol. 31. P. 71–78.

130. Chowdhury A. H., Lobo D. N. Fluids and gastrointestinal function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. Vol. 14. P. 469–476.

131. Попугаев К. А. Интенсивная терапия при осложненном течении послеоперационного периода у взрослых пациентов с опухолями хиазмально-селлярной локализации : автореферат дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. Москва, 2013. 40 с.

132. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. А. Пигарова. *Ожирение и метаболизм.* 2018. № 15 (2). С. 56–71.

133. Фесенко У. А. Інтенсивна терапія тяжкої нейротравми. *Pain, anaesthesia & intensive care.* 2020. № 1 (90). P. 16–21.

134. Нецукровий діабет клінічна настанова, заснована на доказах / І. Д. Садов'як, О. А. Товкай, М. В. Власенко та ін. Київ, 2021. 21 с
135. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance / V. Agrawal, M. Agarwal, S. R. Joshi, A. K. Ghosh. *J. AssocPhysicians India*. 2008. Vol. 56. P. 956–964.
136. Интенсивная терапия / Пол Л. Марино ; пер. с англ. под общ. ред. А. П. Зильбера. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с.
137. Hyperosmolarity attenuates TNF- $\alpha$ -mediated proinflammatory activation of human pulmonary microvascular endothelial cells / A. Banerjee, E. E. Moore, N. J. McLaughlin, L. Lee et al. *Shock*. 2013. Vol. 39, № 4. P. 366–372.
138. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery / R. K. Crowley, O. P. Hamnvik, E. P. O'Sullivan et al. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. P. 516–521.
139. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated with out intracranial pressure monitoring. Clinical article / A. Farahvar, L. M. Gerber, Y. L. Chiu et al. *J. Neurosurg*. 2012. Vol. 117. P. 729–734.
140. Виленский Б. С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. СПб. : ООО «Изд-во Фолиант», 2004. 512 с.
141. Radiological remission and recovery of thirst appreciation after infliximab therapy in adipsic diabetes insipidus secondary to neurosarcoidosis / M. W. O'Reilly, D. J. Sexton, M. C. Denny et al. *QJM*. 2015 Vol. 108, № 8. P. 657–659.
142. Бирюкова Е. В. Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? *Фарматека*. 2014. № 5 (278). С. 40–46.
143. Hunter R. W., Bailey M. A. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2019. Vol. 34, Suppl. 3. P. iii2-iii11.

144. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: Results of a multicenter open-label dose-titration study / H. Arima, Y. Oiso, K. V. Juul, J. P. Norgaard. *Endocr. J.* 2013. Vol. 60. P. 1085–1094.

145. Low-dose vasopressin increases glomerular filtration rate, but impairs renal oxygenation in post-cardiac surgery patients / G. Bragadottir, B. Redfors, A. Nygren et al. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009. Vol. 53, № 8. P. 1052–1059.

146. Маркіна А. Ю. Фармакологічне дослідження естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот як потенційних діуретичних засобів : дис. ... канд. фарм. наук : 14.03.05. Харків, 2019. 194 с.

147. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Осмотично-об'ємний індекс сечі у виявленні та діагностуванні тяжкості центрального нецукрового діабету в нейрохірургічних хворих. *Шпитальна хірургія.* 2021. № 3. С. 106–110.

148. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021. Vol. 11, № 11. P. 58–66.

149. Задорожна Г. О., Хоменко О. М. Методичний посібник для виконання експериментальних робіт із використанням щурів. Дніпро, 2019. 40 с.

150. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. Киев : Вища школа, 1983. 383 с.

151. Сухоруков В. П. Водно-электролитный обмен, нарушения и коррекция: Учебное пособие для врачей и курсантов ФУВ. Киров : Киров. гос.мед. академия, 2006. 143 с.

152. Корячкин В. А. Формулы и расчеты в интенсивной терапии. СПб. : СПбГМУ. 2000. 33 с.

153. Refractometric Urine Specific Gravity Of Free-Living Egyptian Fruit Bats (*Rousettus Aegyptiacus*) / D. Eshar, R. Lapid, M. Weinberg et al. *J. Zoo. Wildl Med.* 2017. Vol. 48, № 3. P. 878–881.

154. Изолированный нейросаркоидоз / Ю. В. Мозолевский, Л. Т. Ахмеджанова, Е. Ю. Сулова, Н. Н. Яхно. *Неврологический журнал.* 2013. № 18 (6). С. 33–39.

155. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review / F. C. Reith, R. Van den Brande, A. Synnot et al. *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42, № 1. P. 3–15.

156. Wang J., Hihara E. Human body surface area: a theoretical approach. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 91, № 4. P. 425–428.

157. Брудная Е. М. Функціональні методи дослідження серцево-судинної системи і зовнішнього дихання. К. : Здоров'я, 1975. С. 95–183.

158. Гнатів В. В. Системний і регіонарний кисневий баланс та периопераційна інтенсивна терапія при ускладнених формах виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (клініко-експериментальне дослідження : дис. ... д-ра мед. наук. Дніпропетровськ, 2006. 240 с.

159. Об интегральной оценке кислородного режима в послеоперационном периоде / Ю. Н. Шанин, А. Л. Костюченко, М. И. Тищенко, И. П. Николаева. *Вестн. АМН СССР.* 1976. № 11. С. 42–47.

160. Остапченко Д. А., Шишкина Е. В., Мороз В. В. Транспорт и потребление кислорода у больных в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология.* 2000. № 2. С. 68–72.

161. Фабрі З. Й., Чернов В. Д. Біохімічні основи фізичної культури і спорту: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів фізичної культури і спорту. Вид. 2-е, доп. і перероб. Ужгород : Ужгородський національний університет; Вид-во СП «ПоліПрінт», 2014. 91 с.

162. Гнатів Ю. В. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості морфологічних порушень тканин головного мозку

щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. *Вісник Вінницького національного медичного університету* 2022. Т. 26, № 3. С. 380–384.

163. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. М. : Медицина, 1972. 198 с.

164. Матвєєнко М. С. Показники транспорту кисню у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби при багатоетапній оперативній корекції при полі травмі *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series «Medicine»*. 2020. № 40 С. 47–55.

165. Корда М. М., Кашуба О. М. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами. Тернопіль : ТНМУ «Укрмедкнига», 2021. 120 с.

166. Лапач С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием EXEL. 2 е изд., перераб. и доп. К. : МОРИОН, 2001. 408 с.

167. Гула В. І., Приходько О. О., Бумейстер В. І. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 2 (78). С. 186–190.

168. Diabetes Insipidus Diagnosis and Management. / N. Di Iorgi, F. Napoli, A. Allegri et al. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012. Vol. 77, № 2. P. 69–84.

169. A multidisciplinary consensus on dehydration: definitions, diagnostic methods and clinical implications / J. Lacey, J. Corbett, L. Forni et al. *Ann. Med.* 2019. Vol. 51, № 3-4. P. 232–251.

170. Логоша А. І., Слісаренко О. В., Масленко Г. О. Міцнісні характеристики травмованих кісток щурів за умов зневоднення організму. *Укр. морфол. альманах*. 2013. Т. 11, № 3. С. 16–18.

171. Water and Electrolyte Salvage in an Animal Model of Dehydration and Malnutrition / S. Islam, M. Abe'ly, N. Alam et al. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004. Vol. 38. P. 27–33.

172. Gastroenteritis Rehydration Of children with Severe Acute Malnutrition (GASTROSAM): A Phase II Randomised Controlled trial: Trial Protocol / P. Olupot-Olupot, F. Aloroker, A. Mpoya et al. *Wellcome Open Res.* 2021. Vol. 6. P. 160.

173. Low Osmolarity Oral Rehydration Salt Solution (LORS) in Management of Dehydration in Children / N. Mohanty, B. R. Thapa, J. Mathai et al. *Indian Pediatr.* 2021. Vol. 58, № 3. P. 266–272.

174. Недашківський С. М., Голубовська О. А., Галушко О. А. Дегідратаційний синдром: класифікація, клініка, інфузійна терапія. *Раціональна фармакотерапія.* 2018. № 1 (46). С. 23–27.

175. Vij V. A. Effect of ‘water induced thermogenesis’ on body weight, body mass index and body composition of overweight subjects. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. Vol. 7. P. 1894–1896.

176. Hyponatraemia and hypernatraemia: Disorders of Water Balance in Neurosurgery / M. Castle-Kirszbaum, M. Kyi, C. Wright et al. *Neurosurg. Rev.* 2021. Vol. 44, № 5. P. 2433–2458.

177. Дергунов А. В., Хмара В. М., Гусев Г. П. Нарушения электролитного обмена в тканях крыс при дегидратации и гипергидратации *Актуальные проблемы транспортной медицины.* 2012. № 2 (28). С. 139–145.

178. Влияние гипернатриевой диеты и диуретиков на элементный статус у крыс / Т. Р. Гришина, О. А. Громова, У. Е. Грустливая, А. Г. Калачева. *Буковинський медичний вісник,* 2012. Т. 16, № 3 (63). С. 2101–2103.

179. Dietary sodium and health: more than just blood pressure / W. B. Farquhar, D. G. Edwards, C. T. Jurkowitz, W. S. Weintraub. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65, № 10. P. 1042–1050.

180. Попова Л. М. Нейрореаниматология. М. : Медицина. 2012. 272 с.

181. Гоженко А. И., Гоженко Е. А. Функциональный почечный резерв в физиологии и патологии почек. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 3 (63), ч. 2. С. 18–25.
182. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. Clinical article / L. M. Gerber, Y. L. Chiu, N. Carney et al. *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 119. P. 1583–1590.
183. Effect of nutritional status on the osmoregulation of green sturgeon (*Acipenser medirostris*) / L. Y. Haller, S. S. Hung, S. Lee et al. *Physiol. Biochem. Zool.* 2015. Vol. 88, № 1. P. 22–42.
184. Гончарук В. В. Вода – всесвітній буфер планети та її імунна система. *Вода – гігієна і екологія*. 2013. Т. 1, № 1. С. 20–24.
185. Нетюхайло Л. Г., Філатова В. Л., Філатова О. В. Водно-сольовий обмін (огляд літератури). *Вісн. пробл. біол. і мед.* 2012. Т. 91, № 1. С. 28–33.
186. Попутников Д. М., Меленчук Е. В., Висмонт Ф. И. Нарушения водно-электролитного обмена (патофизиологические аспекты): учеб. метод. пособие. Минск : БГМУ, 2011. 37 с.
187. Gandi J. Water intake: validity of population assessment and recommendations. *Eur. J. Nutr.* 2015. Vol. 54, № 2. P. 11–16.
188. Hultström M. Neurohormonal interactions on the renal oxygen delivery and consumption in haemorrhagic shock-induced acute kidney injury. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2013. Vol. 209, № 1. P. 11–25.
189. Вікуліна Г. В., Боровков С. Б. Діагностичне значення деяких біохімічних індексів крові та сечі. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2017. № 3. С. 118–121.
190. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 13–18.



191. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом : метод. рекомендации / В.И. Черный и др. Киев, 2006. 57 с.
192. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика. М. : ГЭОТАР Медиа, 2012. 720 с.
193. Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury / С. Capatina, A. Paluzzi, R. Mitchell, N. Karavitaki. *J. Clin. Med.* 2015. Vol. 4. P. 1448–1462.
194. Пигарова Е. А., Михайлова Д. С., Дзеранова Л. К. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. *Лечение и профилактика.* 2014. № 2. С. 68–75.
195. Dedov I. I., Mel'nicenko G. A., Pigarova E. A. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15, № 2. С. 56–71.
196. Slapak M. Acute renal failure in general surgery. *J. R. Soc. Med.* 2006. Vol. 89, Suppl. 29. P. 13–15.
197. Spano S. J., Reagle Z., Evans T. Symptomatic hypotonic hyponatremia presenting at high altitude. *Wilderness Environ. Med.* 2014. Vol. 25. P. 69–74.
198. Гнатів Ю. В. Осмолярний індекс в діагностуванні тяжкості нецукрового діабету. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 11–12.
199. Гнатів Ю. В. Клініко-лабораторна діагностика гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care.* 2020. № 1 (90). P. 66.
200. Доказательная эндокринология (пер. с англ.) / ред. П. Камаго и др. 2-е изд. М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. 632 с.

201. A case of possible neurosarcoidosis presenting as intractable headache and panhypopituitarism / J. K. Hwang, J. H. Cho, S. Y. Park et al. *Case Rep. Endocrinol.* 2013. Vol. 2013. P. 216–236.

202. Колесник М., Дудар І., Шимова А. Клінічний протокол діагностики та лікування гіпонатріємії. *Укр. журн. нефрології та діалізу.* 2015. № 1. С. 41–53.

203. Короткоручко А. А., Полищук Н. Е. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии. Киев : Четверта хвиля, 2004. 526 с.

204. Haddad S. H., Arabi Y. M. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2012. Vol. 20 P. 12.

205. Цимбалюк В. І., Лузан Б. М., Дмитерко І. П. Нейрохірургія. К. : Нова книга. 2020. 360 с.

206. Белкин А. А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью. *Журн. интенсивной терапии.* 2005. № 1. С. 9–13.

207. Effects of hydration and dehydration on blood rheology in sickle cell trait carriers during exercise / J. Tripette, G. Loko, A. Samb et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. Vol. 299. P. 908–914.

208. Diabetes insipidus-like state complicating percutaneous transluminal renal stenting for transplant renal artery stenosis / L. Tian, Y. He, H. Zhang et al. *Ann. Vasc. Surg.* 2014. Vol. 28, № 5. P. 1271–1274.

209. Diabetes Insipidus After Discontinuation of Vasopressin Infusion for Treatment of Shock / H. Ferenchick, N. Cemalovic, N. Ferguson, P. V. Dicipinigaitis. *Crit. Care. Med.* 2019. Vol. 47, № 12. P. e1008–e1013.

210. Giant cell myocarditis with central diabetes insipidus: A case report / S. Yamaguchi, A. Sawamura, M. Nakaguro et al. *J. Cardiol. Cases.* 2019. Vol. 21, № 1. P. 8–11.

211. Павленко А. Ю. Отек мозга: концептуальные подходы к диагностике и лечению. *Медицина неотложных состояний*. 2007. № 2 (9). С. 11–15.
212. Крамарева О. Г. Оптимізація волемічної підтримки у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30. Київ, 2017. 160 с.
213. Guignard J. P., Iacobelli S. Use of diuretics in the neonatal period. *Pediatr. Nephrol.* 2021. Vol. 36, № 9. P. 2687–2695.
214. Association between water intake, chronic kidney disease and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data / J. M. Sontrop, S. N. Dixon, A. X. Garg et al. *Am. J. Nephrol.* 2013. Vol. 37. P. 434–442.
215. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Supplements.* 2012. Vol. 2, № 1. P. 11–38.
216. Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients / M. J. Hannon, F. M. Finucane, M. Sherlock et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 5. P. 1423–1433.
217. Madonna R., De Caterina R. Sodium-hydrogen exchangers (NHE) in human cardiovascular diseases: Interfering strategies and their therapeutic applications. *Vascul. Pharmacol.* 2013. Vol. 59, № 5–6. P. 127–130.
218. Similar effects of hypertonic saline and mannitol on the inflammation of the blood-brain barrier microcirculation after brain injury in a mouse model / J. A. Marks, S. Li, W. Gong et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73, № 2. P. 351–357.
219. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring / A. Farahvar, L. M. Gerber, Y.-L. Chiu. et al. *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 117, № 4. P. 729–734.
220. Goulet E. D. B. Effect of exercise-induced dehydration on timetrial exercise performance: a meta-analysis. *Br. J. of Sports Med.* 2011. Vol. 45. P. 1149–1156.

221. Мазеркина Н. А. Препарат вазомирин в терапии центрального несахарного диабета у детей. *Фарматека*. 2014. № 16 (289). С. 86–90.

222. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management / G. Priya, S. Kalra, A. Dasgupta, E. Grewal. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 1. P. e12498.

223. Lu H. A. Diabetes Insipidus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol. 969. P. 213–225.

224. Peinado Barraso M. C., García García E. Home monitoring of sodium in children with adipsic diabetes insipidus. *An. Pediatr. (Engl. Ed)*. 2020. Vol. 93, № 4. P. 262–264.

225. James M. F. Place of the colloids in fluid resuscitation of the traumatized patient. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2012. Vol. 25, № 2. P. 248–252.

226. Hyperosmolarity-induced dilation and epithelial bioelectric responses of guineapig trachea in vitro: role of kinase signaling / Y. Jing, J. A. Dowdy, M. R. Van Scott, J. S. Fedan. *J. Pharmacol Exp Ther.* 2008. Vol. 326, № 1. P. 186–195.

227. Дедов И. И., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом. *Лечащий врач*. 2010. № 9. С. 108.

228. Гнатів В. В. Спосіб дослідження кисневого балансу. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2003. № 1. С. 22–28.

229. Використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації в умовах інтенсивної терапії кардіохірургічного профілю у пацієнтів з низьким серцевим викидом. Наш досвід / Б. М. Тодуров, І. М. Кузьміч, О. В. Станішевський, Ю. В. Гнатів. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10–11 травня 2012 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 126–129.

230. Гнатів Ю. В. Гіпернатріємія у хірургічних хворих: тактика інтенсивної терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних*

*факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 04-05 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 9–10.

231. Гнатів Ю. В. Особливості діагностики гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 43–44.

232. Гнатів Ю. В. Патофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки та кисневого балансу у хворих на гіперосмолярний синдром. *Priority Directions of Science and Technology Development* : матеріали I Міжнародної наук.-практ. конф., 27–29 вересня 2020 р. Київ, 2020. С. 25–28.

233. Гнатів Ю. В. Патофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки у хворих на гіперосмолярний синдром. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII наук.-практ. конф.. II Галицькі читання, 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 25–27.

234. Гнатів Ю. В. Рання декомпресійна гемікраніектомія при масивному ішемічному інсульті середньої мозкової артерії. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2018. № 1 (82). Р. 79–80.

235. Гнатів Ю. В. Споживання кисню та енергетичний обмін у хворих при нейрохірургічних операціях. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2015. С. 21–23.

236. Пасічник Г. П., Гнатів Ю. В., Станішевський О. В. Критерії відбору хворих для внутрішньовенної тромболітичної терапії при гострому ішемічному інсульті в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10-11 травня 2012 р.. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 105–108.

237. Пасічник Г. П., Гнатів Ю.В. Наш досвід анестезіологічного забезпечення при трансфеноїдальному видаленні пухлин гіпофіза. *Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»*, 19-20 травня 2011 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2011. С. 97–100.

238. Inhibition of thirst when dehydrated rats drink water of saline / M. L. Hoffmann, M. DenBleyker, J. C. Smith et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 290, № 5. P. 47.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

1. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 58–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.11.004>
2. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Осмотично-об'ємний індекс сечі у виявленні та діагностуванні тяжкості центрального нецукрового діабету в нейрохірургічних хворих. *Шпитальна хірургія*. 2021. № 3. С. 106–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.3.12548>
3. Гнатів Ю. В., Корда М. М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості *Вісник медичних і біологічних досліджень* 2021. № 4. С. 13–18. DOI: [10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12754](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12754)
4. Гнатів Ю.В. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості морфологічних порушень тканин головного мозку щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. *Вісник Вінницького національного медичного університету* 2022. Т. 26, № 3. С. 380–384. DOI: [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-06](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-06)
5. Пасічник Г. П., Гнатів Ю. В. Наш досвід анестезіологічного забезпечення при трансфеноїдальному видаленні пухлин гіпофіза. *Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»*, 19-20 травня 2011 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2011. С. 97–100.
6. Пасічник Г. П., Гнатів Ю. В., Станішевський О. В. Критерії відбору хворих для внутрішньовенної тромболітичної терапії при гострому ішемічному інсульті в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10-11 травня 2012 р.. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 105–108.

7. Використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації в умовах інтенсивної терапії кардіохірургічного профілю у пацієнтів з низьким серцевим викидом. Наш досвід / Б. М. Тодуров, І. М. Кузьміч, О. В. Станішевський, Ю. В. Гнатів. *Галицькі анестезіологічні читання*, 10-11 травня 2012 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2012. С. 126–129.

8. Гнатів Ю. В. Споживання кисню та енергетичний обмін у хворих при нейрохірургічних операціях. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали VIII наук.-практ. конф., 01-02 жовтня 2015 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2015. С. 21–23.

9. Гнатів Ю. В. Рання декомпресійна гемікраніектомія при масивному ішемічному інсульті середньої мозкової артерії. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2018. № 1 (82). Р. 79–80.

10. Гнатів Ю. В. Гіпернатріємія у хірургічних хворих: тактика інтенсивної терапії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 04-05 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 9–10.

11. Гнатів Ю. В. Особливості діагностики гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 43–44.

12. Гнатів Ю. В. Клініко-лабораторна діагностика гіперосмолярного синдрому у нейрохірургічних хворих. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2020. № 1 (90). Р. 66.

13. Гнатів Ю. В. Патофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки та кисневого балансу у хворих на гіперосмолярний синдром. *Priority Directions of Science and Technology Development* : матеріали I Міжнародної наук.-практ. конф., 27–29 вересня 2020 р. Київ, 2020. С. 25–28.

14. Гнатів Ю. В. Патофізіологічні особливості порушень центральної гемодинаміки у хворих на гіперосмолярний синдром. *Актуальні питання*



*патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали XII наук.-практ. конф.. II Галицькі читання, 27–29 вересня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 25–27.

15. Гнатів Ю. В. Осмолярний індекс в діагностуванні тяжкості нецукрового діабету. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 11–12.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 19-20 травня 2011 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- II науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі анестезіологічні читання: «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 10-11 травня 2012 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- VIII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 01–02 жовтня 2015 р. – *публікація*;
- IV науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 15–16 лютого 2018 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 04–05 жовтня 2018 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) – *публікація*;
- V науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Тернопіль, 20–21 лютого 2020 р.) – *усна доповідь і публікація*;

- I Міжнародна науково-практична конференція «Priority directions of science and technology development» (м. Київ, 27–29 вересня 2020 р.) – *публікація*;
- XII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». II Галицькі читання (м. Тернопіль. 29–30 жовтня 2020 р.) – *публікація*;
- LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль. 11 червня 2021 р.) – *публікація*.

## ДОДАТОК В.1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому. Сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету, досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант Гнатів Юрій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. Вісник медичних і біологічних досліджень, 2021, № 4: 13-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра анатомії, фізіології і патології Львівського медичного університету.
5. **Термін впровадження** січень – жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів («Порушення водно-електролітного обміну», «Патофізіологія ендокринної системи», «Патофізіологія нирок».

## Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри анатомії, фізіології і патології  
 Львівського медичного університету,  
 доцент

О.І. Рябуха

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи



«12» жовтня 2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому, сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету. досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант кафедри патологічної фізіології Гнатів Юрій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій шурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості Вісник медичних і біологічних досліджень 2021. № 4: 13-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** січень-жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів «Нецукровий діабет».

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри медичної біохімії  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я.Горбачевського  
д.мед.н.

С.Р.Підручна

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Одеського національного медичного  
університету  
д.мед.н., професор

Світлана КОТЮЖИНСЬКА

« 05 жовтня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому. Сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету, досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Воли 1, аспірант Гнатів Юрій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021. № 4: 13-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Термін впровадження** січень – жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів «Порушення водно-електролітного обміну», «Патофізіологія ендокринної системи», «Патофізіологія нирок».
7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патогенезу цукрового та нецукрового діабету.
8. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
9. **Обговорено** на засіданні кафедри «03» ЖОВТНЯ 2022 р., протокол № 3.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри загальної та клінічної  
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького,  
Заслужений діяч науки та техніки України  
д.мед.н., професор

Вастьянов Р.С.

## ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету

імені І.Я.Горбачевського МОЗ України



д.мед.н., проф. А.Г.Шульгай

18 жовтня 2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому, сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету, досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
- Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант кафедри патологічної фізіології Гнатів Юрій Володимирович.
- Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій шурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості Вісник медичних і біологічних досліджень 2021. № 4: 13-18.
- Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
- Термін впровадження:** січень-жовтень 2022 року.
- Форма впровадження:** у навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів «Порушення водно-електролітного обміну», «Патофізіологія ендокринної системи», «Патофізіологія нирок».

## Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я.Горбачевського  
д.мед.н., професор

О.В.Денефіль

## ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я.Горбачевського МОЗ України

д.мед.н., проф. А.Г.Шульгай

14 бересня 2022р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому, сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету. досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант кафедри патологічної фізіології Гнатів Юрій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій шурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості Вісник медичних і біологічних досліджень 2021. № 4: 13-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження** 2021/2022 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів V курсу та інтернів-анестезіологів (тема «Розлади гомеостазу»).

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри анестезіології

та інтенсивної терапії

ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського

д.мед.н., професор

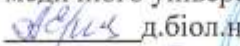
В.В.Гнатів



## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка

Івано-Франківського національного  
медичного університету д.біол.н., проф. Ганна ЄРСТЕНЮК«11» жовтня 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі гіперосмолярної гіпогідратації у тварин, що викликає церебральну кому. Сприятиме розробці моделі центрального нецукрового діабету, досліджень морфологічних змін, що відбуваються при цьому та оптимізації способів лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант Гнатів Юрій Володимирович.
3. **Джерело інформації:** Гнатів Ю.В., Корда М.М. Синдром гіперосмолярної гіпогідратації в експерименті: особливості порушень вітальних функцій щурів при розладах гомеостазу різного ступеня тяжкості. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021. № 4: 13-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження** кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Термін впровадження** січень – жовтень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів «Порушення водно-електролітного обміну», «Патофізіологія ендокринної системи», «Патофізіологія нирок».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патофізіології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор

Любомир ЗАЯЦЬ

## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального

некомерційного підприємства

«Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Р.Д.Левчук

18.08.2022р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження.

Прогнозування виникнення ймовірного ускладнення порушення водно-солевого обміну у хворих, які потребують інтенсивної терапії.

2. Заклад, що розробив, поштова адреса. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46000.3. Прізвище, ім'я, по-батькові автора. Гнатів Юрій Володимирович, аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.4. Джерело інформації. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11): 58-66.5. Назва лікувального закладу: КНП ТКПЛ№2 м. Тернопіль, вул. Р.Купчинського, 14.6. Термін впровадження 04.09.2021-12.08.2022р.7. Загальна кількість спостережень – 22.8. Ефективність впровадження.

Прогнозування виникнення грубих порушень водно-електролітного обміну шляхом прицільного вивчення видільної та концентраційної функції сечі та розрахунку осмотично-обемного індексу сечі сприяло зниженню порушень гомеостазу на 12,3%.

9. Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку.

Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження  
Зав. відділенням анестезіології  
та інтенсивної терапії КНП ТКПЛ№2

Р.Б. Пилипчук

## ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Тернопільський обласний

перинатальний центр «Мати і дитина»

В.В.Овчарук

21.09.2022р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження.

Прогнозування виникнення ймовірного ускладнення порушення водно-сольового обміну у хворих, які потребують інтенсивної терапії.

2. Заклад, що розробив, поштова адреса. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові автора. Гнатів Юрій Володимирович, аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.

4. Джерело інформації. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11): 58-66.

5. Назва лікувального закладу: КНП ТКПЛ№2 м. Тернопіль, вул. Р.Купчинського, 14.

6. Термін впровадження 07.10.2021-09.09.2022р.

7. Загальна кількість спостережень – 18.

8. Ефективність впровадження.

Прогнозування виникнення грубих порушень водно-електролітного обміну шляхом прицільного вивчення видільної та концентраційної функції сечі та розрахунку осмотично-об'ємного індексу сечі сприяло зниженню порушень гомеостазу на 10,8%.

9. Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку.

Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії

М.Ф.Муляр

## ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Тернопільський обласний  
 клінічний онкологічний диспансер» ТОР  
 д.мед.н., проф. Л.В.Шкробот  
 25.10.2022р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження.

Прогнозування виникнення ймовірного ускладнення порушення водно-сольового обміну у хворих, які потребують інтенсивної терапії.

2. Заклад, що розробив, поштова адреса. Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46000

Прізвище, ім'я, по-батькові автора. Гнатів Юрій Володимирович, аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.

3. Джерело інформації. Hnativ Yu. V. Osmotically volumetric urine index in early recognition and evaluation of the central diabetes insipidus correction efficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(11): 58-66.

4. Назва лікувального закладу: КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР м. Тернопіль, вул.Р.Купчинського, 8.

5. Термін впровадження 01.03.2022-18.10.2022р.

6. Загальна кількість спостережень – 17.

7. Ефективність впровадження.

Прогнозування виникнення грубих порушень водно-електролітного обміну шляхом прицільного вивчення видільної та концентраційної функції сечі та розрахунку осмотично-объемного індексу сечі сприяло зниженню порушень гомеостазу на 11,5%.

8. Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку.

Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії



М.М. Кочан