

На правах рукописи

Ахильгова  
Лидия Ильясовна

**МЕЛАТОНИН И СЕРОТОНИН В СТРАТЕГИИ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ  
ЦИРКАДНОГО РИТМА ПРИ  
ПРОВЕДЕНИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Колесников А.Н.

*Экземпляр диссертации  
идентичен со содержанием  
с другими экземплярами, кото-  
рые были представлены в диссертаци-  
онной совете*

*Учредитель диссертационного  
совета Д.И.И.С.У.*

*В.С. Антонова*

Донецк – 2019 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
РАЗДЕЛ 1. Седативная терапия у пациентов, находящихся в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии (аналитический обзор литературы) .....	15
1.1. Циркадные ритмы и седация в отделении интенсивной терапии .....	15
1.2. Седативная терапия у критических больных или «спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации – как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма .....	27
1.3. Серотонин и мелатонин – гормоны эпифиза, обеспечивающие биологический ритм организма .....	38
1.4. Роль серотонина и мелатонина в анестезиологии и реаниматологии .....	41
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы исследования .....	46
2.1. Характеристика клинического материала .....	46
2.2. Методология набора и анализа клинического материала .....	49
2.3. Лабораторные методы исследования .....	53
2.4. Статистические методы анализа полученных результатов.....	53
РАЗДЕЛ 3. Результаты собственных исследований .....	55
3.1. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии по сравнению со здоровыми добровольцами .....	55
3.2. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии в зависимости от режима дозирования препаратов .....	59

3.3. Изучение влияния возраста пациентов на концентрацию гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время, и на изменение дозы вводимых препаратов для седативной терапии .....	64
3.4. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии тиопенталом-натрия у пациентов с политравмой в динамике до 5- и суток .....	70
3.5. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии пропофолом у пациентов с политравмой в динамике до 5- и суток .....	75
3.6. Сравнение концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время на фоне проведения седативной терапии тиопенталом-натрия и пропофолом у пациентов с политравмой в динамике до 5-и суток .....	81
<b>РАЗДЕЛ 4. Фармакологическая коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пациентов с политравмой как составная часть стратегии седативной терапии .....</b>	<b>87</b>
4.1. Использование мелатонина как компонента седативной терапии у пациентов в ночные часы .....	87
4.2. Использование экзогенного серотонина у пациентов с политравмой с целью создания условий для оценки неврологических, витальных показателей и условий для экстубации .....	95
4.2.1. Использование серотонина у пациентов, получавших седативную терапию тиопенталом натрия .....	96
4.2.2. Использование серотонина у пациентов, получавших седативную терапию пропофолом .....	100

РАЗДЕЛ 5. Обсуждение полученных результатов .....	103
ВЫВОДЫ .....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	164

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в комплексе проведения интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, наряду с поддержанием важнейших витальных функций организма, важное место занимает адекватная седация (Заболотских И.Б., Песняк Е.В., 2017). Однако препараты для общей анестезии и седации имеют ряд побочных эффектов (Nseir S. и соавт., 2010). Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации (Barr J. и соавт., 2013). Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности (Reade M.C., Finfer S., 2014). Чрезмерная седация создает риск депрессии дыхания, гипотонии, брадикардии, угнетения моторики ЖКТ, тромбозов глубоких вен, вследствие иммобилизации пациента, а также затрудняет оценку неврологического статуса пациентов (Hoyt J.W., 1999). По данным проведенных исследований, длительная седативная терапия с глубокой утратой сознания ( $BIS < 45$ ), увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4% (Грицук С.Ф. с соавт., 2011), а также увеличивает риск нарушения памяти, удлиняет время пребывания пациента в реанимации (Samuelson K. и соавт., 2006).

При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до

максимальной, рекомендуемых авторами (Lobo F., 2007, Овечкин А.М., 2009). В недавно опубликованных работах приводятся данные о том, что для достижения 3-го уровня седации по шкале Ramsay дозы тиопентала натрия у разных пациентов варьируют от 360 до 430 мкг/кг/ч, дипривана – от 1630 до 1710 мкг/кг/ч, дексмететомидина – от 0,90 до 1,10 мкг/кг/ч (Слепушкин В.Д. с соавт., 2014; Осканова М.Ю., 2016). Не исключено, что разброс доз гипнотиков может быть связан с уровнем секреции эндогенного «гормона темноты» – мелатонина или эндогенного «гормона бодрости» – серотонина (Слепушкин В.Д., 2008; Осканова М.Ю., 2017).

Во время сильного стресса, связанного с критическим состоянием, пациенты особенно уязвимы в нарушении функции клеток в результате изменения циркадного ритма (Gitto E. и соавт., 2004, Holst L.B. и соавт., 2014). Сохранение циркадных ритмов обуславливает выживание, путем временного разделения разнонаправленных процессов, таких как кормление и физическая активность, сон и бодрствование. Регуляция здорового циркадного ритма может и должна стать мишенью для реаниматологии (McKenna и соавт., 2018). Циркадному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности, а мелатонин и серотонин обеспечивают организацию суточного биоритма физиологических функций организма. Пациенты в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет рассинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции, связанной с аномальной секрецией мелатонина (Davidson J.E. и соавт., 2013). Клинические последствия

этого аспекта критического состояния – два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия (Weinhouse G.L. и соавт., 2009). Таким образом, правильная «установка» периферических и центральных часов, должна быть новой целью в интенсивной терапии. Первым шагом является выявление и устранение модифицируемых факторов риска, связанных с нарушением циркадных ритмов у больных в отделении реанимации, и реализация стратегии для предотвращения их нарушения (McKenna и соавт., 2018) в виде искусственного возмещения мелатонина. Таким образом, одним из актуальных направлений исследований является уточнение уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина у пациентов с поли- травмой на фоне используемых препаратов седативной терапии, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель: усовершенствовать стратегию седативной терапии у пациентов с политравмой исходя из функциональной активности эпифиза и циркадных ритмов, и практически применить фармакологическую коррекцию выявленных нарушений.

Задачи:

1. Определить концентрацию мелатонина и серотонина в плазме крови в различное время суток у пациентов с политравмой, в процессе проведения седативной терапии.
2. Провести анализ между концентрацией мелатонина и серотонина плазмы крови, и дозами гипнотических препаратов, используемых для проведения седативной терапии.
3. Оценить возможность оптимизации доз гипнотиков в дневное и ночное время для проведения седативной терапии в зависимости от уровня

секреции эндогенных гормонов эпифиза – мелатонина и серотонина, а также возраста пациентов с политравмой.

4. Проверить возможность использования в схеме седативной терапии в ночное время суток дополнительного введения пациентам экзогенного мелатонина.

5. Оценить возможную роль серотонина адипината для создания условий для оценки неврологических и витальных показателей у пациентов в процессе проведения длительной седативной терапии.

Научная новизна. Впервые получены данные о содержании гормонов эпифиза серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии при проведении длительной седативной терапии, в дневные и ночные часы.

Проведенное исследование показало, что в процессе проведения длительной седативной терапии тиопенталом-натрия и пропофолом концентрация серотонина в плазме крови в динамике снижается к пятым суткам от начала седативной терапии в дневные часы, а концентрация мелатонина в крови, наоборот, повышается в ночное время суток.

Показано, что концентрация серотонина и мелатонина в крови зависит от возраста больного, а именно – после 35 лет концентрация серотонина в плазме крови снижается преимущественно в дневные часы, а концентрация мелатонина в плазме крови снижается преимущественно в ночные часы.

Полученные данные о содержании серотонина и мелатонина в динамике седативной терапии в дневное и ночное время суток объясняли ранее полученные данные о необходимости изменения доз гипнотиков в сторону уменьшения их, как в разное время суток, так и в разные дни от начала

проведения седативной терапии.

Полученные результаты о содержании серотонина и мелатонина в плазме крови и их взаимосвязь с дозами препаратов, используемых для проведения седативной терапии, позволили использовать экзогенный мелатонин как средство для увеличения глубины седации пациентов с политравмой, с параллельным уменьшением дозы вводимых гипнотиков, а серотонин как средство для быстрого пробуждения пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что:

1. На основании проведения анализа взаимосвязи между содержанием серотонина и мелатонина в плазме крови в различное время суток удалось установить граничные значения снижения доз вводимого тиопентала-натрия и пропофола для достижения целевых показателей глубины седации в процессе проведения длительной седативной терапии.

2. С учетом полученных данных о содержании в крови серотонина и мелатонина установлены и обоснованы дозы гипнотиков (тиопентала-натрия и пропофола) для достижения целевого уровня седации у пациентов до 35 и старше 35 лет.

3. Показана возможность использования экзогенного мелатонина с одновременным снижением дозы тиопентала-натрия и пропофола для достижения целевого уровня глубины седации.

4. Доказана возможность использования экзогенного серотонина для быстрого пробуждения пациента и создания условий для оценки неврологических и общих соматических параметров перед экстубацией. Показано, что при использовании в качестве седативного препарата тиопентала-натрия требуется одно- или двукратное введение серотонина адипината, а при

использовании пропофола – достаточно однократного введения 10 мг внутривенно серотонина адипината.

Дизайн исследования: открытое, продольное, проспективное, рандомизированное.

Объект исследования: функциональная активность эпифиза и седативная терапия.

Предмет исследования: изменение доз препаратов для седативной терапии у пациентов с политравмой, в зависимости от циркадной биоритмологичности, возраста пациентов и фармакологической коррекции мелатонина и серотонина.

Методы исследования: клинический, биохимический, инструментальный, статистический, аналитический.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижается. Биоритмологическая активность эпифиза у пациентов с политравмой сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам.

2. Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации (4 уровень по шкале Ramsay, показатель 55-60 BIS-монитора):

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата

необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

3. Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время.

Исключением из выявленной закономерности, являются особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной

терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

4. Применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой приводило к достоверному повышению уровня эндогенного мелатонина к 5-м суткам проводимой терапии. На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,76%, к 5-м суткам до 20,81%, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,39%, что позволяло избежать истощения серотонин-эргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой терапии.

5. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет провести у пациентов находящихся на длительной седации, быстрое пробуждение, для оценки неврологических и общих соматических параметров перед экстубацией в течение 60 минут.

## СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Личный вклад автора. Совместно с научным руководителем, автором была составлена идеология исследования, проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Клинические этапы исследований проводились автором лично. Лабораторная часть исследования проводилась в клинике СОГМА (г. Владикавказ), под руководством д.мед.н., проф. Слепушкина В.Д..

Выбор групп исследования, методы обследования, методы седативной и интенсивной терапии, литературный обзор, анализ материала, выводы и практические рекомендации проводилось автором, под руководством д.мед.н.,

доцента Колесникова А.Н.

Апробация и реализация результатов диссертации. Научные разработки о роли серотонина и мелатонина в биоритмологических аспектах проведения седативной терапии у критических пациентов используются в курсах лекций по анестезиологии и реаниматологии на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»; в курсах лекции по интенсивной терапии на кафедре хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет, кафедре анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Практические разработки настоящего исследования: рациональное использование доз в ночные и дневные часы у пациентов, нуждающихся в проведении длительной седативной терапии, применение экзогенного серотонина и мелатонина с целью управления седацией используются в отделении анестезиологии и реанимации клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА (г. Владикавказ), отделении анестезиологии и реанимации Ингушской Республиканской клинической больницы (г. Назрань), городском отделении интенсивной терапии КУ ЦГКБ №1 (г. Донецк).

Результаты работы представлены на 4 научно-практических форумах в Российской Федерации: Региональной научно-практической конференции «Новое в анестезиологии-реаниматологии и хирургии» (Беслан-Владикавказ, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Безопасность больных в анестезиологии-реаниматологии, высокотехнологические и инновационные методы интенсивной терапии» (Ростов-на-Дону, 2014); XVII

Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015).

Публикации: По материалам работы опубликовано 16 работ, в том числе: 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР и 10 – в материалах международных конференций; часть диссертационной работы нашла отражение в 2-х коллективных монографиях.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», двух разделов собственных исследований, анализа и заключения в виде выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений, приложения на 14 страницах

Работа иллюстрирована 23 таблицами (из них 2 занимают всю страницу), 9 рисунками.

Список использованной литературы изложен на 24 страницах и включает 241 источник, из которых 173 – латиницей, 68 – кириллицей, 135 источников – за 2014-2019 гг.

## РАЗДЕЛ 1

СЕДАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ  
В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, С ПОЗИЦИЙ ХРОНОФИЗИОЛОГИИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Циркадные ритмы и седация в отделении интенсивной терапии  
(ОИТ)

Последние несколько лет стали знаменательными для исследований в области сна и циркадного ритма. Примечательно, что Нобелевская премия 2017 года в области физиологии и медицины был присуждена Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг (Jeffrey Hall, Michael Rosbash, Michael Young) за их открытие генетических механизмов, которые генерируют циркадные ритмы. Последующие открытия касались центральной роли сна и циркадных ритмов, повсеместности молекулярных циркадных часов в организме, и их фундаментальной роли в регуляции клеточных функций. Параллельный рост нейродегенеративных и кардиометаболических расстройств представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Все больше доказательств того, что нарушения сна и циркадного ритма – это не просто последствия болезни, а самостоятельная нозологическая единица, играющая роль в развитии и экспрессии нейродегенеративных и кардиометаболических расстройств. Например, выявлена дополнительная информация о механизмах, лежащих в основе связи между сном и болезнью Альцгеймера [194], согласно которой,

лица с прогрессирующей болезнью Альцгеймера предъявляют жалобы на неадекватный ночной сон и дневную сонливость, что укрепляет концепцию сна, как раннего биомаркера нейродегенерации. Основная идея проводимых исследований состоит в том, что ранние вмешательства по улучшению качества сна, особенно медленного сна, могут ослабить прогрессирование заболевания и будут потенциальной терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера [216, 227]. Проблемы со сном и чрезмерная сонливость также часто встречается и при болезни Паркинсона [127].

В конце 2016 года Американская ассоциация кардиологов опубликовала выводы о связи продолжительности и качества сна с кардиометаболическими нарушениями [214] и повышением риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (факторы риска для инсульта и когнитивных нарушений).

В 2017 году в нескольких публикациях исследовались сон и здоровье во время беременности. Например, в одной из них авторы обнаружили, что короткая продолжительность сна и поздняя середина сна, были связаны с риском развития гестационного диабета [183, 214].

Реаниматология стремится поддерживать гомеостаз у пациентов, перенесших экстремальный – не физиологический стресс, который они уже не в состоянии компенсировать самостоятельно. С этой целью, мы стремимся поддерживать физиологические показатели в пределах параметров, которые мы надеемся, будут способствовать оптимальной функции клеток и вести к выживанию, меняя наши задачи по мере изменения ситуации. Тем не менее, один из основополагающих аспектов жизни не удалось сделать частью концепции интенсивной терапии: речь идет о врожденной ритмичности

биологических функций.

Мы все инстинктивно понимаем суточный характер нашего собственного поведения на протяжении 24-часового периода. Мы признаем, что существует физический и психологический дискомфорт, связанный со сменой часовых поясов или работой в ночную смену, но мы уделяем мало внимания факту влияния этих ритмов на больных, которых мы лечим. Большинство биологических механизмов изменяется в зависимости от циркадного ритма. Сохранение циркадных ритмов обуславливает выживание, путем временного разделения разнонаправленных процессов, таких как кормление и физическая активность, сон и бодрствование. Во время сильного стресса, связанного с критическим состоянием, пациенты особенно уязвимы в нарушении функции клеток в результате изменения циркадного ритма. Интенсивная терапия традиционно отражает «нормализацию» физиологических показателей, несмотря на ограниченную доказательную базу [133, 164], но сохранение физиологии циркадного цикла не является частью рутинной клинической практики. Возможно, что пренебрежение учета влияния циркадного ритма может объяснять отсутствие успеха в большинстве рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Регуляция здорового циркадного ритма может и должна стать мишенью для реаниматологии [93].

Каждая клетка организма имеет собственные циркадные часы. Клеточный циркадный ритм регулируется с помощью молекулярной сети транскрипции, при этом один цикл примерно равен 24 ч [152] и регулируется гетеродинамическим транскрипционным фактором (ARNT-like1 (BMAL1) известным, как CLOCK/BMAL1) [181, 223]. Это напрямую влияет на

большинство биологических процессов, в конечном счете, формируя измеримые показатели, такие как температура тела, активность мозга, сердечно-сосудистые и дыхательные функции, свертывание и иммунитет [91]. Так называемые, центральные часы находятся в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (SCN), периферические часы практически во всех периферических клетках и тканях. Скоординированная интеграция центральных и периферических молекулярных часов гарантирует, что функции клеток в различных тканях происходят в соответствующее время дня. Центральные часы в SCN выполняют ключевую роль в этом, интегрируя входящий сигнал от внешних импульсов, известных как «Zeitgeber – таймер или секундомер», для синхронизации с планетарными изменениями цикла день/ночь. В то время как свет, воспринимаемый глазами, является сигналом для «таймера» – для ежедневного сброса часов (фотонастройка), другие подсказки включают в себя температуру, кормление, физическую деятельность и социальное взаимодействие. В свою очередь, SCN поддерживает синхронность периферических часов посредством гуморальных и нервных стимулов [236].

Организация ритмов в процессе эволюции функций является одним из ведущих механизмов приспособления органической природы к неорганической среде. Наибольшее распространение получило деление биоритмов в зависимости от их периода (частоты). Крупнейший специалист в области хронобиологии Халберг [136], еще в 1969 году разделил ритмические процессы, происходящие в организме человека, на три основные группы:

- 1) ритмы высокой частоты с периодом до 0,5 ч;
- 2) ритмы средней частоты с периодом 0,5 ч – 6 дней, куда входят

ультрарадианный ритм (период 0,5 – 20 ч), циркадный (период 20-28 ч), инфрадный (период 28 ч – 6 дней);

3) ритмы низкой частоты, включающие цирко-септанный (недельный) ритм, цирко-вигинтанный (20 дневный); цирко-тригинтанный ритм (лунный) с периодом около 30 дней и циркадный (годовой) ритм.

Внимание исследователей – биологов и клиницистов привлекают в большей мере циркадные (суточные) ритмы, хотя приводятся отдельные клинические случаи изучения сезонных, месячных, недельных ритмов, в частности при анализе возникновения инсультов [64].

Циркадному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности, а мелатонин и серотонин обеспечивают организацию суточного биоритма физиологических функций организма. В отдельных клинических исследованиях показано, что у пациентов в отделениях интенсивной терапии извращается циркадианный ритм артериального давления, измеренный инвазивным способом: ночью артериальное давление повышается, а днем – снижается, тогда, как у здоровых лиц наблюдается обратная закономерность [192].

Искажение циркадианных ритмов ассоциируется с нарушениями кислородно-энергетического обмена и увеличением числа развития интраоперационных сердечно-сосудистых и респираторных осложнений [47, 48]. Изменение режима освещенности у подопытных крыс приводит к снижению запоминания места нахождения открытой платформы, а назначение им мелатонина в виде препарата «Мелаксен» улучшает показатели запоминания [5].

Длительное – более трех суток – пребывание больных в отделении

реанимации сопровождается у пациентов нарушением ритма «день-ночь» за счет искусственного освещения, постоянного шумового раздражителя [56]. Также использование светодиодных осветителей в отделениях реанимации снижает уровень секреции мелатонина [14], что может являться одной из важных причин нарушений сна в ночное время у больных, находящихся в отделении реанимации [56, 170]. Авторы постулируют, что искусственное возмещение мелатонина может способствовать улучшению нарушений сна и, возможно, внесет вклад в уменьшение вторичных нарушений мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Также показано, что частота возникновения ишемического инсульта приходится на ранние утренние часы, а гипертензивных кризов и геморрагического инсульта – на ночные часы, что может быть связано с нарушением ритма синтеза серотонина и мелатонина [39].

Внезапные изменения окружающей среды приводят к изменению клеточных ритмов, которые временно не соответствуют требованиям, предъявляемым к окружающей среде (внешняя десинхронизация). Этот фазовый сдвиг воспринимается как смена часовых поясов, и занимает около 1 дня для адаптации [203]. Циркадные нарушения ритма могут быть генетически – обусловленными или приобретенными, и их влияние простирается далеко за пределами симптомов «смены часовых поясов» (табл. 1.1). Хронические нарушения циркадного ритма связаны с развитием нарушения обмена веществ, ожирения, диабета, сердечнососудистых заболеваний и рака [155, 217, 218, 240].

Пациенты же в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет рассинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на

периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции, связанной с аномальной секрецией мелатонина [143]. Клинические последствия этого аспекта критического состояния – два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия [73, 79, 190].

Таблица 1.1

Последствия десинхронизации циркадных ритмов  
у больных в критическом состоянии

Десинхронизация циркадных ритмов	Клинические проявления
Инверсия цикла «сон-бодрствование»	Потеря сна [96] Делирий [215] Плохая реабилитация [237]
Отсутствие перерыва в кормлении в ночное время	Нарушение толерантности к глюкозе [161] Дислипидемия [86] Метаболические нарушения [91]
Инвазивные вмешательства в ночное время	Ухудшение заживления ран [104]

Нарушенный сон – это не только проявление циркадной дистимии, а и дальнейший беспорядок в периферических часах [148], который создает «порочный круг» для срыва адаптации. Из многих последствий нарушения сна, нарушения в иммунной системе имеют наиболее очевидные последствия для восстановления пациентов в ОИТ [121]. Кроме этого, стало очевидным, что делирий, является независимым фактором повышения уровня летальности у пациентов в отделении интенсивной терапии [107, 197] и является одним из клинических проявлений нарушения циркадного ритма. По данным Dessap А.М. и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации

связано со снижением пиковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонина) в моче [102].

Таким образом, циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествует делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [116]. Многие эффекты расстройств циркадного ритма, возможно, не являются клинически выраженными, но помимо явных симптомов нарушения формулы сна, мы видим различные последствия в развитии когнитивных нарушений. Например, митохондриальное окислительное фосфорилирование напрямую зависит от циркадных ритмов [90, 166], нарушение которых может привести к нарушению клеточной энергетики нейроцитов, в частности. У пациентов с сепсисом, у которых клеточная биоэнергетика уже нарушена [77], такой гипнотик, как, например, пропофол, подавляет митохондриальное дыхание [206].

Таким образом, правильная «установка» периферических и центральных часов, должна быть новой целью в интенсивной терапии. Первым шагом является выявление и устранение модифицируемых факторов риска, связанных с нарушением циркадных ритмов у больных в отделении реанимации (табл. 1.2), и реализации стратегий для предотвращения их нарушения [93].

В отделении реанимации, обычный график настройки «Zeitgebers» нарушается. Во внешнем мире, различия между светом и тьмой колеблется от 0,0001 ЛК в безлунную ночь, 0,25 ЛК в полнолуние, 1000 ЛК в самый пасмурный день и 130000 ЛК в яркий солнечный свет.

В ночное время, искусственный свет окружает пациентов. Это – свет из комнат и коридоров, блики от мониторов и фонариков для оценки реакции зрачка [69]. В течение дня в помещении освещенность редко достигает

освещенности как во внешней среде, даже в пасмурный день (имеются в виду лампы дневного света – 158 ЛК) [69].

Таблица 1.2

Хронобиологические подходы к сохранению циркадных ритмов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по McKenna et al. 2018 [93]

Zeitgeber (таймер, секундомер)	Идеальные условия в ОРИТ
Освещение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Свет в дневные часы (&gt; 1000 ЛК);</li> <li>• Минимизация освещения в ночное время (&lt; 1 ЛК);</li> <li>• Маски для глаз в ночное время.</li> </ul>
Кормление	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Периодическое кормление в дневное время выравнивается к привычному времени приема пищи (обязательно анамнез);</li> <li>• Избегать непрерывного и ночного кормления.</li> </ul>
Температура	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Окружающая среда теплее днем и холоднее ночью.</li> </ul>
Реабилитация (упражнения)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В одно и то же время каждый день;</li> <li>• Учитывать хронотип пациента при планировании расписания.</li> </ul>
Шум	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снизить уровень шума в ночное время;</li> <li>• Использовать «беруши» ночью.</li> </ul>
Медицинские и медсестринские вмешательства	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Минимизировать ночью любые вмешательства;</li> <li>• Для некурящих пациентов под седацией, позволять спать по их естественному расписанию.</li> </ul>
Успокоительные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Минимизировать использование постоянной седации;</li> <li>• Рассмотреть мелатонин (до 5 мг) в 09.00 ч. с целью помощи в циркадной «консервации сна»;</li> <li>• При возможности, лекарственную седацию следует проводить минимально, изменяя циркадные ритмы.</li> </ul>

Чрезмерная же освещенность в ночное время подавляет высвобождение мелатонина, ключевой молекулы организации циркадной ритмичности [158], с развитием десинхронизации на клеточном уровне [158]. Использование цикла день/ночь, например, в неонатальном отделении интенсивной терапии,

приводит к ускоренному увеличению массы тела и сокращает период восстановления у недоношенных детей [72]. Таким образом, в ОРИТ должны стремиться подражать нормальной дневной освещенности с большими окнами, достаточном искусственном освещении и использовать голубой свет [138].

В недавнем обзоре, обобщены данные ряда рандомизированных контролируемых исследований, согласно которым, утренняя яркая световая терапия уменьшает процент развития делирия и улучшает сон у пациентов, находящихся в критическом состоянии [184]. В тоже время, выявлено, что световая терапия, проводимая у пациентов «под седацией» не снижает частоту делирия [112]. Использование света и мониторов, которые излучают красный, а не синий свет в ночное время может ингибировать секрецию мелатонина [230].

Чрезмерный ночной шум также приводит к депривации сна [238]. Уменьшение шума может быть достигнуто путем модификации поведения персонала и использования беруш у пациентов [219]. У пациентов в критическом состоянии, другие раздражители, такие как, автоматическое неинвазивное измерение артериального давления, физикальное обследование, повороты и обмывание, по возможности, должны быть согласованы с периодами сна и бодрствования, максимально поддерживая индивидуальный хроноритм [224].

Потребление пищи является, пожалуй, самым мощным «Zeitgeber» для периферических часов. Большинство млекопитающих не едят на ночь и ночью, и вступают в период естественного голодания, во время которого они переходят на использование преимущественно глюкозы как источника топлива для кетоновых тел [161]. Ограничение времени кормления – вмешательство, которое оказывает огромное влияние на регуляцию циркадного ритма и может

стать мощным инструментом в профилактике метаболических расстройств [228, 229]. Кроме того выявлено, что кроме метаболических нарушений, проявлением двунаправленных циркадных отношений, является нарушение микробиоценоза кишечника [204], при несовпадении его ритма с циркадным ритмом хозяина, что приводит к развитию и прогрессированию кишечных инфекций. Недавним и красноречивым заключением является то, что обеспечение непрерывного поступления протеина или добавление аминокислоты ограничивает синтез белка в скелетных мышцах, в то время как прерывистое кормление способствует анаболизму, из чего делается заключение о том, что: «непрерывное кормление в зонд не физиологично и скорее вредно, и должно быть запрещено» [168].

Потеря дневной физической активности может быть абсолютной у пациентов в тяжелых критических состояниях, как результат плановой седации, паралича, мышечной слабости, полинейропатии или миопатии. Поза у пациентов в ОИТ, как правило, лежа, а не вертикально, в течение большей части дня. Существует хронобиологический аргумент для включения в интенсивную терапию ранней мобилизации пациента, даже пассивно, за счет физиотерапевтических процедур, но во время, релевантное для данного пациента. Некоторые исследователи предположили, что ранняя мобилизация может быть предложена в качестве важнейшего компонента любой стратегии по снижению делирия в критическом состоянии [142].

Наиболее перспективным является изучение индивидуального хронотипа (путем сбора анамнеза у родственников) с точки зрения выведения пациентов из комы, путем достижения в сознании пациентов момента «подъема» – как фактора выхода из комы.

Объем литературы, посвященной анализу последствий нарушения циркадных ритмов у пациентов в критическом состоянии и их коррекции невелико. Перспективным является контроль циркадных ритмов с помощью биомаркеров, в частности мелатонина в сыворотке крови [100], кортизола [191], мочевых метаболитов мелатонина [74] и контроль за температурой тела и темпом диуреза [182].

Таким образом, найти оптимальный инструмент для мониторинга больных в критическом состоянии, остается одним из ключевых для научно-технического прогресса в этой области.

Фармакодинамика и фармакокинетика показывают, что циркадные колебания являются предсказуемыми [102]. Оптимизация времени приема препаратов с узким терапевтическим индексом и значительным суточным колебаниям, таких как антибиотики, стероиды и антикоагулянты, может привести к значительному клиническому эффекту и минимизации токсичности [132].

Наша защита от травм и сопровождающие стресс-реакции также зависят от времени суток. Недавно сообщалось о том, что элективные операции на сердце, проведенные во второй половине дня были связаны с улучшением результатов лечения пациентов, авторы, связывают этот факт с изменением колебательной экспрессии генов ядерных рецепторов Rev-Erbalpha [103]. Время суток, также является фактором, который был вовлечен в эффективность заживления ран у больных с ожогами. Если основное лечение и помощь оказывались в течение светового дня, то положительные результаты проявлялись на 60% быстрее, чем у тех пациентов, которые были оперированы в ночное время, что может быть объяснено временным паттерном активности

фибробластов [89].

Таким образом, резюмируя данные проведенного литературного обзора, становится ясно, что возможность влияния на циркадные ритмы человека (вернее, подражание им) характеризует потенциальные возможности для персонализации интенсивной терапии. Актуальным является разработка методик седации в ОИТ, оптимизация времени проведения медицинских манипуляций.

1.2. Седативная терапия у критических больных или «спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации – как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма

Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации [95]. В настоящее время в комплексе проведения интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, наряду с поддержанием важнейших витальных функций организма, важное место занимает адекватная седация [21]. По определению Всемирной Федерации анестезиологов (1999) – седация – это комплекс медикаментозных и не медикаментозных средств, предназначенный обеспечить физический и психический комфорт пациента и облегчить технику ухода в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Цели проведения седации в отделениях реанимации и ИТ [46]:

- Улучшить комфорт и безопасность пациента, и его окружения;
- Обеспечить реализацию диагностических и лечебных действий в оптимальных комфортных и безопасных для пациента условиях;

- Улучшить состояние пациента и устранить последствия, связанные с определенной патологией.

На фоне адекватной анальгезии, седативные препараты, обычно вводимые путем непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивают комфорт и позволяют проводить процедуры, являясь бесценным средством во время пребывания в реанимации. Однако они имеют ряд побочных эффектов [147, 200]. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности [198]. В последнее время, например, выявлено, что введение седативных средств у тяжело больных пациентов ухудшает качество сна и само по себе ведет к развитию делирия, что связывают с нарушениями циркадного ритма [120, 188]. Делирий относится к наиболее часто встречающимся осложнениям у пациентов ОРИТ [146], и, как известно, связан с ухудшением исходов интенсивной терапии [21, 95, 225], более высокой смертностью [209], более длительным пребыванием на ИВЛ [102] и длительным временем пребывания в ОРИТ и стационаре [101].

Бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений [162]. Такой вывод связан с тем, что бензодиазепины вызывают фазовый сдвиг «циркадных часов», в зависимости от времени суток, в которое их вводят [163], и, таким образом, эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе пациента.

Практически каждому пациенту, который нуждается в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, показана управляемая

седативная терапия, поскольку для отделения ОРИТ в целом характерно негативное воздействие окружающей среды на пациентов [21, 46, 195]. Специально проведенные исследования показали, что психо-эмоциональные реакции больных в ОРИТ могут оказать существенное влияние не только на скорость выздоровления, но и на конечный исход заболевания [83]. Выраженность психо-эмоциональных реакций у критических больных колеблется от чувства легкой тревоги до настоящих психозов и делирия, частота которых варьирует от 7% до 57% [46, 153].

Адекватная седация должна уменьшать выраженность стрессорных реакций и дискомфорта, обеспечивать защиту пациента во время инвазивных диагностических и лечебных мероприятий и, в конечном итоге – улучшать прогноз заболевания [42].

Недостаточная седация увеличивает риск самопроизвольной экстубации, удаления катетеров, дренажей и подвергают непосредственной опасности пациента и персонал отделения вследствие агрессивного поведения больного [95]. С другой стороны, чрезмерная седация создает риск депрессии дыхания, гипотонии, брадикардии, угнетения моторики ЖКТ, тромбозов глубоких вен, вследствие иммобилизации пациента, а также затрудняет оценку неврологического статуса пациентов [139].

Различают несколько уровней глубины седации [157]:

- Минимальная седация (анксиолизис) – состояние, при котором пациент бодрствует, сотрудничает с врачом, хотя интеллектуальные функции и координация могут быть затруднены;
- Умеренная седация – медикаментозная депрессия сознания, при которой пациенты реагируют на словесную или легкую тактильную

стимуляцию, могут сотрудничать с медперсоналом. Спонтанное дыхание адекватно, гемодинамика не страдает;

- Глубокая седация – медикаментозная депрессия сознания в виде сна, при которой пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют на повторную или болезненную стимуляцию. Возможны нарушения проходимости дыхательных путей из-за западения языка. Гемодинамика при этом не страдает.

Для более точной количественной оценки уровня седации были разработаны различные шкалы, из которых наиболее часто используются в отделениях реанимации и интенсивной терапии – шкала оценки степени седации Ramsay и Ричмондская шкала возбуждения-седации (RASS), шкала седации-возбуждения (SAS) [46, 147, 235]. Однако, все же упомянутые шкалы несут элемент определенной субъективности.

В последние годы субъективные методы оценки седации все менее удовлетворяют специалистов по интенсивной терапии, в связи с чем, разрабатываются объективные методы оценки седативной терапии.

Одним из таких методов объективной оценки глубины угнетения сознания является методика BIS-спектрального анализа [24, 32, 167]. BIS-индекс, рассчитываемый монитором по специальной программе, является по сути дела экспертной оценкой фиксируемой ЭЭГ и является эмпирически полученным показателем на основе обработки энцефалограммы (альфа- и бета-волны) как в спектральном, так и в биспектральном режимах на основании оценки сложного алгоритма и сравнения полученных результатов с хранящейся в мониторе базе [25]. Метод был предложен американской фирмой Aspect Medical Systems в начале 90-х годов прошлого столетия [213] и быстро приобрел популярность. BIS – индекс в числовом виде от 0 до 100 линейно

отражает степень седации центральной нервной системы независимо от того, каким образом она индуцирована – естественным сном или медикаментозно, и во втором случае отражает функциональное состояние центральной нервной системы, но не концентрацию препарата в крови [37].

Специальные исследования показали, что уровню 3 седации по шкале Ramsay соответствуют показатели BIS-монитора на уровне 50-55, а уровню 4 седации – показатели BIS-монитора на уровне 45-50 [40, 44].

Большая группа исследователей считает, что биспектральный индекс является лучшей объективной информацией о степени седации пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [208, 212], в том числе и при проведении искусственной вентиляции легких [149]. Мониторинг биспектрального индекса позволяет определить периоды ишемии мозга, количественно определить уровень седации и прогнозировать исход у больных с острым повреждением головного мозга [128, 130]. Отчетливая корреляционная зависимость между глубиной седации по биспектральному анализу отмечена при использовании в послеоперационном периоде в отделениях интенсивной терапии в качестве седативных средств тиопентала натрия, пропофола, диазепамы, мидазолама [30, 43, 44, 212], а также десфлурана [109]. Повышение информативности BIS-индекса у критических больных в отделениях интенсивной терапии возрастает при дополнительном использовании слуховых вызванных потенциалов [75]. В интенсивной терапии значения BIS-анализа выше 70 говорит о недостаточной седации. Оптимальным уровнем показаний BIS-мониторинга считается 50 [40, 41, 44]. BIS-мониторинг позволяет с одинаковой чувствительностью и специфичностью дифференцировать глубокую и легкую седацию [10, 40, 44, 81, 98, 108, 159], а

также коррелирует с глубиной мозговой комы [27, 40, 44], с клинической картиной, ЭЭГ и данными компьютерной томографии [9, 10, 98, 111]. BIS-мониторинг считается технологией, облегчающей проведение седации и уход за пациентами в отделении интенсивной терапии [70, 82], позволяет снизить количество седативных препаратов [37] тем более, что применение более 3-х суточной миоплегии и седации при проведении ИВЛ относится к факторам риска у критических больных [15]. BIS-мониторинг рекомендуется использовать в качестве дополнения к субъективной оценке седации у взрослых пациентов в ОРИТ согласно клиническим рекомендациям ФАР [200].

С целью седации больных в отделениях реанимации используются следующие группы препаратов [13, 21, 46]:

- бензодиазепины (диазепам, мидазолам, лоразепам);
- пропофол;
- агонисты альфа2-адренорецепторов (дексмедетомидин);
- ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран).

При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы перечисленных гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами [160, 169]. Например, в работе А.М. Овечкина [42] рекомендуемые дозы мидазолама в случае постоянной инфузии с целью седации пациентов колеблются от 0,04 до 0,200 мкг/кг/час, дозы пропофола – от 5 до 80 мкг/кг/мин. Для достижения седации в пределах 2-3 уровня по шкале Ramsy скорость инфузии пропофола может колебаться от 0,40 до 1,02 мг/кг/час [234]. С чем может быть связано данное обстоятельство?

В недавно проведенном исследовании, выполненном с позиций хронофизиологии [43], было показано, что при выполнении экстренных оперативных вмешательств в ночное время суток требуется гораздо меньше гипнотических препаратов (кетамин, пропофол), чем при аналогичных операциях, выполняемых в дневное время суток. Кетамин и пентобарбитал снижают уровень мелатонина у крыс в послеоперационном периоде [151]. Мы обратили также внимание, что некоторые эндогенные амины могут обладать снотворным эффектом. В частности, это относится к мелатонину. На этот счет имеются лишь отдельные исследования. Например, мелатонин угнетает снотворный эффект фенобарбитала в экспериментах на крысах и мышах [38]. В исследовании В.М. Женило с соавт. [1] показано, что мелатонин (препарат «Мелаксен») в дозе 3 мг может использоваться в качестве средства для премедикации, так как он обладает отчетливым седативным и анксиолитическим эффектом. Также имеются данные о возможности использования мелатонина в качестве гипнотика в периоперационном периоде [122].

По данным Dessap A.M. и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации связано со снижением пиковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонин) в моче [106]. Циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествуют делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [116]. Наиболее часто десинхронизация ритмической секреции мелатонина выявляется у пациентов на ИВЛ, при проведении плановой седации [74].

Гормон мелатонин, по-видимому, имеет значение, как для внешней, так и для внутренней синхронизации. Его секреция из шишковидной железы

ингибируется ярким светом, следовательно, уровни циркулирующего мелатонина являются очень низкими в течение дня [76]. Ранее считалось, что мелатонин регулирует цикл сна и бодрствования, но его секреция увеличивается при снижении освещения, поэтому, более точно, мелатонин может считаться «гормоном темноты».

Секреция мелатонина извращается у пациентов с сепсисом при проведении им седативной терапии [142], а эндотоксиновый шок приводит к десинхронозу биологических часов организма [185]. При сепсисе снижается секреция мелатонина, определяемая по уровню экскреции с мочой 6-сульфатмелатонина (6-СМ). Уровень экскреции 6-СМ отрицательно коррелировал со шкалой SOFA и имел положительную корреляцию с уровнем прокальцитонина, на основании чего авторы сделали вывод, что определение мелатонина может быть маркером тяжести течения сепсиса [88].

Показано, что снижение секреции мелатонина могут быть причиной расстройств сна, послеоперационного делирия и послеоперационных когнитивных дисфункций [45].

По данным Walker С.К. и Gales М.А., 2017 [233] – одна из самых известных функций мелатонина – это предотвращение делирия у пациентов в критическом состоянии [196]. Учитывая, что последние рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что мелатонин может предотвратить делирий [105, 173, 221], профилактическое применение агонистов мелатонина может сократить продолжительность пребывания в реанимации и улучшить исходы у тяжелобольных пациентов.

Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [95, 126] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки

препаратов для седации в ОИТ [112, 114] и постоянного поддержания поверхностного уровня седации [186, 211]. Предложено несколько стратегий, чтобы избежать более глубокого, чем необходимо уровня седации [207], стремясь к целям ведения пациентов в ОРИТ, постулируемых Vincent J.L., 2005 – 2016 гг.: «Спокойный, Сознательный и Сотрудничающий» [97, 99, 237].

Однако большая часть персонала реанимационных отделений по-прежнему склонны считать это невозможным [220] из-за опасности самостоятельного удаления инвазивных устройств [122], боязни увеличения стресса/дискомфорта у пациентов, и увеличения рабочей нагрузки на медицинский персонал. Несмотря на широкое использование проверенных оценочных систем для оценки седации (например, RASS) [226], значительная доля пациентов в ОРИТ, находится под действием «глубокой» седации [115].

При непрерывной внутривенной инфузии можно прогнозировать продолжительность действия препарата с помощью фармакокинетических расчетов. Этот подход, безопасен для пациентов с коротким пребыванием в ОИТ, и может быть бесполезен или опасен у пациентов на ИВЛ более 3 дней, в связи с кумуляцией эффекта и чрезмерной седацией [110].

Ежедневное пробуждение для оценки, например, неврологических дефицитов, функции внешнего дыхания и т.д., также может приводить к нефизиологическим неврологическим колебаниям, что становится причиной делирия [129], сформированием послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) [141].

В отделении реанимации анальгетики [202] и седативные препараты [80] редко вводят энтерально из-за медленного наступления эффекта и непредсказуемой фармакокинетики, даже тогда, когда кишечное всасывание

адекватно [193].

Мелатонин, также известный как N-ацетил-5-метокситриптамиин, является мощным эндогенным антиоксидантом. Действует как прямой безкислородный радикал и косвенный антиоксидант, таким образом, уменьшая вредное влияние и токсичность окислительного стресса [131, 172, 201, 241]. Мелатонин в виде фармакологического агента, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным, анальгезирующим и иммуномодулирующим свойствами, как правило, применяется с целью физиологической индукции сна [78, 84, 179]. В последнее время все больше доказательств того, что мелатонин может быть использован даже у педиатрических пациентов с респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией и эпилепсией, окислительным стрессом при сепсисе и асфиксии [87, 132, 187]. Мелатонин, также известен как нейропротектор, применяемый при нейродегенеративных нарушениях в неонатальном периоде [205, 231].

С точки зрения профилактики и лечения ПОКР, интересно исследование Yon J. и соавт., 2006, о том, что мелатонин снижает тяжесть и выраженность анестезия-индуцированной апоптотической нейродегенерации [239]. Мелатонин уменьшает поражение мозга, индуцированное системным воздействием липополисахарида [171]. Другие исследования также доказали благотворное влияние мелатонина на рост плода в ответ на любые ишемически-реперфузионные нарушения в плаценте во время беременности [174, 176], а также предотвращение нарушений в закладке «нейрональной трубки» у матерей с сахарным диабетом [178]. С учетом различных плейотропных нейропротективных свойств мелатонина, а именно: антиапоптотического, противовоспалительного, мощного антиоксиданта, предположено, что лечение

мелатонином предотвращает активацию астроглиоза и воспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$  и ЦОГ-2 [140, 222]. Мелатонин, играет важную роль в митохондриальном гомеостазе и подавляет апоптоз и нейродегенерацию [177].

С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается, препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [175]. В организме человека мелатонин вырабатывается шишковидной железой (эпифизом), начиная с 21.00 до 23.00 ч, достигая максимума между 01.00 и 03.00 ч, достигая своего минимума между 07.00 и 09.00 ч (практически зеркальное отражение выделения кортизола). Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [144]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [137].

Другой эндогенный гормон – серотонин – является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта [57], что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако, систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

Перечисленные отдельные литературные источники побудили нас обратить внимание на возможную роль мелатонина и серотонина в возможном синергическом или антагонистическом действии гипнотических препаратов, используемых для седации у больных, находящихся в критическом состоянии. Убедительные данные об отношении гормонов эпифиза к регуляции биоритмологических процессов в организме получено и в последние годы.

### 1.3. Серотонин и мелатонин – гормоны эпифиза, обеспечивающие биологический ритм организма

Эпифиз (пинеальная или шишковидная железа) продуцирует гормоны серотонин и мелатонин.

Серотонин – продукт окисления аминокислоты триптофана [8, 66]. Серотонин оказывает стимулирующее влияние на органы с гладкой мускулатурой, в результате повышается артериальное давление, усиливается перистальтика кишечника, уменьшается выделение мочи за счет спазма почечных артериол. Серотонин обладает иммунофизиологическими эффектами, выступая в качестве нейромедиатора к вовлечению макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в широкий спектр эндокринных взаимодействий [55].

Снижение уровня серотонина в сыворотке крови наблюдается у пациентов с выраженными клиническими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств [61], при хронических воспалительных заболеваниях [14]. Снижение серотонина и дофамина повышает проницаемость сосудистой стенки, и это, вероятно, способствует механизму развития нейrogenного воспаления [4]. Повышение секреции серотонина приводит к развитию так называемого серотонинового синдрома (резкое повышение нейромышечного тонуса), в лечении которого помогает введение пропофола с рокуронием [199]. Серотонин вызывает возбуждение высших отделов центральной нервной системы [62].

Уровень серотонина в крови отмечается высоким в 4.00 и в 8.00 утра, низким – в 16.00 и в 20.00 вечера. Наибольшая концентрация серотонина приходится на 8.00 утра, наименьшая – на 16.00 вечера [189].

Мелатонин – образуется из серотонина при участии фермента гидрокииндол-О-метилтрансферазы [66].

Мелатонин относится к многофункциональным гормоном. Его физиологические эффекты изучены в большей степени, чем серотонина. Повышение концентрации мелатонина в крови и цереброспинальной жидкости с наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон, а также незначительно угнетает функцию половых желез, что отражается в задержке пролиферации опухолевых клеток молочной и предстательной желез [33, 68]. Снижение секреции мелатонина в ночное время нарушает структуру сна у пациентов с психосоматической инсомнией [61]. Мелатонин способен связывать свободные радикалы (гидроксил, свободный кислород, пероксинитрит) и стимулировать активность антиоксидантной системы (ферменты супероксид дисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), ингибирует процессы перекисного окисления липидов (снижается содержание диеновых конъюгатов, кетодиенов и триенов), то есть обладает выраженным антиоксидантным действием [12, 18, 19]. За счет наличия антиоксидантной активности мелатонин обладает кардиопротективными свойствами, что показано как в экспериментах на животных [52], так и в исследованиях на людях с сердечной патологией [3]. Введение мелатонина предотвращает реперфузионное повреждение почек, способствует более быстрому заживлению язв двенадцатиперстной кишки в комплексной терапии [58]. Мелатонин обеспечивает защиту клеток мозга, по меньшей мере, двумя способами: путем разложения пероксида водорода до воды и за счет утилизации свободных гидроксильных радикалов [33].

Доказанные биологические эффекты мелатонина многообразны, видно из нижеприведенного перечня:

- снотворный [1, 38, 156];
- гипотермический [33];
- антиоксидантный [2, 7, 16, 17, 19, 28, 54, 59, 100];
- противоопухолевый [68, 154];
- адаптогенный [57];
- противошоковый [18];
- иммуномодулирующий и иммунорегулирующий [34, 68, 125, 135, 154, 165];
- синхронизационный [6, 8, 11, 22, 36, 53, 57, 60].
- кардиопротективный [3].

Высокий уровень мелатонина в крови (мелатонин определялся радиоиммунным методом) регистрируется в 20.00, 24.00, и в 4.00, а низкий – в 8.00, 12.00 и в 16.00. Пик концентрации мелатонина приходится на 4.00, а самый низкий уровень – в 16.00 [189]. Представляет практический интерес, что колебания концентрации мелатонина в слюне в течение суток коррелируют с изменениями в крови [42, 150, 153].

Поскольку днем в шишковидной железе, в крови и цереброспинальной жидкости преобладает серотонин, а ночью преимущественно – мелатонин, было высказано мнение, что эпифиз является «биологическими часами» организма [57] и определяет хронобиологический ритм центральной нервной системы, нейроэндокринной системы, а, следовательно, и практически всех параметров гомеостаза функций внутренних органов и систем.

В экспериментальных исследованиях установлено, что мелатонин

регулирует суточный ритм почек [35], в том числе и нарушенных вследствие иммобилизационного стресса [67] или термического раздражения [32]. У женщин старшего репродуктивного возраста секреция мелатонина резко снижается [20].

Также получено, что синтез мелатонина в эпифизе нарушается при инверсии цикла «день-ночь», что может приводить к возникновению аффективных расстройств [59]. Также показано, что при светодиодном свете зрачок расширен больше, чем при аналогичном освещении солнечным светом – ганглиозные клетки сетчатки получают более высокую дозу синего цвета, что обуславливает подавление синтеза мелатонина и способствует снижению иммунитета у хирургов при длительном светодиодном освещении операционного поля [14]. Однако дневная доза мелатонина в крови и спинномозговой жидкости должна сохраняться на определенном индивидуальном уровне, что необходимо для стимуляции иммунной и антиоксидантной систем человека в дневное время [26]. Мелатонин может быть использован как протектор при нарушении хроноритмов организма [63], а также для повышения эффективности противоэпилептической терапии, когда имеет место нарушение синтеза мелатонина [23].

#### 1.4. Роль серотонина и мелатонина в анестезиологии и реаниматологии

О возможности непосредственного использования мелатонина в анестезиологии в литературе имеются лишь отдельные сообщения. Авторы указывают о возможности использования мелатонина (препарат «Мелаксен») в качестве средства премедикации, особенно в хирургии «одного дня», так как он

обладает достаточным седативным и анксиолитическим эффектом [1]. Мелатонин в качестве средства для премедикации с успехом использовали и у детей, что отражено в систематизированном обзоре [119]. Не исключено, что сочетание повышенной секреции мелатонина в ночное время способствует тому, что при проведении анестезиологического пособия в ночные часы требуется меньше пропофола, кетамина [43]. Селективные рецепторы мелатонина MT<sub>2</sub> являются лигандами для модулирования нейропатической боли путем снижения активности антиноцицептивной системы [210]. Возможно, в том числе и этот механизм лежит в основе формирования послеоперационной боли преимущественно в ночные часы [65], хотя недавно появилось исследование, в котором авторы использовали мелатонин для лечения хронических болей в спине [31]. Отдельные авторы мелатонин использовали в качестве анксиолитического и анальгетического компонента у больных в периоперационном периоде [123].

В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [180], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [71, 85, 118, 145].

Основным вопросом, удерживающим от повсеместного внедрения мелатонина, в качестве базового средства седации является то, что чем дольше время начала действия через гастроэнтеральный путь введения, тем более трудным является контроль уровня седации. Однако, в то же время, этот путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями и меньшим количеством побочных

кардиореспираторных эффектов. Одним из немаловажных моментов является то, что энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [80], с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [99].

В исследовании, проведенном Mistraretti и соавт., 2019 [124] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. Основным результатом стало достижение целевого уровня седации у пациентов в ОРИТ, нуждающихся в постоянной седации более 72 ч. Протокол энтерального ведения седации у пациентов в критическом состоянии не был связан с каким-либо улучшением скорости достижения желаемого уровня седации. Некоторые преимущества, такие как поверхностная седация или более низкие затраты, могут отражать культурное изменение в отношении к процедуре седации в целом. Использование этого пути для «мягкого успокоения пациента» оказалось возможным и безопасным: когда есть нацеленность на сознание у пациента в критическом состоянии, этот необычный подход – основан на препаратах с более слабым и длительным эффектом – и имеет некоторые преимущества.

В работе Nishikimi и соавт., 2018 [118] , было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20.00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов госпитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОРИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия.

Таким образом, понятно, что роль серотонина и мелатонина в

реаниматологии и интенсивной терапии ассоциируется с циркадианным ритмом биологических часов организма. И если, как видно из проведенного литературного обзора, проблема с применением экзогенного мелатонина понемногу, близка к разрешению, то проблема учета и регуляции серотонинового обмена практически не изучена.

Исследователи выделили клинический синдром серотониновой недостаточности, при котором страдает сократимость гладкой мускулатуры кишечника, легких, периферических сосудов, что, в конечном итоге, ведет к развитию тканевой гипоксии [49]. Отдельные авторы относят серотонин к стресс-лимитирующей системе организма наряду с бета-эндорфином [27].

Соответственно, назначение экзогенного серотонина улучшает моторику кишечника в послеоперационном периоде, улучшает периферический кровоток и уменьшает тканевую гипоксию у больных с диабетической и возрастной ангиопатией, улучшается оксигенирующая функция легких у больных, находящихся на ИВЛ [50]. Имеется сообщение, что применение серотонина-адипината эффективно нормализует оксигенирующую функцию легких у больных с вторичным СОПЛ/ОРДС на фоне адекватной респираторной поддержки [51].

Описывается также и серотониновый синдром, который может развиваться после использования во время операции мидозалама и севофлурана. Синдром проявляется тремором, судорогами, увеличением частоты сердечных сокращений. Проявления серотонинового синдрома купируются инфузией пропофола [199].

Таким образом, в целом, можно констатировать, что роль мелатонина в регуляции различных функций организма довольно хорошо изучена за

последние 50 лет. Но значение мелатонина в качестве компонента структуры сна и одновременного взаимодействия с гипнотиками при проведении седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, изучено не полностью, хотя такая связь, исходя из проведенного обзора, существует. Возможное противопоставление мелатонина и, например, гипнотиков, на наш взгляд в ОРИТ, пока несвоевременно. В то время как коррекция дозы применяемых препаратов в соответствии с циркадными ритмами, комбинирование с препаратами мелатонина, для снижения общей дозировки, является актуальным и не изученным. В этом плане также не изучена роль серотонина, который является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта, что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

Изучению этих аспектов и посвящено настоящее исследование.

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика клинического материала

Исследование проведена с 2010 по 2017 гг. в отделениях анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (зав. отд. Осканова М.Ю.); анестезиологии и реанимации многопрофильного центра г. Беслан и отделении анестезиологии и интенсивной терапии клиники Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА) (руководитель д.мед.н., проф. Слепушкин В.Д.). Всего обследовано 116 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет ( $34,4 \pm 2,1$  год), из них мужчин – 83, женщин – 33.

Обследовались больные в послеоперационном периоде с сочетанной травмой (грудь, живот, конечности) или с множественными травмами конечностей. Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 84 больных (72,4%), минно-взрывную травму в результате террористических актов – 32 пациента (27,6%). Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, колебалась в пределах от 25 до 32 баллов, в среднем составляя  $26,4 \pm 2,3$  балла. В зависимости от вида травмы пациенты имели следующее разделение: травма грудной клетки с повреждением конечностей 22 пациента (19,0%), травма брюшной полости с повреждением конечностей 33 пациента (28,4%) и множественные повреждения конечностей 61 (52,6%). Седативная терапия у пациентов проводилась в отделении

реанимации и интенсивной терапии в течение 5 суток. Распределение больных в группах в зависимости от вида травмы приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пациентов в группах в зависимости от вида травмы

Вид повреждения	Торакальная травма и повреждения конечностей	Абдоминальная травма и повреждения конечностей	Множественные повреждения конечностей
Количество (%)	22 (19,0%)	33 (28,4%)	61 (52,6%)

Вид исследования – продольное, проспективное, рандомизированное.

Критерии включения больных в исследование:

1. Возраст от 20 до 50 лет;
2. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II не ниже 25 баллов.

Критерии исключения из исследования:

1. Повреждение головного или спинного мозга;
2. Наличие в анамнезе сопутствующей тяжелой патологии сердечно-сосудистой, почечной или эндокринной систем;
3. Возраст старше 55 лет.

Количество пациентов, у которых проводилась медикаментозная седативная терапия ежедневно на протяжении пяти суток и тяжесть по шкале АРАСНЕ II, отражено в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Распределение пациентов, получавших седативную терапию, по суткам наблюдения и по шкале АРАСНЕII

Сутки наблюдения	1	2	3	4	5
Количество больных	116	111	104	92	79
АРАСНЕ II	32,5±2,1	31,3±2,0	29,0±2,1	27,4±2,3	26,5±2,1

Как видно из данных, представленных в табл. 2.2, количество больных, получавших седативную терапию по клиническим показаниям, уменьшалось с первых по пятые сутки лечения, но было достаточно для проведения статистического анализа и получения определенных выводов.

При поступлении в клинику все больные после обследования, параллельно с проведением противошоковой терапии, были оперированы под общим наркозом по типу ТВВА с интубацией трахеи. По необходимости проводилась торакотомия, лапаротомия или их сочетания. Оперативные вмешательства были направлены на остановку кровотечения, а также на стабилизацию отломков конечностей. В послеоперационном периоде все больные получали интенсивную терапию, включающую анальгезию, антибиотикотерапию, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, при необходимости – гемодинамическую поддержку.

Нутритивная поддержка осуществлялась с третьих суток с учетом биологических ритмов: полное парентеральное питание смесями типа «три в одном», введение ограничивали «дневным ритмом» с 08.00 до 20.00.

Седативную терапию проводили у пациентов, находившихся на продленной ИВЛ, в связи с тяжестью состояния. Искусственная вентиляция легких у больных, получавших седативную терапию проводилась в режиме ВІРАР (вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure) при помощи вентилятора SAVINA.

Обязательным компонентом являлась анальгезия, которая осуществлялась у всех больных путем инфузии раствора фентанила через шприцевой дозатор в дозировке  $4,27 \pm 0,66$  мкг/ч –  $3,11 \pm 0,43$  мкг/ч (в первые 72 часа доза фентанила

составляла  $4,27 \pm 0,66$  мкг/ч, до 120 часов включительно –  $3,11 \pm 0,43$  мкг/ч).

## 2.2 Методология набора и анализа клинического материала

С целью определения референтных значений серотонина и мелатонина в сыворотке, дополнительно были обследованы 18 добровольцев (10 женщин и 8 мужчин), в возрасте 24-50 лет. Пробы набирались в 12.00 и 24.00, для выявления особенностей экскреции гормонов в ночное и дневное время.

Пациенты, находящиеся в отделении реанимации в послеоперационном периоде (116 пациент) были распределены, в зависимости от задач исследования, на 6 групп (проводилось разделение (рандомизация) слепым методом по виду выбора препарата для проведения седативной терапии в группах 1 – 4):

1 группа (22 пациента) – седативная терапия проводилась путем постоянной инфузии тиопентала-натрия. Седация проводилась до достижения уровня 4 по шкале Ramsay или 60-55 единиц по BIS-монитору;

2 группа (24 пациента) – седативная терапия проводилась путем инфузии пропофола (применялся «Диприван» фирмы AstraZeneca). Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1;

3 группа (24 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы (с 22.00 до 23.00 часов) пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток и одновременно проводили седативную терапию тиопенталом-натрия;

4 группа (22 пациента) – при наличии исходного минимального уровня

мелатонина в ночные часы пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток (с 22.00 до 23.00) и одновременно проводили седативную терапию пропofолом. Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1.

5 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию тиопенталом-натрия, в утренние часы (8.00 – 9.00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену 10 мг;

6 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию пропofолом (применялся «Диприван» фирмы AstraZeneca), в утренние часы (8.00 – 9.00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену по схеме, аналогичной в группе 5.

«Мелаксен» (действующее вещество – мелатонин) – Код АТХ: N05CH01. Фармакологическое действие: препарат обладает седативным и адаптогенным действием, нормализует физиологический сон и биологические ритмы. Показания к применению: различные нарушения сна; необходимость в нормализации биологических ритмов.

Фармакодинамика и фармакокинетика мелаксена. Прием данного препарата позволяет нормализовать циркадные ритмы, ускорить процесс засыпания. Сократить количество ночных пробуждений, улучшить утреннее самочувствие – то есть устраняет ощущение вялости, усталости и разбитости. Кроме того, мелаксен помогает быстрее адаптироваться при смене часовых поясов, снизить стрессовые реакции. Также отмечены иммуностимулирующие и выраженные антиоксидантные свойства. В результате приема лекарство быстро и полноценно адсорбируется, проникает сквозь гистогематические

барьеры, в том числе ГЭБ.

«Серотонина адипинат» – инструкция по применению препарата, утвержденная 24 февраля 2004 г. руководителем Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. Показания к применению: серотонина адипинат назначают больным, находящимся в критическом (шоковом) состоянии, в комплексной терапии при сосудистой недостаточности, гипоксемии, функциональной кишечной непроходимости (ФКН), острых отравлениях, а также при заболеваниях, в генезе которых лежит дисфункция гладкой мускулатуры микроциркуляторного русла, включая ИБС, ишемическую и диабетическую ангиопатию, а в качестве гемостатического средства – при заболеваниях, сопровождающихся геморрагическим синдромом. Противопоказания: выраженные нарушения функции почек, гипертонический криз, острые тромбозы артерий и вен, отек Квинке, бронхиальная астма. Беременность.

Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов с политравмой, как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, с целью создания возможности для оценки неврологического и витального статуса, введение седативного препарата прекращали в 09.00. При показателях BIS-монитора  $48,0 \pm 3,1$  начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00. Первоначально болюсно вводилась внутривенно доза серотонина адипината 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Если больной в течение 3-5 мин не выходил на уровень сознания до возможности словесного контакта, вводилась повторная доза

серотонина в дозе 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, которая, как правило, была эффективной у всех больных

Исследование в группах 1 и 2 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов. Учитывали концентрацию серотонина и мелатонина в дневное и ночное время, а также изменение дозы вводимого гипнотика (тиопентала-натрия или пропофола), в зависимости от концентрации исследуемых гормонов, времени суток и длительности проведения седативной терапии. Исходя из задач исследования, в 1 и 2 группах было проведено дополнительное разделение пациентов по возрасту: старше 35 лет и младше 35 лет. В группе 1: до 35 лет – 12 пациентов, старше 35 лет – 10 пациентов. В группе 2: до 35 лет – 13 пациентов, старше 35 лет – 11 пациентов.

Исследование в группах 3 и 4 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов.

Глубину седативной терапии больных, находящихся в ОРИТ, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay и объективным методом путем использования BIS-спектрального анализа деятельности головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с авторской методикой модификации оценки глубины седации до 55-60 Ед.

В группах 5 и 6, оценивали динамику неврологического статуса под влиянием введения сербтонина адипината у пациентов. Оценивали реакцию на голосовой раздражитель, открывание глаз по команде, реакцию на интубационную трубку, общую двигательную реакцию, показатели BIS-монитора в динамике через 15, 30, 45 и 60 минут.

### 2.3. Лабораторные методы исследования

В пробах венозной крови, которые забирались как у здоровых лиц, так и у больных в 12.00 и в 24.00 определялась концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуорометрически при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония).

При этом были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина для дневного и ночного времени.

Так, концентрация мелатонина в пробах крови, взятых у добровольцев в 12.00, составляла от 26 до 39 нмоль/л (среднее значение –  $37,41 \pm 3,12$  нмоль/л), в 24.00 – от 83 до 124 нмоль/л (среднее значение –  $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л).

Концентрация серотонина в пробах крови, взятых в 12.00, составляла от 953 до 1149 нмоль/л (среднее значение –  $1051,34 \pm 15,48$  нмоль/л), взятых в 24.00 – от 365 до 448 нмоль/л (среднее значение –  $399,56 \pm 16,57$  нмоль/л). Полученные данные о содержании мелатонина и серотонина в пробах венозной крови у здоровых лиц соответствовали опубликованным нормам.

### 2.4. Статистические методы анализа полученных результатов

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.0. Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критериев согласия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса). Количественные показатели представлены в виде  $M \pm sd$ , где  $M$  – среднее арифметическое

значение, а  $sd$  – стандартное отклонение, также определяли медиану ( $Me$ ), минимум и максимум значения. Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей). В случае зависимых совокупностей использовали  $W$ -критерий Уилкоксона. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса).

## РАЗДЕЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии по сравнению со здоровыми добровольцами

В литературе отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина с критическими состояниями, связанными с политравмой.

При анализе полученных результатов, была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза (табл. 3.1) в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме здоровых добровольцев.

Таблица 3.1

Содержание серотонина и мелатонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов исследуемых групп в дневные и ночные часы

Гормон	Сравниваемые группы	Время суток	
		Дневные часы (12.00)	Ночные часы (24.00)
	здоровые добровольцы	1051,34±15,48	399,56±16,57**
	пациенты	985,55±13,90*	335,41±15,11**
	здоровые добровольцы	37,41±3,12	110,43±4,37**
	пациенты	22,45±2,97*	91,72±5,06**

Примечание.\* –  $p < 0,05$  по отношению к здоровым добровольцам; \*\* –  $p < 0,01$

по отношению к дневным часам.

В группе здоровых добровольцев в дневные часы концентрация серотонина в плазме крови была выше, чем в ночные ( $1051,34 \pm 15,48$  нмоль/л vs  $399,56 \pm 16,57$  нмоль/л), а концентрация мелатонина в плазме крови имела обратные показатели: днем ниже, чем ночью ( $37,41 \pm 3,12$  нмоль/л vs  $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л). Данные показатели являются важными для последующей оценки изменений, выявленных в группах пациентов с политравмой.

У пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (см. Приложение, табл. 1, 4, 7, 10) (табл. 3.1) функциональная активность эпифиза была снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови с группой здоровых добровольцев было выявлено, что в первые 24-48 часов средние значения концентрации серотонина в крови у пациентов с политравмой в дневное время суток снижены на 6,2% (до  $985,55 \pm 13,90$  нмоль/л) по сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ( $p < 0,05$ ). Также в дневное время суток на 40% снижена концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой по сравнению со здоровыми лицами (до  $22,45 \pm 2,97$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Концентрация мелатонина в плазме крови (табл. 3.1) повышается в ночное время в 4 раза (до  $91,72 \pm 5,06$  нмоль/л), но все же, остается достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (до  $335,41 \pm 15,11$  нмоль/л), но все же, она достоверно ниже,

чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ).

Также, отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов эпифиза мелатонина и серотонина у пациентов с политравмой с видом препарата, используемого для седации (в нашем исследовании: тиопентал-натрия и пропофол).

Было выявлено (табл. 3.2), что в дневное время, в начальные 24-48 часов (см. Приложение, табл. 1, 7) седативной терапии, отсутствовала достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови (группа 1 –  $985,55 \pm 13,90$ ; группа 2 –  $969,79 \pm 11,25$  нмоль/л) и мелатонина (группа 1 –  $22,45 \pm 2,97$ ; группа 2 –  $21,25 \pm 1,96$  нмоль/л) в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были достоверно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.2

Концентрация серотонина и мелатонина в плазме крови  
у пациентов 1-й и 2-й групп в дневное время суток  
на 1 этапе (24-48 часов) от начала проведения седативной терапии

Группы исследований	1 группа (n=22)	2 группа (n=24)	р сравнение между 1 и 2 группой	Здоровые добровольцы (n=18)	р по сравнению со здоровыми добровольцами
Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	$985,55 \pm 13,90$	$969,79 \pm 11,25$	$>0,05$	$1051,34 \pm 15,48$	$<0,05$ для групп 1 и 2
Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	$22,45 \pm 2,97$	$21,25 \pm 1,96$	$>0,05$	$37,41 \pm 3,12$	$<0,05$ для групп 1 и 2

В ночное время (см. Приложение, табл. 4, 10) концентрация мелатонина в

плазме крови (табл. 3.3) повышается в 4 раза (группа 1 –  $91,72 \pm 5,06$ ; группа 2 –  $84,51 \pm 2,46$  нмоль/л), но все же, остается ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (группа 1 –  $335,41 \pm 15,11$ ; группа 2 –  $370,21 \pm 10,06$  нмоль/л). При этом в группе 1 концентрация серотонина в ночное время была достоверно ниже, чем в группе 2 ( $p < 0,05$ ). По сравнению с группой добровольцев, в группе с применением тиопентала-натрия концентрация серотонина плазмы крови в ночное время была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы пропофола, для которой не было выявлено достоверных отличий.

Таким образом, было выявлено, что в ночное время, седация с применением тиопентала-натрия вызывает достоверное большее снижение концентрации серотонина плазмы, по сравнению с пропофолом (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Концентрация серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов 1-й и 2-й групп в ночное время суток на 1 этапе (24-48 часов) от начала проведения седативной терапии

Группы исследований	1 группа (n=22)	2 группа (n=24)	р сравнение между 1 и 2 группой	Здоровые добровольцы (n=18)	р по сравнению со здоровыми добровольцами
Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	$335,41 \pm 15,11$	$370,21 \pm 10,06$	$< 0,05$	$399,56 \pm 16,57$	$< 0,05$ для группы 1 $> 0,05$ для группы 2
Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	$91,72 \pm 5,06$	$84,51 \pm 2,46$	$> 0,05$	$110,43 \pm 4,37$	$< 0,05$ для групп 1 и 2

Полученные результаты говорили о следующем:

а) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму);

б) биоритмологическая активность эпифиза у обследуемых пациентов сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам;

в) проводимая седативная терапия у пациентов с политравмой может оказывать влияние на функциональную активность эпифиза, в зависимости от вида используемого препарата (гипнотика) и, в свою очередь, зависеть от нее.

Оценке выявленных особенностей посвящены дальнейшие разделы собственных исследований.

3.2. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии в зависимости от режима дозирования препаратов

Руководствуясь разработанными рекомендациями (см. главу «Материалы и методы»), дозу препарата седации (тиопентала-натрия или пропофола) подбирали для достижения 4 уровня седации по шкале Ramsay, которая соответствовала показателям 55-60 BIS-монитора.

При анализе первичных данных (см. Приложение, табл. 1, 7), было выявлено (табл. 3.4), что на первом этапе исследования (24-48 часов), в дневное время, у 15 пациентов группы 1, доза тиопентала-натрия, необходимая для

достижения необходимого уровня седации, составляла менее 650 мкг/кг/час (602,14±7,14 мкг/кг/час), у 7 пациентов – более 650 мкг/кг/час (677,50±7,01 мкг/кг/час) ( $p<0,05$ ). Был проведен расчет концентрации серотонина в плазме крови в этих подгруппах.

Так, у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» (табл. 3.4) концентрация серотонина в плазме крови составляла 948,85±6,11 нмоль/л, а в подгруппе с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час» (табл.4) – 1003,00±5,15 нмоль/л ( $p<0,01$ ) (табл. 3.4).

Достоверных отличий в концентрации мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

Таблица 3.4

Изменение режима дозирования тиопентала-натрия в зависимости от концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) (группа 1, n=22)

		Тиопентал-натрия <650 мкг/кг/час	Тиопентал-натрия > 650 мкг/кг/час	Достоверность отличий
	день	948,85±6,11 (n=15)	1003,00±5,15 (n=7)	$p<0,01$
	ночь	312,57±14,15 (n=12)	345,75±15,03 (n=10)	$p<0,05$
	день	23,4±2,97 (n=15)	21,7±2,77 (n=7)	$p>0,05$
	ночь	98,08±3,41 (n=12)	84,10±2,96 (n=10)	$p<0,05$

Был сделан вывод о том, что в дневное время суток доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови таким образом, что чем больше концентрация серотонина, тем больше доза тиопентала-натрия необходима

пациенту и наоборот.

С учетом выявленной зависимости в дневное время, мы провели анализ первичных данных у пациентов в ночное время (см. Приложение, табл. 4, 10). Учитывая данные, полученные ранее, в ночное время суток обращали внимание на концентрацию мелатонина плазмы крови.

Было выявлено, что у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» (табл. 3.4), концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время была достоверно выше и составляла  $98,08 \pm 3,41$  нмоль/л, по сравнению с подгруппой с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час») (табл. 3.4), концентрация мелатонина в плазме крови, в которой составляла  $84,10 \pm 2,96$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), в этой же подгруппе (табл. 3.4) был зафиксирован достоверно повышенный уровень серотонина плазмы крови в ночное время –  $345,75 \pm 15,03$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Был сделан вывод о том, что в ночное время суток доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации мелатонина в плазме крови таким образом, что чем больше концентрация мелатонина, тем меньшая доза тиопентала-натрия необходима пациенту и наоборот.

Повышенный же уровень серотонина плазмы крови у пациентов в подгруппе «тиопентал-натрия более 650 мкг/кг/час» был достоверно меньше чем в группе здоровых добровольцев и скорее, говорил о сохраненной функциональной активности эпифиза и нормальной физиологической пропорции, так как мелатонин является продуктом превращения из серотонина под воздействием фермента гидроксиндол-О-метилтрансферазы.

По аналогии с группой 1, в группе 2 были выявлены подгруппы

пациентов, у которых доза пропофола, необходимая для достижения целевого уровня седации в дневное время, составляла «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час» (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Изменение режима дозирования пропофола в зависимости от концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) (группа 2, n=24)

		Пропофол <1600 мкг/кг/час	Пропофол >1600 мкг/кг/час	Достоверность отличий
	день	860,80±8,21* (n=10)	987,64±11,26 (n=14)	p<0,05
	ночь	377,11±10,01* (n=9)	369,27±9,26 (n=15)	p>0,05
	день	20,90±2,93 (n=10)	21,71±3,21 (n=14)	p>0,05
	ночь	94,22±7,11 (n=9)	72,20±5,01* (n=15)	p<0,05

Примечание. \* – p<0,05 разница показателей между группами 1 и 2.

Как видно из данных табл. 3.5, имеется зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией серотонина в плазме крови, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в плазме крови, тем больше требуется доза пропофола.

Отличием являлись достоверно меньшие показатели концентрации серотонина в плазме крови (дневное время) в подгруппе «пропофол менее 1600 мкг/кг/час» (860,80±8,21 нмоль/л), по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия менее 650 мкг/кг/час» (948,85±6,11 нмоль/л, p<0,05). Подобной зависимости не наблюдалось в отношении дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови в дневное время суток.

Далее нами проанализирована зависимость между подгруппой пациентов «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час» (табл. 3.5) дозами пропофола в ночное время и концентрацией мелатонина в плазме крови у больных. Из данных табл. 3.5 был сделан вывод, аналогичный выводу в группе 1 – доза гипнотика в ночное время зависит от содержания мелатонина в плазме крови.

Также отличием являлось достоверно меньшие показатели концентрации мелатонина в плазме крови (ночное время) в подгруппе «пропофол более 1600 мкг/кг/час» ( $72,20 \pm 5,01$  нмоль/л), по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия более 650 мкг/кг/час» ( $84,10 \pm 2,96$ ,  $p < 0,05$ ). Также, в ночное время, в подгруппе «пропофол менее 1600 мкг/кг/час» у концентрация серотонина плазмы крови была достоверно выше ( $377,11 \pm 10,01$  нмоль/л), чем в подгруппе «тиопентал-натрия менее 650 мкг/кг/час» ( $312,57 \pm 14,15$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Данный факт косвенно говорил о том, что, вероятно, пропофол в большей мере, чем тиопентал-натрия влияет на функциональную активность эпифиза, что необходимо учитывать при назначении седативной терапии.

Таким образом, результатом данного подраздела исследования являлось то, что доза препарата для седативной терапии (в нашем исследовании тиопентал-натрия или пропофол) зависит от времени суток следующим образом:

- в дневное время от концентрации серотонина плазмы крови, так, что, чем больше концентрация серотонина, тем больше доза препарата для седации требуется пациенту и наоборот;

- в ночное время от концентрации мелатонина плазмы крови, так, что, чем больше концентрация мелатонина, тем меньшая доза препарата для седации

требуется пациенту и наоборот;

- вероятно, пропофол в большей мере, чем тиопентал-натрия влияет на функциональную активность эпифиза у пациентов с политравмой, что необходимо учитывать при назначении седативной терапии.

3.3. Изучение влияния возраста пациентов на концентрацию гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время, и на изменение дозы вводимых препаратов для седативной терапии

Известным фактом является то, что возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе. Поэтому, мы провели исследование изменения режима седативной терапии, концентраций серотонина и мелатонина плазмы крови, взяв в качестве своеобразного рубежа возраст 35 лет (данные из приложения, табл. 1, 4, 7, 10). Проведенные исследования подтвердили известный факт об изменении концентраций гормонов эпифиза, связанных с возрастом (35 лет) и выявили связь с режимом дозирования тиопентала-натрия и пропофола в дневное и ночное время (табл. 3.6, 3.7). В целом, независимо от вида применяемого препарата для седации и возраста пациентов с политравмой, биоритмологическая альтернативность синтеза гормонов эпифиза сохранялась, хотя, проведенный анализ выявил целый ряд новых и интересных с клинической точки зрения данных.

Обращало на себя внимание (табл. 3.6), что возраст пациента влиял на дозирование препаратов для седации в ночное и дневное время. Так у пациентов, в возрасте младше 35 лет в дневное время доза вводимого гипнотика была достоверно больше ( $p < 0,01$ ), чем в ночное время. У пациентов старше 35 лет

отмечено обратное соотношение: в дневное время доза вводимого гипнотика была достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем в ночное.

Таблица 3.6

Изменение режима дозирования тиопентала натрия, концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет) (группа 1,  $n=22$ )

Возраст	Доза препаратов для седации			Серотонин, нмоль/л			Мелатонин, нмоль/л		
	день	ночь	p	день	ночь	p	день	ночь	p
до 35 лет (n=12)	665,0±6,6	549,23±5,9	<0,01	1003,3±10,6	343,2±14,3	<0,01	22,2±1,5	97,3±7,1	<0,01
старше 35 лет (n=10)	587,0±5,1	657,8±6,8	<0,01	864,6±9,5	341,1±15,5	<0,01	22,4±2,5	83,7±5,1	<0,01
p	<0,01	<0,05		<0,01	–		–	<0,05	

При анализе данных, приведенных в табл.3.6 видно, что в дневное время суток у пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации доза тиопентала-натрия достоверно ниже ( $587,00 \pm 5,11$  мкг/кг/час), чем у пациентов, младше 35 лет ( $665,00 \pm 6,56$  мкг/кг/час,  $p < 0,01$ ). В дневное время суток в группе пациентов старше 35 лет также отмечалась и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови ( $864,60 \pm 9,51$  нмоль/л), по сравнению с пациентами, младше 35 лет ( $1003,27 \pm 10,56$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

Была установлена прямая корреляционная зависимость ( $r = +0,67$ ) между концентрацией серотонина плазмы крови и дозой вводимого гипнотика, необходимой для достижения целевого уровня седации в зависимости от возраста пациентов. Чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация

серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется.

В ночное время суток, была выявлена обратная закономерность (табл. 3.6): пациентам старше 35 лет для седации требовались достоверно более высокие дозы тиопентала-натрия ( $657,77 \pm 6,81$  мкг/кг/час), чем пациентам в возрасте младше 35 лет ( $549,23 \pm 5,93$  мкг/кг/час,  $p < 0,01$ ). При этом, у пациентов с политравмой старше 35 лет, в ночное время концентрация мелатонина в плазме крови диагностировалась достоверно ниже ( $83,67 \pm 5,07$  нмоль/л), чем у пациентов, младше 35 лет ( $97,31 \pm 7,14$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ). Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании серотонина плазмы крови в ночное время выявлено не было.

Таким образом, для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

При анализе данных в табл. 3.7, видно, что в целом, закономерности, выявленные в группе 1, имеют свое отражение и у пациентов группы 2. В дневное время суток у пациентов младше 35 лет доза пропофола для достижения целевого уровня седации достоверно выше, чем у пациентов, старше 35 лет ( $1644,08 \pm 28,11$  мкг/кг/час против  $1568,73 \pm 18,98$  мкг/кг/час,  $p < 0,01$ ). При этом концентрация серотонина плазмы крови в дневное время была достоверно выше у пациентов младше 35 лет ( $997,54 \pm 10,12$  нмоль/л), по

сравнению с пациентами старше 35 лет ( $860,64 \pm 9,95$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Что подтверждало закономерность, выявленную в группе 1: чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

Таблица 3.7

Изменение режима дозирования пропофола, концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет) (группа 2,  $n=24$ )

Возраст	Доза препаратов для седации			Серотонин, нмоль/л			Мелатонин, нмоль/л		
	день	ночь	p	день	ночь	p	день	ночь	p
до 35 лет (n=13)	1644,1±28,1	1473,5±11,1	<0,01	997,5±10,1	374,3±9,1	<0,01	21,6±1,3	92,0±4,4	<0,01
старше 35 лет (n=11)	1568,7±18,9	1566,8±19,0	–	860,6±9,9	369,9±9,1*	<0,01	20,8±1,2	69,8±3,2*	<0,01
p	<0,05	<0,05		<0,05	–		–	<0,05	

Примечание. \* $p < 0,05$  – разница показателей между подгруппами «старше 35 лет» и «младше 35 лет» в группах 1 и 2.

В ночное время, у пациентов младше 35 лет, также как и в группе 1, доза пропофола требовалась достоверно ниже ( $1473,46 \pm 11,10$  мкг/кг/час), чем у пациентов старше 35 лет ( $1566,82 \pm 19,03$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ ). Это было связано с достоверно высоким уровнем мелатонина плазмы крови у пациентов младше 35 лет ( $92,00 \pm 4,39$  нмоль/л), по сравнению с пациентами старше 35 лет ( $69,82 \pm 3,16$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Таким образом, для ночного времени суток была подтверждена закономерность: у пациентов младше 35 лет секретруется

больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

Особенностью данной группы было то, что отсутствовала достоверная разница в дозировке пропофола в подгруппе старше 35 лет, между дневной и ночной дозами. Обращал на себя внимание тот факт, что в ночное время на фоне седации пропофолом, концентрация мелатонина плазмы крови у пациентов, старше 35 лет была достоверно меньше ( $69,82 \pm 3,16$  нмоль/л), чем у пациентов группы 1 ( $83,67 \pm 5,07$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ), а концентрация серотонина плазмы крови, достоверно выше ( $369,90 \pm 9,05$  нмоль/л), чем у пациентов 1 группы ( $341,11 \pm 15,49$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). У пациентов, младше 35 лет, подобные различия выявлены не были.

Данный факт, возможно, говорит о том, что на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропофол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

Таким образом, результатом данного подраздела исследования явилось то, что выявлены особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе;

- независимо от вида применяемого препарата для седации и возраста пациентов с политравмой, биоритмологическая альтернативность синтеза гормонов эпифиза сохраняется: снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток и наоборот;

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретруется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика;

- на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропофол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

3.4. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии тиопенталом натрия у пациентов с политравмой в динамике до 5- и суток

На следующем этапе исследования был проведен анализ между дозой используемых для седации тиопентала-натрия и концентрациями в плазме крови серотонина и мелатонина в различное время суток в динамике проведения седативной терапии (см. Приложение, табл. 1 – 6).

Руководствуясь рекомендациями, доза тиопентала-натрия для достижения 4 уровня седации по шкале Ramsey, которая соответствовала показателям 55-60BIS-монитора, составляла от 580 до 636 мкг/кг/час. Были получены следующие результаты (табл. 3.8).

На первом (24-48 часов) и втором (72 часа) этапах исследования в дневное время суток доза тиопентала-натрия составляла  $629,55 \pm 11,78$  и  $628,15 \pm 10,78$  мкг/кг/час соответственно без достоверного различия. На третьем этапе (120 часов) было выявлено, что для создания достаточной глубины седации потребовалось снизить дозу тиопентала-натрия на 8% (до  $583,73 \pm 9,76$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1 и 2 этапами). Одновременно было зарегистрировано уменьшение содержания серотонина в плазме крови на 6% (до  $946,05 \pm 10,09$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1 и 2 этапами). Концентрация мелатонина в крови оставалась неизменной величиной и была достоверно ниже, чем показатели нормы ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Изменение дозы вводимого тиопентала-натрия и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=22)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=22)				
	Доза Тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 1051,3±15,5 нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 37,41±3,12 нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	629,6±11,8	985,6±13,9	p<0,05	22,5±2,9	p<0,05
2. 72 часа	628,2±10,8	987,6±12,7	p<0,05	22,4±2,8	p<0,05
3. 120 часов	583,7±9,8 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	946,1±10,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	p<0,05	22,5±2,5	p<0,05

Таким образом, проведенный анализ показал, что различные дозы тиопентала-натрия, необходимые для создания необходимой глубины в дневное время суток зависят от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшие дозы тиопентала-натрия необходимы для достижения целевых значений глубины седации. Практической рекомендацией следует считать необходимость снижать дозу вводимого тиопентала – натрия в дневное время, начиная с 5-х суток проведения седативной терапии.

Как видно из данных, представленных в табл. 3.8 и 3.9, в ночное время суток для обеспечения целевой седации у пациентов с политравмой требовалась достоверно меньшая доза тиопентала-натрия.

Если днем стартовая доза 1 этапе составляла 629,55±11,78 мкг/кг/час, то в

ночное время стартовая доза тиопентала-натрия составляла  $593,63 \pm 5,09$  мкг/кг/час ( $p < 0,05$ ).

Данный факт важен сам по себе, как практическая рекомендация снижать стартовую дозу седации в ночное время.

Таблица 3.9

Изменение дозы вводимого тиопентала-натрия и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток ( $n=22$ )

Этапы исследования	Седация в ночное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) ( $n=22$ )				
	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 $399,56 \pm 16,57$ нмоль/л группа сравнения, $n=18$	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 $110,43 \pm 4,37$ нмоль/л группа сравнения, $n=18$
1. 24-48 часов	$593,6 \pm 5,1^*$	$335,4 \pm 15,1^*$	$p < 0,05$	$91,7 \pm 5,1^*$	$p < 0,05$
2. 72 часа	$587,635,0^*$	$333,6 \pm 15,0^*$	$p < 0,05$	$92,7 \pm 5,0^*$	$p < 0,05$
3. 120 часов	$547,4 \pm 5,0^*$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 и 2 этапом	$334,2 \pm 14,2^*$	$p < 0,05$	$108,7 \pm 4,0^*$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 и 2 этапом	–

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями в дневное время.

Концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза, но все же оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 3.9). Концентрация серотонина, наоборот, снижалась в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 3.9). При этом, на 3-м этапе исследования (120 часов) была выявлена необходимость в снижении дозы тиопентала-натрия на 13% (до  $547,36 \pm 5,01$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1 и 2 этапами). Одновременно было зафиксировано повышение концентрации мелатонина плазмы на 16% (до  $108,68 \pm 4,01$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1 и 2 этапами), что

соответствовало показателям группы здоровых добровольцев. Концентрация серотонина плазмы крови оставалась неизменной и была достоверно ниже показателей группы сравнения.

Таким образом, проведенный анализ показал, что дозы тиопентала-натрия, необходимые для создания необходимой глубины седации в ночное время суток зависят от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы тиопентала-натрия необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Анализ данных показывает несколько положений:

- в ночные часы, как у здоровых лиц, так и у пациентов с политравмой значительно повышается уровень мелатонина и снижается уровень серотонина в крови (рис. 3.1);

- уровень как мелатонина, так и серотонина в плазме крови меньше у пациентов, чем у здоровых лиц на протяжении пяти суток проведения седативной терапии.. Исключение составляет концентрация мелатонина, которая практически возвращается к значениям здоровых лиц на 5-е сутки;

- дозы вводимого тиопентала – натрия для достижения целевых значений седации необходимо снижать на 5-е сутки в дневные часы примерно на 7% от уровня 1-х суток;

- в ночные часы (рис.3.2.), необходимо снижать дозу тиопентала-натрия, начиная с 3-х суток на 7%, а на 5-е сутки – на 13%, от стартовой дозы;

- уменьшение целевой дозировки тиопентала-натрия в дневные часы коррелирует со снижением концентрации серотонина в плазме крови, а в ночные часы – с повышением концентрации мелатонина в плазме крови.

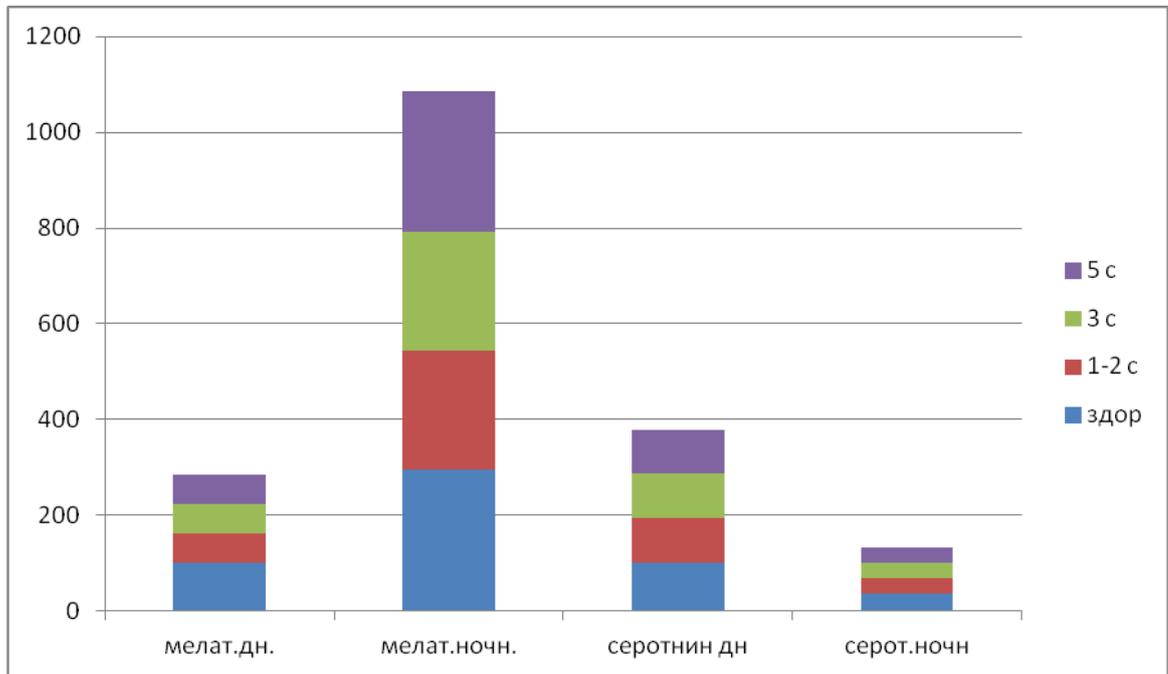


Рис. 3.1. Динамика изменения концентрации мелатонина и серотонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов с политравмой в дневные и ночные часы на протяжении 5 суток проведения седативной терапии, в % (за 100% принята концентрация мелатонина и серотонина в дневные часы)

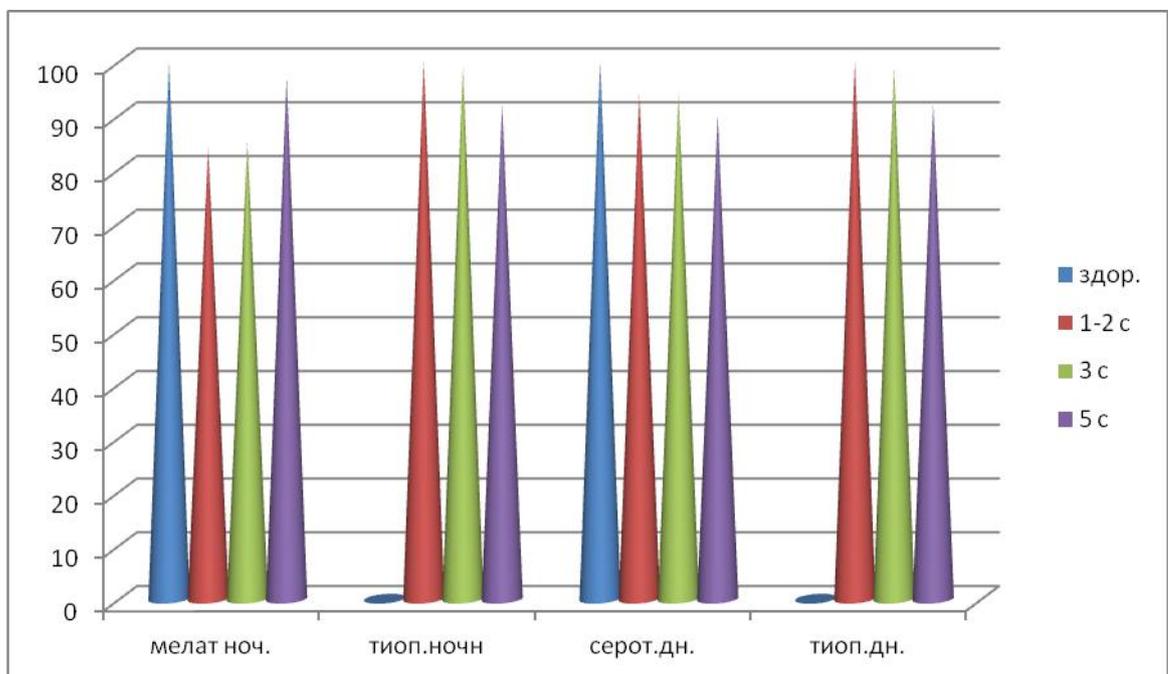


Рис. 3.2. Взаимоотношения между концентрациями мелатонина в ночные часы, концентрации серотонина в дневные часы и дозой тиопентала-натрия в ночные и дневные часы, в %

Полученные результаты можно обобщить в следующем виде: у пациентов с политравмой снижена секреция серотонина и мелатонина, как в дневное, так и в ночное время суток в течение пяти суток проведения седативной терапии тиопенталом натрия, что является отражением снижения функциональной активности эпифиза. В дневное время суток доза тиопентала натрия, необходимого для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови, а именно: чем ниже уровень серотонина, тем меньше требуется тиопентала натрия. Происходит истощение серотонин-эргической системы, эффекторные звенья которой заложены не только в эпифизе, но и в желудочно-кишечном тракте.

3.5. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии пропофолом у пациентов с политравмой в динамике до 5- и суток

На следующем этапе исследования был проведен анализ между дозой используемых для седации пропофола и концентрациями в плазме крови серотонина и мелатонина в различное время суток в динамике проведения седативной терапии (см. Приложение, табл. 7 – 12).

В группе 2 (табл. 3.10), для достижения 4 уровня седации по шкале Ramsay, которая соответствует показателям 60-55 BIS-монитора, доза пропофола составляла от 1530 до 1685 мкг/кг/час. На первом этапе исследования (24-48 часов) доза пропофола в дневное время суток составляла  $1600,95 \pm 11,28$  мкг/кг/час.

При этом, у данной группы пациентов, уже на 2-м этапе (72 часа) была

выявлена необходимость в уменьшении дозы пропофола на 5% (до  $1527,15 \pm 10,0$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом). Одновременно было выявлено снижение концентрации в плазме крови серотонина на 13% (до  $845,21 \pm 11,04$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом).

Таблица 3.10

Изменение дозы вводимого пропофола и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=24)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=24)				
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 $1051,34 \pm 15,48$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 $37,41 \pm 3,12$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	$1600,9 \pm 11,3$	$969,8 \pm 11,3$	$p < 0,05$	$21,25 \pm 1,96$	$p < 0,05$
2. 72 часа	$1527,2 \pm 10,0$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$845,2 \pm 11,0$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$p < 0,05$	$20,86 \pm 1,48$	$p < 0,05$
3. 120 часов	$1439,3 \pm 9,3$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом; $p < 0,01$ со 2 этапом	$804,1 \pm 10,1$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом; $p < 0,01$ со 2 этапом	$p < 0,05$	$20,75 \pm 1,76$	$p < 0,05$

На 3-м этапе исследования (120 часов) возникла необходимость к дальнейшему снижению дозы пропофола на 11% от уровня 1-го этапа и на 6% от дозы, которая использовалась на 2-м этапе (до  $1439,25 \pm 9,25$  мкг/кг/час,  $p < 0,001$ , по сравнению с 1-м этапом,  $p < 0,01$ , по сравнению со 2-м этапом). Концентрация серотонина в плазме крови на 3-м этапе снизилась на 11% по сравнению с 1-м этапом и на 5% по сравнению со 2-м этапом (до  $804,09 \pm 10,13$  нмоль/л,  $p < 0,001$ , по сравнению с 1 этапом,  $p < 0,01$ , по сравнению со 2-м этапом).

Концентрация мелатонина в плазме крови в дневное время суток у пациентов достоверно не отличалась на этапах исследования и от показателей группы 1, оставаясь достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев.

Таким образом, как и в группе 1, снижение концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток было связано со снижением дозы вводимого пропофола, необходимого для достижения целевых значений уровня седации, что наглядно представлено на рис. 3.3.

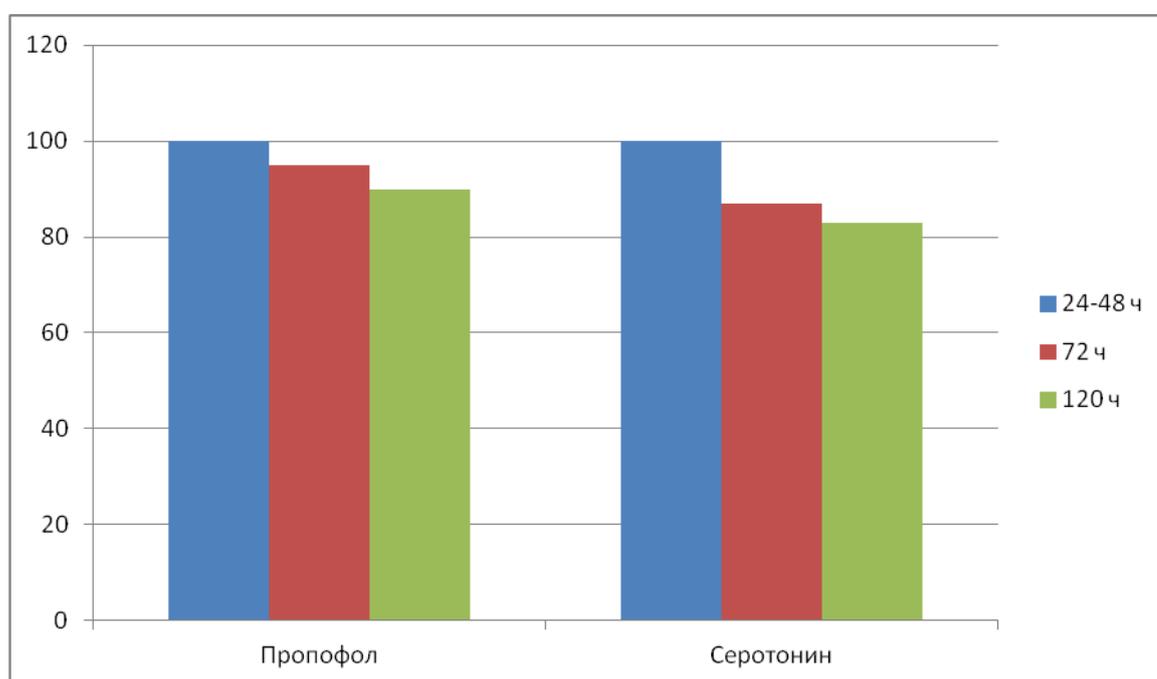


Рис. 3.3. Динамика изменения дозы пропофола и концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток (значения 1 этапа исследования приняты за 100%)

В ночное время суток у пациентов с политравмой, так же как и у здоровых лиц, концентрация серотонина в плазме крови снижается примерно в 3 раза, тогда как концентрация мелатонина в плазме крови повышается примерно в 3-4 раза. Как видно из данных, представленных в табл. 3.11, у пациентов группы 2, как и у пациентов группы 1 в ночное время суток для

обеспечения целевой седации требовалась достоверно меньшая доза пропофола.

Если днем стартовая доза на 1 этапе составляла  $1600,95 \pm 11,28$  мкг/кг/час, то в ночное время стартовая доза пропофола составляла  $1516,25 \pm 18,21$  мкг/кг/час ( $p < 0,05$ ). При этом, концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза, но оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Изменение дозы вводимого пропофола и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток (n=24)

Этапы исследования	Седация в ночное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=24)				
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 $399,56 \pm 16,57$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 $110,43 \pm 4,37$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	$1516,3 \pm 18,2^*$	$370,2 \pm 10,1^*$	–	$84,5 \pm 2,5^*$	$p < 0,05$
2. 72 часа	$1466,1 \pm 13,0^*$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$368,1 \pm 9,1^*$	–	$92,1 \pm 2,2^*$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$p < 0,05$
3. 120 часов	$1257,2 \pm 10,5^*$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом $p < 0,01$ со 2 этапом	$369,2 \pm 9,1^*$	–	$99,8 \pm 1,6^*$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом $p < 0,05$ со 2 этапом	$p < 0,05$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями в дневное время.

Характерным для пациентов 2-й группы, было то, что как и в дневное время, уже на 2-м этапе (72 часа) возникала необходимость в снижении дозы пропофола до  $1466,05 \pm 13,02$  мкг/кг/час ( $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом), параллельно отмечалось повышение концентрации мелатонина в плазме крови

до  $92,14 \pm 2,05$  нмоль/л ( $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом).

На 3-м этапе исследования (120 часов) выявлена необходимость дальнейшего снижения дозы пропофола до  $1439,25 \pm 9,25$  мкг/кг/час ( $p < 0,001$ , по сравнению с 1-м этапом, и  $p < 0,05$ , по сравнению со 2-м этапом). Одновременно было зафиксировано дальнейшее повышение концентрации мелатонина плазмы до  $99,84 \pm 1,64$  нмоль/л, ( $p < 0,001$ , по сравнению с 1-м этапом, и  $p < 0,05$ , по сравнению со 2-м этапом), однако показатель оставался достоверно ниже показателей группы сравнения и группы 1 (табл. 3.9.). Также, характерным было то, что в отличие от группы 1 (табл. 3.9.), концентрация серотонина плазмы крови не отличалась от показателей группы сравнения и оставалась неизменной на всех этапах исследования.

Таким образом, проведенный анализ показал, что доза пропофола, необходимая для создания целевой глубины седации в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы пропофола необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Для наглядности представления изменения динамики доз пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в течение 5-и суток проведения седативной терапии, показатели первого этапа приняли за 100% (табл. 3.12, рис. 3.4).

Полученные результаты можно обобщить в следующем виде:

- у пациентов с политравмой 2-й группы, также снижена секреция серотонина и мелатонина как в дневное, так и в ночное время суток, что является отражением снижения функциональной активности эпифиза. Аналогичные результаты получены нами и у больных 1-й группы;

Динамика изменения дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов в ночные часы на протяжении пяти суток проведения седативной терапии в %

Показатели	24-48 часов	3-и сутки	5-е сутки
Доза пропофола, %	100	96,7	82,9
Концентрация мелатонина в крови, %	100	108,2	117,6

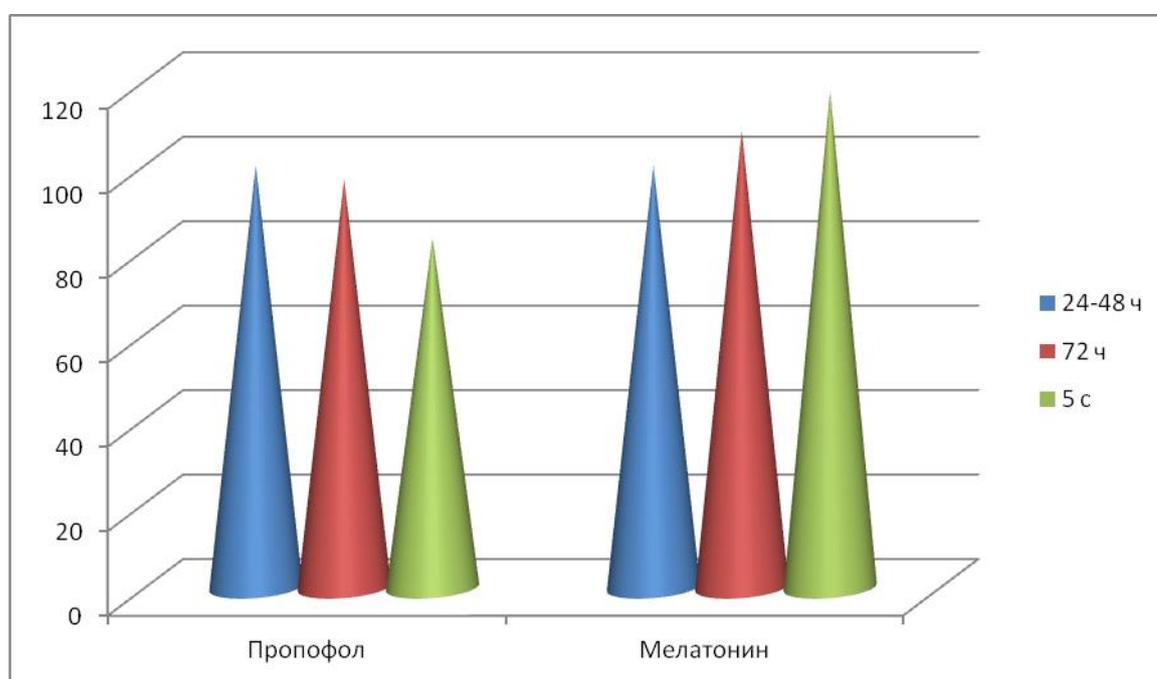


Рис. 3.4. Динамика изменения дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в ночные часы на протяжении пяти суток проведения седативной терапии, в %

- в дневное время суток доза пропофола, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови – чем выше уровень серотонина, тем больше требуется инфузия пропофола.

- в ночное время суток получено, что чем выше концентрация мелатонина в плазме крови, тем меньше требуется пропофола для достижения целевого

уровня седации;

- на 3-и и 5-е сутки проведения седативной терапии снижается концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и, наоборот, повышается концентрация мелатонина в крови в ночное время, что требует уменьшения дозы пропофола для достижения целевых значений седации.

3.6. Сравнение концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время на фоне проведения седативной терапии тиопенталом натрия и пропофолом у пациентов с политравмой в динамике до 5-и суток

Одним из заданий исследования являлось уточнение – имеется ли влияние применяемого для седации препарата (в нашем исследовании тиопентал-натрия и пропофол) на функциональную активность эпифиза, в зависимости от дневного или ночного режима.

Так, по представленным выше данным была получена четкая зависимость в виде того, что в дневное время глубина седации и доза гипнотика зависит от серотонина плазмы крови, а в ночное – от концентрации мелатонина плазмы крови.

Проанализировав первичные данные пациентов с политравмой (см. Приложение, табл. 1 – 13), были сопоставлены полученные данные для используемых в исследовании препаратов (табл. 3.13, 3.14).

Изменение доз вводимого пропофола, тиопентала-натрия и концентраций серотонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=46)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения)				
	Группа 2 (n=24)			Группа 1 (n=22)	
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л		Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л
1. 24-48 часов	1600,9±11,3	969,8±11,3	p<0,05 (группа 1 и 2)	629,6±11,8	985,6±13,9
2. 72 часа	1527,2±10,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	845,2±11,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	628,2±10,8	987,6±12,7 p<0,05 по сравнению со 2 группой
3. 120 часов	1439,3±9,3 p<0,00 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	804,1±10,1 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	583,7±9,8 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	946,1±10,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом; p<0,001 по сравнению со 2 группой

По данным табл. 3.13, обращало на себя внимание то, что у пациентов 2-й группы концентрация серотонина в плазме крови была достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы, уже начиная со 2-го этапа исследования (72 часа), не отличаясь друг от друга на первом этапе.

В качестве обсуждения, можно говорить об истощении серотонин-эргической системы у пациентов, как вследствие политравмы, так и вследствие проводимой седативной терапии. При этом, в дневное время суток пропофол будет вызывать более выраженное истощение серотонин-эргической системы, по сравнению с тиопенталом-натрия, уже начиная с 3-х суток проводимой терапии.

Таким образом, доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы. Соответственно, чем ниже будет концентрация серотонина плазмы крови, тем ниже будет доза вводимого препарата и, чем выше концентрация серотонина, тем выше доза препарата для достижения целевого уровня седации. При применении тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их.

При анализе показателей групп 1 и 2, полученных в ночное время суток (табл. 3.14), обращало на себя внимание то, что на фоне седативной терапии тиопенталом-натрия к 5-м суткам восстанавливались нормальные значения мелатонина плазмы крови, в отличие от пациентов, получавших седацию пропофолом.

Таблица 3.14

Изменение доз вводимого пропофола, тиопентала-натрия и концентраций мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток (n=46)

Этапы исследования	Седация в ночное (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения)				
	Группа 2 (n=24)			Группа 1 (n=22)	
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л		Доза тиопентала натрия в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
1. 24-48 часов	1516,3±18,2	84,5±2,5	p<0,05 (группа 1 и 2)	593,6±5,1	91,7±5,1
2. 72 часа	1466,1±13,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	92,1±2,1 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	587,6±5,0	92,7±5,0
3. 120 часов	1257,2±10,5 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	99,8±1,6 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,05 со 2 этапом	p<0,05 (группа 2)  p>0,05 (группа 1)	547,4±5,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	108,7±4,0 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом p<0,05 по сравнению с группой 2

При этом, динамика снижения дозы седативного препарата (которая зависит, как было выяснено, от концентрации мелатонина в ночное время) была выше у пропофола – снижение на 17,1% к 5-м суткам (по сравнению с 1-м этапом), по сравнению с тиопенталом-натрия – снижение на 13% к 5-м суткам (по сравнению с 1-м этапом). В качестве обсуждения данного факта, известно, что мелатонин образуется из серотонина при участии фермента гидроксиндол-О-метилтрансферазы. В проведенном нами исследовании выявлено, что в отличие от тиопентала-натрия, пропофол не вызывает снижения уровня эндогенного серотонина в ночное время. Возможно, пропофол влияет на фермент гидроксиндол-О-метилтрансферазу, препятствуя превращению серотонина в мелатонин, что не влияет на силу его седатирующего эффекта.

### Резюме к разделу 3.

В проведенном исследовании была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме здоровых добровольцев. В дневные часы уровень серотонина был выше, чем в ночные ( $1051,34 \pm 15,48$  нмоль/л vs  $399,56 \pm 16,57$  нмоль/л), а уровень мелатонина имел обратные показатели: днем ниже, чем ночью ( $37,41 \pm 3,12$  нмоль/л vs  $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л). Вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую, не взятую в исследование) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижается. Биоритмологическая активность эпифиза у пациентов с политравмой сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам.

Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации (4 уровень по шкале Ramsay, показатель 55-60 BIS-монитора):

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Выявленная сниженная секреция серотонина и мелатонина у пациентов, как в дневное, так и в ночное время суток, является отражением снижения функциональной активности эпифиза в целом и серотонин-эргической системы в частности, как вследствие политравмы, так и вследствие проводимой седативной терапии.

Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим, чем на фоне тиопентала-натрия, снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время.

При применении в качестве базового препарата тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их. Существует необходимость коррекции серотонин-эргической системы.

Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия

или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Важная практическая рекомендация – снижать стартовую дозу седации в ночное время. Учитывая циркадный ритм и выявленные фармакологические особенности, возможно, необходимо рассмотреть схему проведения седативной терапии в режиме – пропофол днем, тиопентал-натрия ночью.

Исключением из выявленной закономерности, являются особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретруется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

## РАЗДЕЛ 4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ  
КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Использование мелатонина как компонента седативной терапии у  
пациентов в ночные часы

Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ. С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается, препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией. Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов. В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии, в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии. Гастроэнтеральный путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями, меньшим количеством побочных кардио-респираторных эффектов и, что немаловажно, энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные, с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой

седации», не теряя в эффективности.

Исследование проведено в 2 группах пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии в послеоперационном периоде с диагнозом политравма.

Из пациентов ОРИТ, выбор седативной терапии у которых был проведен слепым методом: тиопенталом-натрия или пропофолом, были выбраны 46 пациентов с исходным (в начальные 24-48 часов) низким уровнем мелатонина плазмы крови в ночное время (группа 3 –  $59,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $59,6 \pm 3,2$  нмоль/л). Начиная с 1-го этапа исследования, до 5-х суток (3-го этапа) им через назогастральный зонд или перорально добавляли 6 мг мелатонина (в виде таблеток «Мелаксен»).

3 группа (24 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы (с 22.00 до 23.00 часов) пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток и одновременно проводили седативную терапию тиопенталом-натрия;

4 группа (22 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток (с 22.00 до 23.00) и одновременно проводили седативную терапию пропофолом. Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1.

Глубину седативной терапии больных, находящихся в ОРИТ, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay и объективным методом путем использования BIS-спектрального анализа деятельности

головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с авторской методикой модификации оценки глубины седации до 55-60 Ед.

Учитывая циркадный ритм, этим пациентам в период с 22.00 до 23.00 гастроэнтерально вводился «Мелаксен» 6 мг (2 таблетки). По данным, приведенным в табл. 4.1. видно, что как в группе 3, так и в группе 4 на фоне приема мелатонина к 5-м суткам достоверно увеличилась концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой.

Если взять исходные данные за 100%, то прирост произошел на 13,39% и 15,92% соответственно, без достоверной разницы от вида препарата, применяемого для седативной терапии (тиопентал-натрия или пропофол).

Таблица 4.1

Изменение концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время,  
 доз препаратов для седативной терапии на фоне назначения мелатонина 6 мг  
 на этапах исследования

Группы исследования	Доза препаратов для седации, мкг/кг/ч					Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л			
	до назначения мелатонина 6 мг (22.00-23.00)	72 часа	р (между до и 72 часа)	120 часов	р (между до и 120 часов)	до назначения мелатонина 6 мг (22.00-23.00)	72 часа	120 часов	р (между до и 120 ч)
Группа 3 (n=24)	679,92±12,12	648,14±10,05	–	624,15±9,16	<0,05	59,96±3,11	62,14±3,25	67,99±3,09	<0,05
Группа 4 (n=22)	1648,00±18,11	1421,21±13,06	<0,001	1305,05±13,05	<0,001	59,64±3,15	63,04±3,35	69,14±3,19	<0,05
Динамика показателей группа 3, в %	100,0	95,33	-	91,80	<0,05	100,0	103,64	113,39	<0,05
Динамика показателей группа 4, в %	100,0	86,24	<0,05	79,19	<0,05	100,0	105,70	115,92	<0,05
р между 3 и 4 группами	-	<0,05		<0,05		–	–	–	

Интересные с практической точки зрения данные были получены при оценке дозы вводимых препаратов для седации (табл. 4.1) в динамике за 5 суток проводимой терапии на фоне коррекции уровня эндогенного мелатонина экзогенным.

Так, в группе 3 (седация тиопенталом-натрия) на 3-и сутки проводимой терапии, под контролем глубины седации по показаниям BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД, возникла необходимость в снижении дозы тиопентала-натрия на 4,67% (с  $679,92 \pm 12,12$  мкг/кг/час до  $648,14 \pm 10,05$  мкг/кг/час), данные показатели достоверно не отличались и соответствовали приросту эндогенного мелатонина на 3,64% (табл. 4.1).

Повторная необходимость в достоверном снижении дозы тиопентала-натрия возникла на 5-е сутки седативной терапии, когда понадобилось снижение дозы на 8,2% от исходной (до  $624,15 \pm 9,16$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом исследования), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 13,39% (до  $67,99 \pm 3,09$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом исследования). Хотя данный показатель и оставался достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев в ночное время ( $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л).

В отличие от группы 3, у пациентов группы 4 (табл. 4.1.) необходимость в достоверном снижении дозы пропофола возникла уже на 3-е сутки проводимой терапии. Руководствуясь тем же уровнем глубины седации (показания BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД), дозу пропофола необходимо было уменьшать на 13,76% (до  $1421,21 \pm 13,06$  мкг/кг/час,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 3). Данному снижению соответствовало повышение уровня эндогенного мелатонина на 5,7% (до  $63,04 \pm 3,35$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по

сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 3).

На 5-е сутки пропофол необходимо было снижать на 20,81% ( $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 3), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 15,92% (до  $69,14 \pm 3,19$  нмоль/л,  $p < 0,05$ , по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 3).

Таким образом, применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой приводило к достоверному повышению уровня эндогенного мелатонина к 5-м суткам проводимой терапии. На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,76 до 20,81% к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,39%, что позволяло избежать истощения серотонин-эргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой терапии (рис. 4.1).

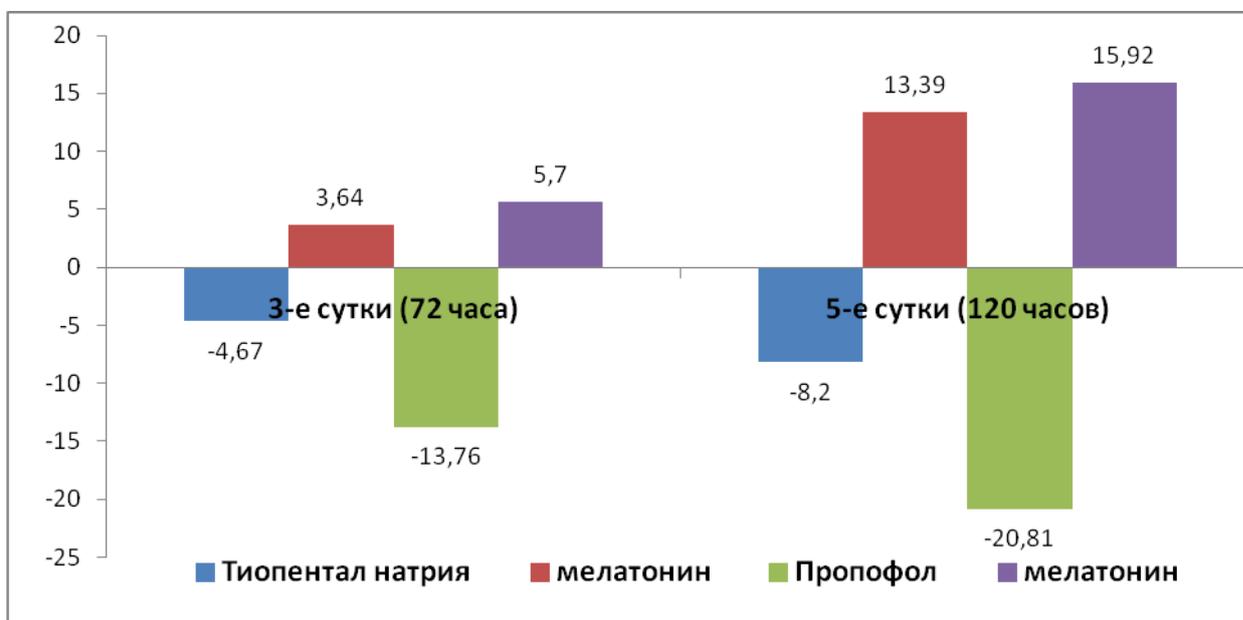


Рис. 4.1. Динамика изменения концентрации мелатонина (%) плазмы крови (ночью) и снижения (%) дозы вводимых гипнотиков на фоне приема мелатонина 6 мг

При оценке полученных данных было выявлено, что на этапах проведения исследования дозы вводимых тиопентала-натрия и пропофола имеют связь с концентрацией мелатонина плазмы крови (в ночное время суток). Однако на фоне приема в течение 5 суток седативной терапии 6 мг экзогенного мелатонина происходит «уравнивание» силы двух используемых гипнотиков, таким образом, что тиопентал-натрия становится равным 0,5 пропофолом. Что может быть важным при переходе с одного гипнотика на другой в процессе терапии.

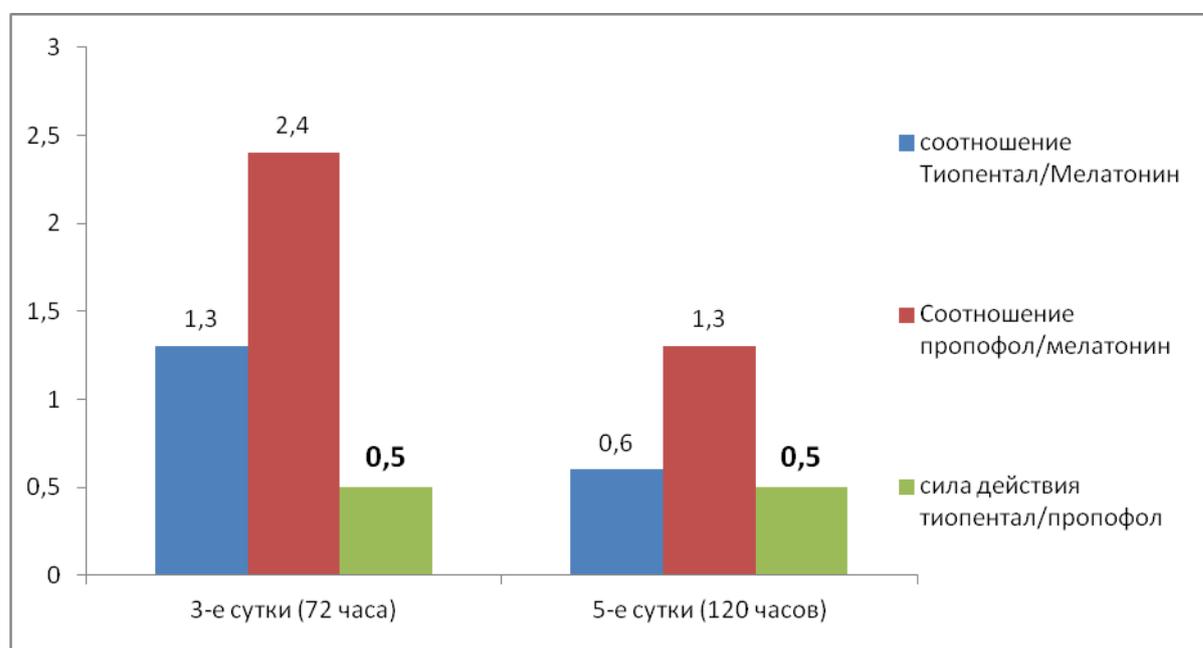


Рис. 4.2. Соотношение изменений дозы тиопентала-натрия и пропофола на фоне приема мелатонин 6 мг в течение 5 суток (в ночное время)

Как видно из данных, представленных на рис. 4.3, динамика концентрации мелатонина в крови у больных двух сравниваемых групп была примерно одинаковой. На пятые сутки концентрация мелатонина в крови была статистически повышена у пациентов обеих сравниваемых групп.

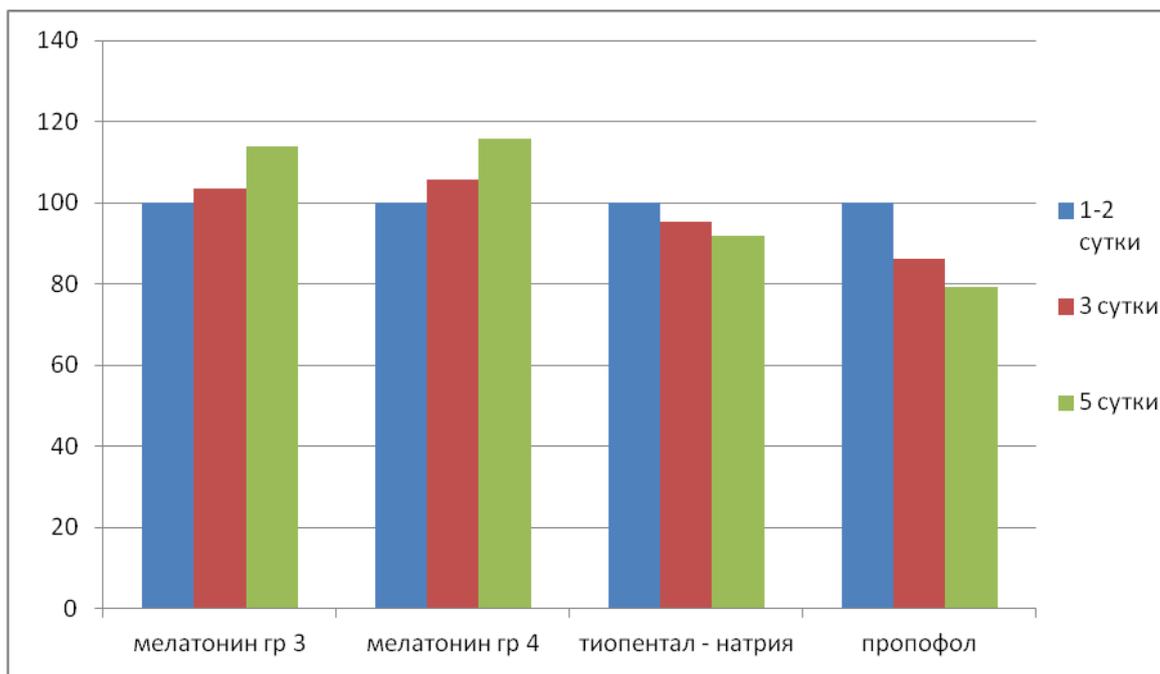


Рис. 4.3. Сравнительная динамика концентрация мелатонина в плазме крови, доз вводимых тиопентала натрия и пропофола, в %

При сравнительном анализе видно, что на пятые сутки дозы тиопентала натрия для достижения необходимой глубины седации были статистически значимо ниже, чем в 1-2 сутки.

На пятые сутки также были статистически достоверно ниже дозы вводимого пропофола по сравнению с 1-2 сутками наблюдения.

Если сравнивать дозы тиопентала-натрия и пропофола в %, то из данных следует, что дозы пропофола достоверно ниже, чем тиопентала натрия на пятые сутки исследования (рис. 4.3).

4.2. Использование экзогенного серотонина у пациентов с политравмой с целью создания условий для оценки неврологических, витальных показателей и условий для экстубации

Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов и нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина у пациентов с политравмой (см. Раздел 3), как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, с целью создания условий для оценки неврологических, витальных показателей и условий для экстубации, введение седативного препарата прекращали в 09.00. При показателях BIS-монитора  $48,0 \pm 3,1$  начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00.

Выявлено, что к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается сниженный уровень серотонина плазмы крови (на фоне пропофола –  $804,1 \pm 10,1$  нмоль/л; на фоне тиопентала-натрия –  $946,1 \pm 10,1$  нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых добровольцев ( $1051,3 \pm 15,5$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ), что затрудняет пробуждение после длительной ИВЛ. Для сравнения были отобраны по 12 пациентов из каждой группы, у которых проводилась седация тиопенталом-натрия или пропофолом (табл. 4.2). При оценке полученных данных был сделан вывод о том, что серотонин адипинат, который вводится в утренние часы, может обладать пробуждающим действием у седатированных пациентов, которым необходимо создание так называемого «неврологического»

окна. При этом у 100% пациентов 5 группы, через 60 минут после введения серотонина адипината отмечалось восстановление неврологических и когнитивных функций, что соответствовало оценке по BIS-монитору  $87,9 \pm 6,5$  ЕД. У пациентов 6 группы, через 60 минут положительная реакция отмечалась примерно у 50%, при этом средняя оценка по BIS-монитору составляла  $67,8 \pm 4,1$  ЕД. Для данной группы требовалось повторное введение 10 мг серотонина адипината, которое приводило к восстановлению неврологических и когнитивных функций, необходимых для экстубации через 45 минут у 100%.

4.2.1. Использование серотонина у пациентов, получавших седативную терапию тиопенталом натрия.

У пациентов 5 группы инфузию тиопентала-натрия прекращали в 09.00. С целью создания «неврологического» окна внутривенно болюсно вводили серотонин адипинат в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00 12 пациентам, которые в течение 4-х суток получали седативную терапию. Неврологический статус оценивали по следующим критериям каждые 15 минут, в общей сумме в течение 60 минут: реакция на голосовой раздражитель; открывание глаз по команде; реакция на интубационную трубку; общая двигательная реакция.

Одновременно проводилась динамическая оценка BIS-активности головного мозга. Введение серотонина начинали при показателях BIS-монитора  $48,0 \pm 3,1$ . Полученные результаты отражены в табл. 4.3.

Как видно из данных, представленных в табл. 4.3, количество пациентов, у которых можно было полноценно оценить неврологический статус после

введения 10 мг серотонина адипината, составляло половину от общего числа пациентов в группе.

Таблица 4.2

Динамика изменения неврологического статуса у пациентов 5 и 6 групп на фоне введения серотонина адипината 10 мг (введение с 9.00 до 10.00)

Группы исследования	Динамика неврологического статуса																			
	Реакция на голосовой раздражитель, в %				Открывание глаз по команде, в %				Реакция на интубационную трубку, в %				Общая двигательная реакция, в %				Показатели BIS-монитора, в %			
Минуты	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60
Группа 5 (n=12)	9,1	27,3	36,4	54,6	9,1	18,2	36,4	45,5	18,2	36,4	45,5	54,6	9,1	18,2	27,3	36,4	50,3 ±3,1	59,4 ±3,3	64,4 ±3,8	67,8 ±4,1
Группа 6 (n=12)	25,0	58,3	83,3	100	25,0	41,7	83,3	100	41,7	83,3	100	100	25	58,3	91,7	100	56,3 ±3,8	65,4 ±4,3	84,4 ±5,8	87,9 ±6,5
р (между группами 5 и 6)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Таблица 4.3

Динамика неврологического статуса под влиянием введения первой дозы серотонина у пациентов, получавших седацию тиопенталом натрия (группа 5)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	1/12 (9,1%)	3/12 (27,3%)	4/12 (36,4%)	6/12 (54,6%)
Открывание глаз по команде	1/12 (9,1%)	2/12 (18,2%)	4/12 (36,4%)	5/12 (45,5%)
Реакция на интубационную трубку	2/12 (18,2%)	4/12 (36,4%)	5/12 (45,5%)	6/12 (54,6%)
Общая двигательная реакция	1/12 (9,1%)	2/12 (18,2%)	3/12 (27,3%)	4/12 (36,4%)
Показатели BIS-монитора (при начале введения серотонина адипината: 48,0±3,1)	50,3±3,1	59,4±3,3	64,4±3,8 p<0,05	67,8±4,1 p<0,05

Примечание: 1/12 – количество пациентов, у которых был в наличии неврологический признак/общее число пациентов в группе.

6 пациентам, у которых не было признаков пробуждения, мы повторно внутривенно вводили 10 мг серотонина адипината и также проводили динамическое наблюдение в течение 60 мин. Полученные результаты приведены в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Динамика неврологического статуса после повторного назначения серотонина адипината (группа 5)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	2/6 (33,3%)	4/6 (67,7%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Открывание глаз по команде	2/6 (33,3%)	4/6 (67,7%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)
Реакция на интубационную трубку	3/6 (50,0%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Общая двигательная реакция	2/6 (33,3%)	3/6 (50,0%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Показатели BIS-монитора	67,3±3,4	74,4±4,3	80,4±4,8	87,8±5,5 p<0,05

Как видно из данных табл. 4.4, у всех пациентов, которым повторно вводился серотонина адипинат, через 45 минут неврологический статус оценивался по всем заявленным критериям. Уровень сознания после введения серотонина адипината у пациентов, как правило, удерживался в течение от 45 до 90 минут.

#### 4.2.2. Использование серотонина у пациентов, получавших седативную терапию пропофолом

Введение серотонина адипината для возможного создания «неврологического» окна у пациентов группы б проводили по той же схеме, что и у пациентов, получавших тиопентал-натрия для седации (см. 4.2.1).

Данные, полученные после внутривенного болюсного введения 12 пациентам серотонина адипината в дозе 10 мг представлены в табл. 4.5. Введение серотонина начинали при показателях BIS- монитора  $48,6 \pm 3,4$ .

Таблица 4.5

Динамика неврологического статуса под влиянием введения серотонина у пациентов, получавших седацию пропофолом (группа б)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	3/12 (25,0%)	7/12 (58,3%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)
Открывание глаз по команде	3/12 (25,0%)	5/12 (41,7%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)
Реакция на интубационную трубку	5/12 (41,7%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)
Общая двигательная реакция	3/12 (25,0%)	7/12 (58,3%)	11/12 (91,7%)	12/12 (100%)
Показатели BIS-монитора (при начале введения серотонина адипината: $48,6 \pm 3,4$ )	$56,3 \pm 3,8$	$65,4 \pm 4,3$	$84,4 \pm 5,8$ $p < 0,05$	$87,9 \pm 6,5$ $p < 0,05$

Из результатов табл. 4.5 видно, что болюсное однократное внутривенное введение серотонина адипината создавало «неврологическое» окно через 60 минут у всех пациентов группы б, которые в качестве седативной терапии получали пропофол.

Таким образом, более эффективно введение серотонина у пациентов, которые в качестве седативного лечения получали пропофол.

В качестве резюме и обсуждения, необходимо указать, что вряд ли целесообразно проводить длительную седативную терапию с глубокой утратой сознания, так как в последнее время появились данные о том, что каждый час продолжительной глубокой анестезии ( $BIS < 45$ ) увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4%, а также увеличивает риск нарушения памяти, удлиняет время пребывания пациента в реанимации. Полученные результаты указывают на необходимость уменьшения доз препаратов для седации в динамике проведения длительной седативной терапии. Снижение доз тиопентала натрия и пропофола в процессе проведения седативной терапии важно с той точки зрения, что при инфузии постоянных дозировок в течение нескольких суток у пациентов регистрируется самопроизвольное углубление сознания, которое может сопровождаться гипоксией мозга. Показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал натрия и пропофола) при проведении длительной седативной терапии, а назначение экзогенного серотонина оказывает быстрый пробуждающий эффект.

Следует отметить, что у всех пациентов, которым назначали уже первую дозу серотонина, через 5-10 минут регистрируется бурная перистальтика кишечника, нередко заканчивающаяся актом дефекации. Усиление

перистальтики кишечника под влиянием серотонина адипината было продемонстрировано как на изолированной кишке, так и у больных в послеоперационном периоде.

## РАЗДЕЛ 5

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном открытом, продольном, проспективном, рандомизированном исследовании была достигнута цель в виде усовершенствования стратегии седативной терапии у пациентов с политравмой в ОРИТ (исходя из циркадных ритмов (дневной и ночной режимы)) и практически применена коррекция доз вводимых препаратов (тиопентал-натрия и пропофол), в зависимости от уровней серотонина и мелатонина плазмы крови, возраста пациентов (старше и младше 35 лет), проведена фармакологическая коррекция выявленных нарушений препаратами экзогенного мелатонина и серотонина.

Клиническая часть исследования проведена с 2010 по 2017 гг. в отделениях анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (зав. отд. Осканова М.Ю.); анестезиологии и реанимации многопрофильного центра г. Беслан и отделении анестезиологии и интенсивной терапии клиники Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА) (руководитель д.мед.н., проф. Слепушкин В.Д.). Всего обследовано 116 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет ( $34,4 \pm 2,1$  год), из них мужчин – 83, женщин – 33. Обследовались больные в послеоперационном периоде с сочетанной травмой (грудь, живот, конечности) или с множественными травмами конечностей. Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 84 больных (72,4%), минно-взрывную

травму в результате террористических актов – 32 пациента (27,6%). Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, колебалась в пределах от 25 до 32 баллов, в среднем составляя  $26,4 \pm 2,3$  балла. В зависимости от вида травмы пациенты имели следующее разделение: травма грудной клетки с повреждением конечностей 22 пациента (19,0%), травма брюшной полости с повреждением конечностей 33 пациента (28,4%) и множественные повреждения конечностей 61 (52,6%). Седативная терапия у пациентов проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 5 суток.

При поступлении в клинику все больные после минимального обследования, параллельно с проведением противошоковой терапии, были оперированы под общим наркозом по типу ТВВА с интубацией трахеи. При необходимости проводилась торакотомия, лапаротомия или их сочетания. Оперативные вмешательства были направлены на остановку кровотечения, а также на стабилизацию отломков конечностей. В послеоперационном периоде все больные получали интенсивную терапию, включающую анальгезию, антибиотикотерапию, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, при необходимости – гемодинамическую поддержку. Нутритивная поддержка осуществлялась с третьих суток с учетом биологических ритмов: полное парентеральное питание смесями типа «три в одном», введение ограничивали «дневным ритмом» с 08.00 до 20.00. Искусственная вентиляция легких у больных, получавших седативную терапию, проводилась в режиме ВІРАР (вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure) при помощи вентилятора SAVINA.

Обязательным компонентом являлась анальгезия, которая осуществлялась у всех больных путем введения раствора фентанила через шприцевой дозатор в

дозировке  $4,27 \pm 0,66$  мкг/ч –  $3,11 \pm 0,43$  мкг/ч (в первые 72 часа доза фентанила составляла  $4,27 \pm 0,66$  мкг/ч, до 120 часов включительно –  $3,11 \pm 0,43$  мкг/ч).

С целью определения референтных значений серотонина и мелатонина в сыворотке, дополнительно были обследованы 18 добровольцев (10 женщин и 8 мужчин), в возрасте 24-50 лет. Пробы набирались в 12.00 и 24.00, для выявления особенностей экскреции гормонов в ночное и дневное время. В пробах венозной крови, которые забирались как у здоровых лиц, так и у больных в 12.00 и в 24.00 определялась концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуорометрически при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония). При этом были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина плазмы крови для дневного и ночного времени. Так, концентрация мелатонина в пробах крови, взятых у добровольцев в 12.00, составляла от 26 до 39 нмоль/л (среднее значение –  $37,41 \pm 3,12$  нмоль/л), в 24.00 – от 83 до 124 нмоль/л (среднее значение –  $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л). Концентрация серотонина в пробах крови, взятых в 12.00, составляла от 953 до 1149 нмоль/л (среднее значение –  $1051,34 \pm 15,48$  нмоль/л), взятых в 24.00 – от 365 до 448 нмоль/л (среднее значение –  $399,56 \pm 16,57$  нмоль/л). Полученные данные о содержании мелатонина и серотонина в пробах венозной крови у здоровых лиц соответствовали опубликованным нормам.

Пациенты, находящиеся в отделении реанимации в послеоперационном периоде (116 пациент) были распределены, в зависимости от задач исследования, на 6 групп (проводилось деление (рандомизация) слепым методом по виду выбора препарата для проведения седативной терапии в группах 1 – 4). Исследование в группах 1 и 2 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап –

120 часов.

Исходя из задач исследования, в 1 и 2 группах было проведено дополнительное разделение пациентов по возрасту: старше 35 лет и младше 35 лет. В группе 1: до 35 лет – 12 пациентов, старше 35 лет – 10 пациентов. В группе 2: до 35 лет – 13 пациентов, старше 35 лет – 11 пациентов. Учитывали концентрацию серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время, а также изменение дозы вводимого гипнотика (тиопентала-натрия или пропофола), в зависимости от концентрации исследуемых гормонов, времени суток и длительности проведения седативной терапии. Исследование в группах 3 и 4 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов, в этих группах проводилась коррекция уровня эндогенного мелатонина пероральным/назогастральным введением мелатонина 6 мг на протяжении 5 суток седативной терапии. В группах 5 и 6, оценивали динамику неврологического статуса под влиянием введения серотонина адипината у пациентов. Оценивали реакцию на голосовой раздражитель, открывание глаз по команде, реакцию на интубационную трубку, общую двигательную реакцию, показатели BIS-монитора в динамике через 15, 30, 45 и 60 минут.

В литературе отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина с критическими состояниями, связанными с политравмой. Также, отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов эпифиза мелатонина и серотонина у пациентов с политравмой с видом препарата, используемого для седации (в нашем исследовании: тиопентал-натрия и пропофол).

На первом этапе исследования было выявлено, что у пациентов,

перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в начальные 24-48 часов, средние значения концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток снижены на 6,2% (до  $985,55 \pm 13,90$  нмоль/л), по сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ( $p < 0,05$ ). Также в дневное время суток на 40% снижена концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой по сравнению со здоровыми лицами (до  $22,45 \pm 2,97$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Концентрация мелатонина в плазме крови повышается в ночное время в 4 раза (до  $91,72 \pm 5,06$  нмоль/л), но все же, остается достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (до  $335,41 \pm 15,11$  нмоль/л), но все же, она достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ).

На следующем этапе исследования было выявлено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствовала достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови и мелатонина в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были достоверно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В ночное время концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в 4 раза, но все же, оставалась ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижалась в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами. При этом в группе 1 концентрация серотонина в ночное время была достоверно ниже, чем в группе

2 ( $p < 0,05$ ). По сравнению с группой добровольцев, в группе с применением тиопентала-натрия концентрация серотонина плазмы крови в ночное время была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы пропофола, для которой не было выявлено достоверных отличий. Таким образом, было выявлено, что в ночное время, седация с применением тиопентала-натрия вызывает достоверное большее снижение концентрации серотонина плазмы, по сравнению с пропофолом.

Полученные результаты говорили о следующем:

а) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму);

б) биоритмологическая активность эпифиза у обследуемых пациентов сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам;

в) проводимая седативная терапия у пациентов с политравмой может оказывать влияние на функциональную активность эпифиза, в зависимости от вида используемого препарата (гипнотика) и, в свою очередь, зависеть от нее.

Оценке выявленных особенностей посвящены дальнейшие разделы исследований.

Руководствуясь разработанными рекомендациями (см. Раздел «Материал и методы»), дозу препарата седации (тиопентала-натрия или пропофола) подбирали для достижения 4 уровня седации по шкале Ramsay, которая соответствовала показателям 55-60 BIS-монитора.

Далее был проведен анализ между дозами используемых для седации препаратов – тиопентала-натрия и пропофола, и концентрациями в крови серотонина и мелатонина в различное время суток.

Получены следующие результаты. В первые 24-48 часов после начала проведения седативной терапии в дневное время суток дозы тиопентала натрия у различных пациентов колебались от 590 до 690 мкг/кг/час. Чем можно объяснить, что дозы используемого для седации тиопентала-натрия отличались у разных больных? Анализ данных показал, что у ряда пациентов (14 человек) доза тиопентала натрия, необходимая для достижения целевых значений седации (4 уровень по шкале седации Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) составляла  $602,14 \pm 7,14$  мкг/кг/час, а у 8 человек –  $677,50 \pm 7,01$  мкг/кг/час. Различие статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Провели сопоставление между концентрацией серотонина у больных, у которых доза тиопентала-натрия была  $602,14 \pm 7,14$  мкг/кг/час (14 пациентов), и у которых доза тиопентала-натрия составляла  $677,50 \pm 7,01$  мкг/кг/час. Получено, что в первой группе концентрация серотонина в плазме крови составила  $948,85 \pm 6,11$  нмоль/л, а во второй группе –  $1003,00 \pm 5,15$  нмоль/л. Различие между двумя группами статистически достоверно –  $p < 0,01$ . Поскольку серотонин относится к гормону «бодрости», то есть обеспечивает активность организма в дневное время суток, то это объясняет полученный факт, что при высоком уровне серотонина требуются большие дозы тиопентала натрия для седации, и – наоборот.

Зависимости между дозами тиопентала натрия и концентрацией мелатонина в плазме крови у пациентов в дневное время суток нами не обнаружено. Это объясняется тем, что активность мелатонина проявляется в

ночное время суток, то есть мелатонин относят к гормону «сна» или «темноты».

Следующим этапом исследования явилось сопоставление доз используемого тиопентала натрия и уровня мелатонина у пациентов в ночное время суток.

Получено, что в ночное время суток для обеспечения целевой седации пациентов с политравмой требуется тиопентала натрия на 6% меньше по сравнению с дневным временем ( $p < 0,05$ ). Концентрация мелатонина в плазме крови повышается в ночное время в 4 раза, но все же остается ниже, чем у здоровых лиц. Концентрация серотонина, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же она остается ниже, чем у здоровых лиц.

Была проанализирована зависимость между дозой тиопентала натрия и содержанием мелатонина в крови у пациентов в ночные часы через 24-48 часов от начала проведения седативной терапии. Получено, что у пациентов, которые получали дозу тиопентала натрия менее 600 мкг/кг/ч (12 человек), концентрация мелатонина в крови составила  $98,08 \pm 3,41$  нмоль/л, а у тех, у которых доза составила более 600 мкг/кг/ч, концентрация мелатонина в плазме крови равнялась  $84,10 \pm 2,96$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

То есть, в ночные часы, чем выше концентрации в плазме крови мелатонина, тем меньше требуется тиопентала натрия для обеспечения целевых значений седации, и, – наоборот. Это положение объясняется тем, что мелатонин является эндогенным гормоном сна и для получения необходимого седативного эффекта происходит суммация действий эндогенного мелатонина и экзогенного тиопентала натрия.

В группе 2, были выявлены аналогичные закономерности.

Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации (4 уровень по шкале Ramsay, показатель 55-60 BIS-монитора):

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Выявленная сниженная секреция серотонина и мелатонина у пациентов, как в дневное, так и в ночное время суток, является отражением снижения функциональной активности эпифиза в целом и серотонин-эргической системы в частности, как вследствие политравмы, так и вследствие проводимой седативной терапии.

Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим, чем на фоне тиопентала-натрия, снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время.

Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Важная практическая рекомендация - снижать стартовую дозу седации в ночное время. Учитывая циркадный ритм и выявленные фармакологические особенности, возможно, необходимо

рассмотреть схему проведения седативной терапии в режиме – пропофол днем, тиопентал-натрия ночью.

Кроме времени суток при проведении седативной терапии тиопенталом натрия или пропофолом следует учитывать и возраст пациента. Обнаружено, что у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина в ночные часы суток и им для достижения целевых значений седации требуются меньшие дозы пропофола, тогда как у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше, для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется примерно на 6% больше дозы пропофола и на 20% больше тиопентала-натрия по сравнению с лицами в возрасте до 35 лет.

Также получено, что лицам старше 35 лет в дневное время суток требуется примерно на 12% меньше дозы тиопентала натрия и на 5% – меньше пропофола, что связано со сниженным количеством серотонина в плазме крови у лиц данного возраста.

Снижение содержания серотонина и мелатонина в крови у лиц старше 35 лет, является отражением снижения функциональной активности эпифиза с возрастом, что описано ранее рядом авторов.

Таким образом, особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе;

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой

глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретруется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика;

- на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропофол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

Следующим этапом исследования было определение доз тиопентала натрия и содержания серотонина и мелатонина в крови в динамике – на 3-и и 5-е сутки от начала проведения седативной терапии. Оказалось, что в дневные часы на 3-и сутки содержание серотонина и мелатонина в крови, а также дозы тиопентала натрия не отличались от таковых, что регистрировалось в дневные часы в начальные 24-48 часов от начала проведения седативной терапии. Однако, на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии дозы тиопентала натрия в дневные часы для достижения целевых показателей седации пришлось снизить на 8% по сравнению с 1-2-ми сутками, что статистически было достоверно ( $p < 0,05$ ). Одновременно наблюдалось

уменьшение в крови содержания серотонина на 6% ( $p < 0,05$ ).

О чем это может говорить?

Динамическое снижение уровня содержания серотонина в крови может быть следствием снижения функциональной активности эпифиза и других серотонин-эргических структур. Снижение уровня серотонина в сыворотке крови описывается у пациентов с выраженными клиническими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств, что, вероятно, может иметь место и у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Определение содержания мелатонина в крови на 3-5-е сутки показало, что у критических пациентов на 3-и сутки в крови в ночные часы концентрация мелатонина в крови возрастает почти в 4 раза, но все же остается ниже, чем у здоровых лиц. На 5-е сутки концентрация мелатонина в ночное время суток достигает значений таковых у здоровых лиц. Дозы тиопентала натрия для достижения целевых значений седации на 3-и сутки в ночное время суток необходимо снижать на 7%, а на 5-е сутки в ночное время суток – на 13%.

Таким образом, выявлена закономерность – увеличение концентрации в крови мелатонина в крови требует снижения доз тиопентала натрия на третьи и пятые сутки проведения седативной терапии. Полученные нами результаты дают основание говорить, что материальным субстратом данного факта является повышение уровня в крови мелатонина, который рядом автором относят к гормону «сна».

Практически аналогичные результаты были получены и у лиц 2-й группы, которым в качестве компонента седативной терапии использовали пропофол. Было выявлено, что имеется зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией

серотонина в крови в дневное время суток, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в крови, тем больше требуется доза пропофола. В ночное время суток выявлена зависимость между концентрацией мелатонина в крови и необходимой дозой пропофола, а именно: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы пропофола необходимы для достижения целевых значений седации, и – наоборот. Различие между пациентами 1-й группы (тиопентал-натрия) и 2-й группы (пропофол) заключалось в том, что больным второй группы на 5-е сутки проведения седативной терапии для достижения целевых значений дозу пропофола в ночной период необходимо снижать на 17% (тиопентал-натрия – на 13%).

Таким образом, при применении в качестве базового препарата тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их. Существует необходимость коррекции серотонин-эргической системы.

Мы попытались схематично изобразить взаимоотношения между дозами гипнотиков (тиопентал-натрия и пропофол) и концентрацией серотонина и мелатонина у критических больных во время проведения седации в дневное и ночное время суток (рис. 5.1, 5.2).

Обобщая, можно сказать, что имеется прямая зависимость между концентрацией в крови уровня серотонина в дневные часы и дозой гипнотика в процессе проведения длительной седативной терапии. И, наоборот, прослеживается обратная зависимость между уровнем мелатонина в крови и дозой вводимого гипнотика, необходимого для достижения целевых значений седации. Прямая зависимость с серотонином отмечается в дневное время суток,

обратная зависимость с мелатонином – в ночное время суток.

Далее мы провели исследования с целью определения возможного дополнительного использования экзогенного мелатонина для седации у больных, которым требовались большие дозы тиопентала натрия или пропофола в ночные часы для достижения конечных точек седативной терапии.

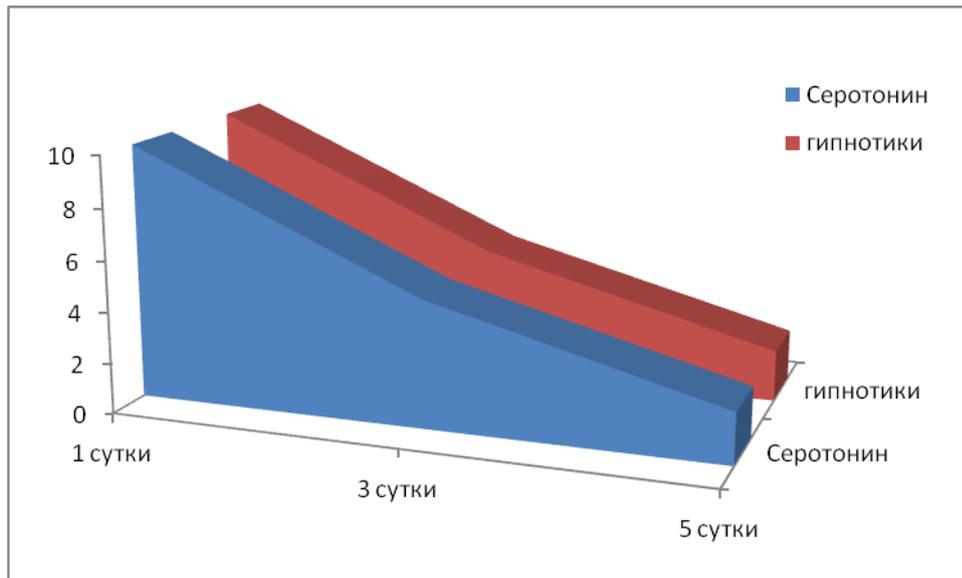


Рис. 5.1. Зависимость между содержанием серотонина в плазме крови и дозами гипнотиков в дневное время

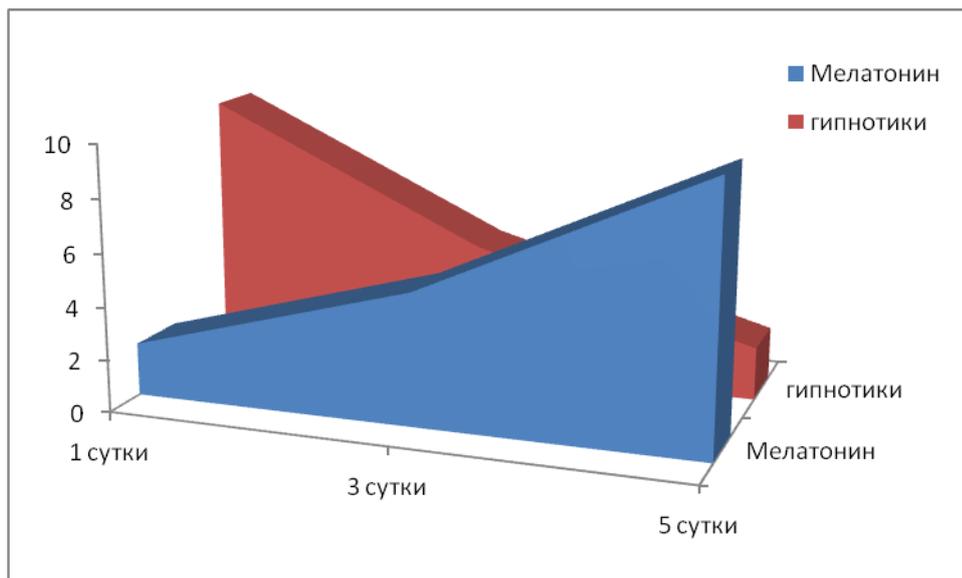


Рис. 5.2. Зависимость между содержанием мелатонина в плазме крови и дозами гипнотиков в ночное время

У таких больных снижено содержание мелатонина в крови, что было показано нами (группа 3 –  $59,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $59,6 \pm 3,2$  нмоль/л). О возможности непосредственного использования мелатонина в анестезиологии в литературе имеются лишь отдельные сообщения. В результате проведенных исследований нами было показано, что назначение больным, находящимся под седацией, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток приводило к статистически значимому повышению уровня эндогенного мелатонина ( $p < 0,05$ ) к 5-м суткам проводимой терапии (группа 3 –  $67,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $69,1 \pm 3,2$  нмоль/л). На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% ( $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час) до 20,8% ( $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4% (с  $679,9 \pm 12,1$  мкг/кг/час до  $624,2 \pm 9,2$  мкг/кг/час).

Снижение доз тиопентала натрия и пропофола в процессе проведения седативной терапии важно с той точки зрения, что при инфузии постоянных дозировок в течение нескольких суток у пациентов регистрируется самопроизвольное углубление сознания, которое может сопровождаться гипоксией мозга.

Выявлено, что к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается сниженный уровень серотонина плазмы крови (на фоне пропофола –  $804,1 \pm 10,1$  нмоль/л; на фоне тиопентала-натрия –  $946,1 \pm 10,1$  нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых добровольцев ( $1051,3 \pm 15,5$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Если расценивать серотонин как гормон «бодрости», то можно было предположить, что экзогенное назначение серотонина могло оказывать пробуждающий эффект

при длительной седативной терапии для создания, например, условий для оценки неврологических, витальных показателей и создания условий для экстубации. С этой целью внутривенно болюсно вводили серотонин адипинат в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00 12 пациентам, которые в течение 4-х суток получали седативную терапию путем инфузии тиопентала-натрия. Неврологический статус оценивали каждые 15 минут, в общей сумме в течение 60 минут. Одновременно проводилась динамическая оценка BIS-активности головного мозга.

Получено, что полноценно оценить неврологический статус после введения болюсно 10 мг серотонина адипината, можно было у 6 из 12 пациентов. Шести пациентам, у которых не было признаков пробуждения, дополнительно болюсно внутривенно вводили 10 мг серотонина адипината и также проводили динамическое наблюдение в течение 60 минут. Получено, что у всех пациентов, которым повторно вводился серотонина адипинат, через 45 минут неврологический статус оценивался по всем заявленным критериям.

Уровень сознания после введения серотонина адипината у пациентов удерживается от 45 до 90 минут.

Болюсное однократное внутривенное введение серотонина адипината создавало условия для оценки неврологических, витальных показателей и условия для экстубации через 60 минут у всех пациентов, которые в качестве седативной терапии получали инфузию пропофола.

Таким образом, показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал-натрия и пропофол) при проведении длительной седативной терапии, а назначение экзогенного серотонина оказывает быстрый пробуждающий эффект.

## ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании была достигнута цель в виде усовершенствования стратегии седативной терапии у пациентов с политравмой (исходя из циркадных ритмов (дневной и ночной режимы)) и практически применена коррекция доз вводимых препаратов (тиопентал-натрия и пропофол), в зависимости от концентрации серотонина и мелатонина плазмы крови, возраста пациентов (старше и младше 35 лет), проведена фармакологическая коррекция выявленных нарушений препаратами экзогенного мелатонина и серотонина.

1. У пациентов, с политравмой в послеоперационном периоде функциональная активность эпифиза снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови с группой здоровых добровольцев определено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствует достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови (группа 1 –  $985,6 \pm 13,9$ ; группа 2 –  $969,8 \pm 11,3$  нмоль/л) и мелатонина (группа 1 –  $22,5 \pm 3,0$ ; группа 2 –  $21,3 \pm 2,0$  нмоль/л) в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В ночное время концентрация мелатонина в плазме крови повышается в 4 раза (группа 1 –  $91,7 \pm 5,1$ ; группа 2 –  $84,5 \pm 2,5$  нмоль/л), но статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза

по сравнению с дневными часами (группа 1 –  $335,4 \pm 15,1$ ; группа 2 –  $370,2 \pm 10,1$  нмоль/л).

2. Установлено, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия  $< 650$  мкг/кг/час или  $> 650$  мкг/кг/час; пропофол  $< 1600$  мкг/кг/час или  $> 1600$  мкг/кг/час), необходимая для создания целевой глубины седации должна соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Необходимо снижать стартовую дозу седации в ночное время. Стратегия седативной терапии зависит от патофизиологических принципов:

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

3. Выявлены особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков значимо ниже ( $p < 0,05$ ) (тиопентал-натрия –  $587,0 \pm 5,1$  мкг/кг/час; пропофол –  $1568,7 \pm 18,9$  мкг/кг/час), чем у пациентов

младше 35 лет (тиопентал-натрия –  $665,0 \pm 6,6$  мкг/кг/час; пропофол –  $1644,1 \pm 28,1$  мкг/кг/час), у пациентов старше 35 лет также отмечается и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низкая концентрация серотонина в плазме крови (группа 1 –  $864,6 \pm 9,5$  нмоль/л; группа 2 –  $860,6 \pm 9,9$  нмоль/л), по сравнению с пациентами, младше 35 лет (группа 1 –  $1003,3 \pm 10,6$  нмоль/л; группа 2 –  $997,5 \pm 10,1$  нмоль/л);

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретировается больше мелатонина (группа 1 –  $97,3 \pm 7,1$  нмоль/л; группа 2 –  $92,0 \pm 4,4$  нмоль/л) и для достижения целевых значений седации им требуется статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньшие дозы гипнотика (тиопентал-натрия –  $549,2 \pm 5,9$  мкг/кг/час; пропофол –  $1473,5 \pm 11,1$  мкг/кг/час), чем у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше (группа 1 –  $83,7 \pm 5,1$  нмоль/л; группа 2 –  $69,8 \pm 3,2$  нмоль/л). Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток ( $p < 0,05$ ) требуется большее количество гипнотика (тиопентал-натрия –  $657,8 \pm 6,8$  мкг/кг/час; пропофол –  $1566,8 \pm 19,0$  мкг/кг/час).

4. Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим ( $p < 0,05$ ) (72 часа –  $845,2 \pm 11,0$  нмоль/л; 120 часов –  $804,1 \pm 10,1$  нмоль/л), чем на фоне тиопентала-натрия (72 часа –  $987,6 \pm 12,7$  нмоль/л; 120 часов –  $946,1 \pm 10,1$  нмоль/л), снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время. На фоне использования тиопентала-натрия, в ночное время, у пациентов с политравмой, концентрация мелатонина в плазме крови к 5-м суткам (120 часов) (группа 1 –  $108,7 \pm 4,0$  нмоль/л; группа 2 –  $99,8 \pm 1,6$  нмоль/л) не отличается от показателей у здоровых добровольцев.

5. При применении в качестве базового препарата седации иопентала-

натрия снижение дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их суток седативной терапии.

6. Применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой, с исходно низкой концентрацией мелатонина в плазме крови (группа 3 –  $59,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $59,6 \pm 3,2$  нмоль/л) приводило к статистически значимому повышению уровня эндогенного мелатонина ( $p < 0,05$ ) к 5-м суткам проводимой терапии (группа 3 –  $67,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $69,1 \pm 3,2$  нмоль/л). На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% ( $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час) до 20,8% ( $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4% (с  $679,9 \pm 12,1$  мкг/кг/час до  $624,2 \pm 9,2$  мкг/кг/час), что позволяло избежать функциональной недостаточности эпифиза.

7. Выявлено, что к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается сниженный уровень серотонина плазмы крови (на фоне пропофола –  $804,1 \pm 10,1$  нмоль/л; на фоне тиопентала-натрия –  $946,1 \pm 10,1$  нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых добровольцев ( $1051,3 \pm 15,5$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ), что затрудняет пробуждение после длительной ИВЛ. Болюсное внутривенное введение 10 мг серотонина адипината позволяет создавать условия для оценки неврологических, витальных показателей и создания условий для экстубации (BIS  $87,8 \pm 5,5$  открывание глаз по команде, реакция на голосовой раздражитель и интубационную трубку, общая двигательная реакция), через 60 минут у 100% пациентов, которые в качестве седативной терапии получали пропофол, и у 50%, которые получали тиопентал-натрия (повторное введение 10 мг серотонина адипината позволяло достигать положительного эффекта через 45 минут у 100% пациентов).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз тиопентала-натрия в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям:

Сутки седативной терапии	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	629,6±11,8	593,6±5,1
3 сутки (72 часа)	628,2±10,8	587,6±5,0
5 сутки (120 часов)	583,7±,8	547,4±5,0

2. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз пропофола в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям:

Сутки седативной терапии	Доза пропофола в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	1600,9±16,3	1516,3±18,2
3 сутки (72 часа)	1527,2±10,0	1466,1±13,0
5 сутки (120 часов)	1439,3±9,3	1257,2±10,5

3. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию тиопенталом-натрия, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентала-натрия на 3-и сутки – с 679,9±12,1 мкг/кг/час на 4,7% (до 648,1±10,1 мкг/кг/час), на 5-е сутки – на 8,2% (до 624,2±9,2 мкг/кг/час) (p<0,05).

4. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию пропофола дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку пропофола с  $1648,0 \pm 18,1$  мкг/кг/час на 3-и сутки – на 13,8% (до  $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час, на 5-е сутки – на 20,8% (до  $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) ( $p < 0,05$ ).

5. Исходя из клинической необходимости (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью создания условий для оценки неврологического и витального статуса пациентов, нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина, у пациентов с политравмой на 5-е сутки проводимой терапии, прекращают введение седативного препарата в 09.00. При показателях BIS-монитора  $48,0 \pm 3,1$  начинают внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг позволяет создать через 60 минут у 100% пациентов, которые в качестве седативной терапии получали седацию пропофолом: BIS  $87,8 \pm 5,5$ ; реакцию на голосовой раздражитель; открывание глаз по команде; реакцию на интубационную трубку; общую двигательную реакцию. У пациентов с базисной терапией тиопенталом-натрия: BIS  $67,8 \pm 4,1$ ; реакция на голосовой раздражитель у 54,6%; открывание глаз по команде у 45,5%; реакция на интубационную трубку у 54,6%; общая двигательная реакция у 34,6%), требуется повторное внутривенное болюсное введение серотонина адипината в дозе 10 мг, после которого через 45 минут показатель BIS составлял  $67,8 \pm 4,1$ , а все остальные исследуемые показатели восстанавливались у 100%. Общая длительность действия серотонина адипината у пациентов составляла от 45 до 90 минут.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ эффективности применения мелатонина в качестве препарата для премедикации в сравнении с пероральным приемом мидазолама [Текст]/ В.М. Женило [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2011.– №5.– С.74-76.
2. Анисимов, В. Н. Антиоксидантная роль эпиталамина и мелатонина [Текст] / В.Н.Анисимов, А.В.Арутюнов, В.Х. Хавинсон // «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». – СПб: Наука, 1996. – С. 15.
3. Арушанян, Э.Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 2. Влияние мелатонина на сердечную деятельность в норме и при патологии [Текст] / Э.Б. Арушанян, Э.В.Бейер// Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2011.– №2. –С.90 - 95.
4. Ассоциации концентраций цитокинов, катехоламинов и серотонина сыворотки периферической крови и гемодинамика в системе эпидуральных вен у пациентов с вертеброгенными пояснично-крестцовыми радикулопатиями [Текст] / М.В.Горячева [и др.] // Аллергология и иммунология.–2015.– Т. 15 – №3. – С.299.
5. Беляков, В.И. Влияние препарата «Мелаксен» на поведенческий статус крыс, подвергающихся воздействию измененного фотопериода[Текст] / В.И.Беляков, Д.С. Громова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т.14. – №1. – С.200.
6. Березова, Д.Т. Коррекция мелатонином патологических десинхронозов у студентов-медиков [Текст] / Д.Т. Березова, Л.Т. Урумова, Ф.С. Датиева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2015. – Т.ХХI, Вып.4 (34). – С.7-12.
7. Брин, В.Б. Антиоксидантная активность мелатонина в условиях экспериментального отравления тяжелыми металлами [Текст] / В.Б. Брин, А.К. Митциев, К.Г. Митциев // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2015. – Т. ХХI, Вып.4 (34). – С. 12-16.
8. Бурлуцкий, А.П. Опухоли шишковидной железы [Текст] /

А.П.Бурлуцкий. – М.: Медгиз, 1962. – 168 с.

9. BIS мониторинг в контроле глубины анестезии у детей при операциях средней продолжительности [Текст] / М.Ф. Ермаченко [и др.]. // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2007. – №22. – С.22-24.

10. Ващенко, В.Г. Мониторинг вызванных потенциалов и BIS -индекса в абдоминальной хирургии [Текст] / В.Г.Ващенко, В.М.Женило, М.В. Женило // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №5. – С.14.

11. Влияние Мелаксена (мелатонина) на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с сердечно-сосудистой патологией в период магнитных бурь [Текст] / А.В. Смирнова [и др.]. //1 Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 126-127.

12. Влияние мелатонина на энергообеспеченность тканей в динамике экспериментального травматического шока [Текст] / И.В. Егоров [и др.]. // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 1998. – №1. – С. 29-31.

13. Гологорский, В. А. Проблема седации в интенсивной терапии [Текст] / В.А. Гологорский // Вестник интенсивной терапии (приложение). – 1998. – С.7-13.

14. Дейнего, В.Н. Гигиена труда врачей хирургов. Современные проблемы [Текст] / В.Н. Дейнего, В.А. Капцов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – №1. – С.26-28.

15. Демещенко, В.А. Нозокомиальная пневмония у пациентов с абдоминальным сепсисом: факторы риска и пути профилактики [Текст] / В.А.Демещенко, В.А.Багин, В.А. Руднов// Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С.52.

16. Джериева, И.С. Оксидативный стресс и секреция мелатонина [Текст] / И.С.Джериева, Н.И.Волкова, А.Л. Зиборов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №6. – С.67-68.

17. Джериева, И.С. Мелатонин как регулятор метаболических процессов [Текст] / И.С.Джериева, Н.И.Волкова, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т.90, № 10. – С.31-33.

18. Егоров, И.В. Влияние мелатонина на состояние тканевого метаболизма при гиповолемическом шоке [Текст]: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология", 14.00.16 «Патологическая физиология» / Егоров Илья Владимирович. – Кемерово, 1999. – 22 с.

19. Егоров, И.В. Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы перекисного окисления липидов при травматическом шоке [Текст] / И.В.Егоров, В.Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №2. – С.24-26.

20. Ермоленко, К.С. Секреция мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста [Текст] / К.С.Ермоленко, М.Л.Максимова, В.Г. Кукес // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т.4, №2. – С. 67-68.

21. Заболотских, И.Б. Седация в интенсивной терапии [Текст] / И.Б.Заболотских, Е.В. Песняк. – Петрозаводск: ООО «ИнтелТек», 2007. – 80 с.

22. Захарчук, А.И. Мелатонин и геронтологические аспекты сезонной структуры циркадианных ритмов неспецифического иммунитета [Текст] / А.И.Захарчук, Л.Л. Кадельник // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т.15, №1-4. – С. 67-69.

23. Изменение уринарной концентрации метаболита мелатонина при применении противосудорожных средств [Текст] / О.М. Олейникова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16, №3. – №1-33.

24. Карев, Л.М. Биспектральный анализ ЭЭГ в анестезиологии [Текст] / Л.М.Карев, А.Ф.Лопатин, П.Н. Старухин // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2004. – №4. – С.80.

25. Келли, С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации (Руководство для врачей по использованию технологии биспектрального индекса) [Текст] / С.Д. Келли. – М.: Изд-во Aspect, 2009. – 141 с.

26. Ковальзон, В. М. Мелатонин без чудес [Текст] / В.М. Ковальзон // Природа. – 2004. – №2. – С.12-19.

27. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-

экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016.- 40 с.

28. Концентрация 6-гидроксимелатонина-сульфата (6-COMT) и активность антиоксидантной системы [Текст] / И.С.Джериева[и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. –Т.16, №2. – С.53-55.

29. Концентрация 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-COMT) и параметры окислительного стресса [Текст] / Джериева И.С [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке.- 2014.- Т.16.-№2.- С.31-33.

30. Кортеева, Р.А. Влияние гипнотиков на глубину седации по данным BIS – спектрального анализа и кислородный баланс у критических больных[Текст]: автореф. дис. ...кандидата медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / Кортеева Рашида Алихановна. – Ростов-на-Дону, 2012. – 24 с.

31. Курганова, Ю.М. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине [Текст] / Ю.М.Курганова, А.Б. Данилов // Российский журнал боли. – 2017. – №1. – С.40-41.

32. Ларионов, Л.П. Влияние мелатонина на биологические ритмы чувствительности мышечной к термическому раздражению в различные периоды суток [Текст] / Л.П. Ларионов, Г. Ф. Филлипова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16, №3. – С.54-56.

33. Левин, Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / Я. И.Левин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 26. – С. 1732-1734.

34. Мелатонин и его роль в нейроиммуноэндокринных механизмах формирования полиморбидности при метаболическом синдроме, ассоциированном с климаксом [Текст] / Н.М.Позднякова [и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16,№1.–С.13-15.

35. Мелатонин и ритм функций почек [Текст] / В.П. Пишак [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т.15, №1-4. – С.5-7.

36. Мерденова, Л.А. Мелатонин-межклеточный нейроэндокринный

регулятор жизнедеятельности организма [Текст] / Л.А. Мерденова, З.Ю. Созаева, Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 8, Вып.14. – С. 34-40.

37. Место BIS-мониторинга в современной анестезиологии [Текст] / В.В. Мясникова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Приложение 1. - С. 42-45.

38. Милин, Р. Загадки эпифиза [Текст] / Милин Р. - М.: Изд-во «Знание». 1974.- С. 200-213.

39. Михайлис, А.А. Хронобиологические аспекты сосудистых катастроф и возможные пути их профилактики [Текст] / А.А. Михайлис, Ю.К. Костоглодов // ЗдоровьеиобразованиевXXIвеке. – 2016. –Т. 18, №1. – С.277-283.

40. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] /В.Д. Слепушкин [и др.]. – Владикавказ-Ростов-на-Дону-Назрань, 2014. – 202 с.

41. Недбитова, Р.А. Современное состояние проблемы седативной терапии и ее мониторинг в отделении реанимации у детей [Текст] / Р.А. Недбитова // Новости анестезиологии и реанимацию. – 2009. – №3. – С.3-18.

42. Овечкин, А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии [Текст] / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С.21-26.

43. Оптимизация анестезиологического обеспечения экстренных хирургических вмешательств с позиции хронофизиологии [Текст] / И.С. Абазова[и др.]// Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Приложение 2. – С.5-6.

44. Осканова, М.Ю. Пути оптимизации седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / М. Ю. Осканова. – Санкт-Петербург, 2017. –30 с.

45. Политов, М.Е. Послеоперационные когнитивные нарушения [Текст] / М.Е. Политов // Новости анестезиологии и реаниматологии. –2015. – №4. –С.3-15.

46. Потиевская, В.И. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинические рекомендации ФАР [Текст] / В.И. Потиевская,

И.Е. Гридчик, А.И. Грицан // Анестезиология-реаниматология / под ред. И.Б. Заболотских, И.Е. Шифман. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – С.833-858.

47. Пригородов, М. В. Механизмы формирования послеоперационных осложнений. Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов [Текст] / М.В.Пригородов, Д.В.Садчиков, А.М. Вирста // XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. – С.-Петербург, 2012. – С.99.

48. Пригородов, М.В. Взаимосвязь кислородно-энергетического обмена циркадианных ритмов с интраоперационными осложнениями[Текст] / М.В.Пригородов, Д.В.Садчиков, А. М. Вирста //XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. - С.-Петербург, 2012. – С. 99-100.

49. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных [Текст] / А.П. Симоненков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №1. – С.53-57

50. Применение серотонина адипината для улучшения оксигенирующей функции легких у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [Текст] / А.П. Симоненков [и др.]// Вестник интенсивной терапии.– 2005. – №2. – С.64-66.

51. Применение серотонина адипината у больных кардиохирургического профиля с «вторичным» СОПЛ/ОРДС [Текст] / Н.А. Карпун[и др.] //Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2006. – №1. – С.61-62.

52. Прум, И.А. Роль эпифиза в патогенезе нарушений водно-солевого равновесия при хронической недостаточности кровообращения в эксперименте [Текст]:автореф. дис. ... канд. биол. наук/ И.А.Прум. – Томск, 1985. – 16 с.

53. Роль циркадных биоритмов в оценке состояния больных и эффективности лечения [Текст] / В.Г. Пашинский[и др.]// XVIIIВсесоюзный съезд терапевтов: тезисы докладов. – М., 1981. – С. 86-88.

54. Сафонова, О.А. Влияние мелатонина на содержание диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации [Текст] / О.А.Сафонова, М.М.Свиридов, Т. Н.Попова // 1 Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 125-127.
55. Сепиашвили, Р. И. Физиология иммунной системы [Текст] / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2015. – 352 с.
56. Слепушкин, В. Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина [Текст] / В.Д. Слепушкин // XI съезда анестезиологов и реаниматологов РФ: сборник материалов.– С.-Петербург, 2008. – С.662.
57. Слепушкин, В.Д. Эпифиз и адаптация организма [Текст] / В.Д.Слепушкин, В.Г. Пашинский. – Томск: Издательство Томского университета, 1982. – 210 с.
58. Созоева, З.Ю. Опыт применения препарата мелатонина в лечении подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [Текст] / З.Ю. Созоева, Ф.С. Дзедбисова, Ф.В. Базрова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2015. – Т.ХХI,Вып. 4(34). – С.23-27.
59. Соотношение концентрации 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-SOMT) в моче и психоэмоционального статуса [Текст] / И.С. Джериева [и др.]. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, №3. – С. 43-44.
60. Степанчук, В.В. Иммобилизационный стресс и хроноритмы гуморального иммунитета у крыс [Текст] / В.В. Степанчук // Здоровье и образование в XXI век. –2013.– Т. 15, №1-4. – С.67-69.
61. Фролова, М. Ю. Серотонин сыворотки крови и тромбоцитов как маркер тяжести тревожно-депрессивных расстройств у ликвидаторов аварии на ЧАЭС [Текст] / М.Ю.Фролова, Е.В. Бутырина // Многопрофильная клиника XXI века: передовые медицинские технологии: материалы Междунар. научно-практич. конференции. – С.-Петербург, 2011.– С.210.

62. Хелимский, А. М. Эпифиз [Текст] / А.М. Хелимский. –М.: Медицина, 1969. – 183 с.
63. Хоменко, В.Г. Мелатонин-как продукт шишковидной железы в регуляции физиологических функций организма [Текст] / В.Г. Хоменко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 21-23.
64. Хронобиология инсульта в Екатеринбурге [Текст] / О.С. Стародубцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №10 (143). – С.59-61.
65. Цориев, Г.В. Нейроэндокринные механизмы формирования послеоперационной боли в хронобиологическом аспекте [Текст] / Г.В. Цориев // Вестник интенсивной терапии. – 2016.– Приложение 1. – С.179-182.
66. Чазов, Е.И. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции [Текст] / Е.И. Чазов, В.А. Исаченков. – М.: Издательство «Наука», 1974. – 238 с.
67. Шумко, Н.Н. Коррекция экзогенным мелатонином нарушений функций почек, вызванных иммобилизационным стрессом [Текст] / Н.Н. Шумко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С.17-19.
68. Эпифиз, иммунитет и рак [Текст] /В. Д. Слепушкин [и др.]. –Томск: Издательство Томского университета, 1990. – 147 с.
69. «Inadarkplace, we find ourselves»: light intensity in critical care units [letter] [Text] / Н. J.Durrington[et. al.] // Intensive Care Med. Exp. – 2017. – Vol. 5,№ 1. – P. 9.
70. A comparison of the ability of the EEGo and BIS monitors to assess emergence following neurosurgery [Text] / R.J. Pauls [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2009. – Vol.56, Is. 5. – P. 366-373.
71. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients? [Text] / М. G.Ibrahim[et al.]//Crit. Care Resusc. – 2006. – Vol. 8. – P. 187-191.

72. A light/dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants [Text] / S. Vásquez-Ruiz [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol.90. – P. 535-540.

73. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit [Text] / N.S.Freedman [et al.]// *Am. J.Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.163. P. 451-457.

74. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients [Text] / K.Olofsson[et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol.48. – P. 679-684.

75. Absalom, A.R. Effects of the auditory stimuli of an auditory evoked potential system on levels of consciousness and on the bispectral index [Text] / A.R.Absalom, N.Sutcliffe, G.N. Kenny // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol.87. – P. 778-780.

76. Arendt, J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology [Text] / J. Arendt // *Rev. Reprod.* – 1998. – Vol.3. – P. 13–22.

77. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [Text] / D.Brealey[et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol.360. – P. 219–223.

78. Bellapart, J. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill [Text] / J.Bellapart, R. Boots // *Br. J.Anaesth.* – 2012. – Vol.108, № 4. – P. 572-580.

79. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation [Text] / G. L.Weinhouse[et al.]// *Crit. Care.* – 2009. – Vol.13. – P. 234.

80. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients [Text] / M. Umbrello[et al.]// *J. Crit. Care.* – 2012. – Vol.27, № 6. – P. 662-672.

81. BIS as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children [Text] / K.S. Powers[et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol.115. – P.1666-1674.

82. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline [Text] / M.T. Chan[et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2013. –Vol.25. – P.33–42.

83. Blacher, R.S. “Minor” psychological hazards of critical care [Text] / R.S. Blacher // Crit. Care Med. – 1980. – Vol.8. – P.365-366.

84. Bourne, R.S. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial [Electronic resource]/ R.S. Bourne, G.H. Mills, C. Minelli // Crit. Care. – 2008. –Vol.12. – R52. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/cc6871>.

85. Bourne, R.S. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient [Text] / R.S.Bourne, G. H.Mills // Intensive Care Med. – 2006. – Vol.32, № 3. – P. 371-379.

86. Broussard, J.L. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity [Text] / J.L.Broussard, E. Van Cauter // Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes Obes. – 2016. – Vol.23.– P. 353-359.

87. Chen, Y. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice [Text] / Y.Chen, D.X.Xu, J.P.Wang. // J. Pineal Res. – 2006. – Vol.40. – P. 40-47.

88. Chronobiology of sepsis.1. Relationship between sepsis course and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin [Text] / C.Acuna Fernandez [et al.]// Eur. J. Anaesthesiol. – 2017. –Vol.34. – P.317.

89. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing [Electronic resource]/ N. P.Hoyle [et al.]// Sci. Transl. Med. – 2017. – Vol.9, Is.415.– Access mode: **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..**

90. Circadian clock NAD<sup>+</sup> cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice [Text] / C.B.Peek [et al.]// Science. – 2013. – Vol.342.Doi: 10.1126/science.1243417.

91. Circadian rhythms in gastrointestinal health and diseases [Text] / F.

Bishehsari[et al.]// Gastroenterology. – 2016.– Vol.151. – E. 1-5. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.036.

92. Circadian rhythms: from basic mechanisms to the intensive care unit [Text] / M.C. Chan [et al.]// Crit. Care Med. – 2012. –Vol.40. – P. 246-253.

93. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine / H. McKenna [et al.]// Critical Care.– 2018. -Vol.22. -P. 124.[Doi: 10.1186/s13054-018-2041-x](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x).

94. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients [Text] /E.Celis-Rodriguez [et al.] // Med. Int. – 2013. – Vol.37, № 8. – P. 519-574.

95. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [Text] / J.Barr [et al.]// Crit. Care Med. – 2013. – Vol.41, № 1. – P. 263-306.

96. Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness [Text] / M. Härmä[et al.]// Scand. J. Work Environ. Health. – 1998. –Vol.24. – P.300-307.

97. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept [Text] / J.L.Vincent [et al.]// Intensive Care Med. – 2016. –Vol.42, № 6. – P. 962-971.

98. Comparative evaluation of Narcotrend, BIS, and classical EEG variables during induction and maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia [Text] / G.N. Schmidt [et al.] // Anesth. Analg. – 2004. –Vol.98. – P.1346-1353.

99. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient [Text] / M. Cigada[et al.] // J. Crit. Care. – 2008. – Vol.23, № 3. – P.349-353.

100. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy[Text] / T. Miyazaki [et al.] //Surgery. – 2003. – Vol.133. – P. 662-668.

101. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients [Text] / E. B. Milbrandt [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 955-962.
102. Dallmann, R. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications [Text] / R. Dallmann, S. A. Brown, F. Gachon // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2014. – Vol. 54. – P. 339-361.
103. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population [Text] / M. A. Pisani [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 1092-1097.
104. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbalpha antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study [Text] / D. Montaigne [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 391. – P. 59-69.
105. DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial [Text] / K. Hatta [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2014. – Vol. 71. – P. 397-403.
106. Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a weaning trial [Text] / A. M. Dessap [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 148. – P. 1231-1241.
107. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit [Text] / E. W. Ely [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1753-1762.
108. Depth of consciousness by non anaesthesiologist in a childrens hospital [Text] / D. Motas [et al.] // Paediatr. Anaesth. – 2004. – Vol. 14. – P. 256-260.
109. Desflurane vs. propofol for postoperative sedation in ICU [Text] / A. Meiser [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2000. – Suppl. 20. – P. 5-6.
110. Devlin, J. W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults [Text] / J. W. Devlin // Curr. Opin. Crit. Care. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 403-407.

111. Does using BIS during craniotomy affect the quality of recovery [Text] / N. Botzug[et al.] // J. Neurosurg. Anesth. – 2006. – Vol.18. – P.1-4.

112. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: a randomised controlled trial [Text] / K. S.Simons [et al.] // Lancet Respir. Med. –2016. –Vol.4. – P. 194-202.

113. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival [Text] / F.Balzer[et al.]// Crit. Care. – 2015. –Vol.19. – P. 197.

114. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients [Text] / Y.Shehabi[et al.]// Am. J.Respir. Crit. Care Med. – 2012.– Vol.186, № 8. – P. 724-731.

115. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study [Text] / L. M.Tanaka [et al.] // Crit. Care. – 2014. –Vol.18, № 4. – R156. doi: 10.1186/cc13995.

116. Eckle, T. Delirium - a dysfunctional circadian rhythm [Text] / T. Eckle // Int. J.Anesth. Res. –2016. – Vol.4. – P. 1–3.

117. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial [Text] / M. Nishikimi[et al.]// Critical Care Medicine. –2018. –Vol. 46, №7. –P. 1099- 1105.

118. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial [Text] / H. N.Vijayakumar[et al.]// Indian J. Anaesth. – 2016. –Vol.60. – P. 814-820.

119. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [Text] / M.Takahiro [et al.]// Europ. J. Anaesthesiol. – 2015. – Vol.32, № 12. – P.862-871.

120. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study / E. Kondili[et al.]// Intensive Care Med. – 2012. –

Vol.38. – P. 1640-1646.

121. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cell [Text] / J.Born [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol.158. – P. 4454-4464.

122. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial [Text] / T.D.Girard [et al.]// Lancet. – 2008. – Vol.371, № 9607. – P. 126-134.

123. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials[Text] / F. Yousal[et al.]// Anesthesiology. – 2010. – Vol.113, № 4. – P.968- 976.

124. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial [Text] / G.Mistraletti[et al.]// Critical Care. – 2019.–Vol.23. – P. 3.

125. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version [Text] / R.Baron [et al.]// Ger. Med. Sci. – 2015.–Vol.13. – Doc19.doi: 10.3205/000223.

126. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance [Text] / A.Carrillo-Vico[et al.]// FASEB J. – 2004. – № 3. – P.537-539.

127. Fifel, K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients / K. Fifel //Mov.Disord.– 2017. – Vol.32. – P.682-692.

128. Fitch, W. Monitoring the brain: old concepts, new techniques [Text] / W.Fitch // European Society of Anaesthesiologists: Refresher Course Lectures. –1994. – P.58-60.

129. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients [Text] / H. Svenningsen[et al.]// ActaAnaesthesiol. Scand. – 2013. – Vol.57, № 3. – P. 288-293.

130. Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanical ventilation ICU patients [Text] / P. Trouiller[et al.]// Intensive Care Med. – 2009. – № 12. –P.2096-2014.

131. Galano, A. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. AFMK and AMK [Text] / AGalano, D.X.Tan, R. J.Reiter // J. Pineal Res. – 2013. – Vol.54. – P. 245-257.

132. Gentamicin-induced ototoxicity and nephrotoxicity vary with circadian time of treatment and entail separate mechanisms [Text] / M. A.Blunston[et al.] // Chronobiol. Int. – 2015. –Vol.32. –P. 1223-1232.

133. Gitto, E. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates [Text] / E.Gitto, C.Romeo, R. J.Reiter // J.Pediatr. Surg. – 2004. –Vol.39. – P. 184-189.

134. Gotts, J.E. Sepsis: pathophysiology and clinical management[Text] / J.E.Gotts// BMJ. – 2016. –Vol.353. – i1585.doi: 10.1136/bmj.i1585.

135. Guerrero, J.M. Melatonin-immune system relationships [Text] / J.M.Guerrero, R.J. Reiter // Curr. Top Med. Chem. – 2002. –№ 2. – P.167-179.

136. Halberg, F. Chronobiology [Text] / F. Halberg // Ann. Rev. Physiol. – 1969. –Vol.31. – P.675 – 725.

137. Herxheimer, A. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag [Text] / A Herxheimer, KJ Petrie. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. –№ 1. – CD001520.doi: [10.1002/14651858.CD001520](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001520).

138. Holzman, D.C. What's in a color? The unique human health effects of blue light [Text] / D. C.Holzman// Environ. Health Perspect. – 2010. – Vol.118. – A22-27.doi:[10.1289/ehp.118-a22](https://doi.org/10.1289/ehp.118-a22).

139. Hoyt, J. W. A new day is coming: Sedation issues in critical care [Text] / J. W. Hoyt // Care Med. – 1999. –Vol.27, № 11. – P.2584.

140. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic Trypanosomacruzi infection [Text] / V. Brazao[et al.] // J. Pineal Res. – 2015. –Vol.58: – P. 210-218.[doi: 10.1111/JPI.12207](https://doi.org/10.1111/JPI.12207).

141. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients [Text] / J.Porhomayon[et al.]// Lung. – 2016. –Vol.194, № 1. – P. 43-52.

142. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedation critically ill patients with severe sepsis [Text] / G.Mundigler[et al.]// Critical Care Med. – 2002. – Vol.30, № 3. – P.536-541.

143. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome [Text] / J. E.Davidson [et al.]// Crit. Care Med. – 2013. –Vol.41. – S. 136-345.

144. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin [Text] / D. Garfinkel[et al.]// Lancet. – 1995. –Vol.346. – P. 541-544.

145. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients [Text] / B.Bily[et al.] // Anesteziol. Intenzivni Med. – 2015. –Vol.26. – P. 319-327.

146. Inouye, S.K. Delirium in older persons [Text] / S.K. Inouye // N. Engl. J. Med.– 2006. –Vol.354. – P. 1157-1165.

147. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation [Text] / S. Nseir[et al.] // Crit. Care. – 2010. –Vol.14, № 2. – R30.doi:[10.1186/cc8907](https://doi.org/10.1186/cc8907).

148. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans [Text] / K. P. Wright Jr. [et al.]// J. Biol. Rhythm. – 2005. –Vol.20. –P. 168-177.

149. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patient &[Text] / D.Frenzel [et al.]// Intensive Care Med. – 2002. –Vol. 28. – P. 178-183.

150. Kennaway, D.J. Pitfalls in saliva melatonin measurement [Text] / D.J.Kennaway, M.D. Salked// ChronobiologyIntern. – 2017. –Vol.34, № 3. – P.297-299.

151. Ketamin and pentobarbital administered at day or night differentially affect the circadian rhythms of pineal melatonin [Text] / T.Mihara[et al.] // Europ. J.

Anaesthesiol. – 2012. – Vol.291, Suppl.501.– P.114.

152. Ko, C.H. Molecular components of the mammalian circadian clock [Text] / C. H.Ko, J. S.Takahashi // Hum. Mol. Genet. – 2006. – Vol.15, № 2. –R271-277.

153. Kuch, K. Anxiety disorder and the ICU [Text] / K. Kuch // Clin. Intens. Care. – 1990. – Vol.1, № 1. – P.7-11.

154. Kushnir, O.Y. The effect of melatonin on antioxidant system during diabetes mellitus [Text] / O.Y.Kushnir, N. Yaremii // Здоровьеиобразованиев XXI веке. – 2013. –Т.15, №1-4.– С. 131-133.

155. Lamia, K.A. Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer[Text] / K. A. Lamia// F1000Res. – 2017. – Vol.6. – P. 1910.doi: 10.12688/f1000research.11770.1.

156. Lennart, W. Clinical importance of melatonin[Text] / “The pineal gland”/ W. Lennart//Europ. Pineal Study Group: proc. 1 Colloq. – Netherlands, 1978. – P. 539-547.

157. Lerch, C. Sedation and analgesia [Text] / C.Lerch, G.R. Park // Brit. Med. Bull. – 1999. – Vol.55, № 1. – P.76-95.

158. Light suppresses melatonin secretion in humans[Text] / A.J.Lewy[et al.] // Science. – 1980. –Vol.210. – P. 1267-1269.

159. Lloid-Thomas, A. Pain treatment and sedation after surgery in children[Text] / A.Lloid-Thomas //European Society of Anaesthesiologists: Refresher Course Lectures.– 1994. – P.87-88.

160. Lobo, F. Propofol and remifentanil effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery [Text] / F. Lobo, A. Beiras // J. Neurosurg. Anesth. – 2007. – Vol.19. – P.183-189.

161. Longo, V.D. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan [Text] / V. D.Longo, S.Panda // Cell.Metab. – 2016. –Vol.23. – P. 1048-1059.

162. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients [Text] / P.Pandharipande[et al.]// *Anesthesiology*. – 2006. – Vol.104. – P. 21-26.

163. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines [Text] / F.Benedetti [et al.]// *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol.19. – P. 311-317.

164. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock [Text] / L. B.Holst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. –Vol.371. – P. 1381-1391.

165. Maestroni, G. J. The immunoregulatory role of melatonin [Text] / G. J.Maestroni, A. Conti // *Neuro Endocrinology Letters*. – 1987. –Vol.9, № 5. – P.285.

166. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms [Text] / G. T.van der Horst [et al.]// *Nature*. – 1999. –Vol.398. – P. 627-630.

167. Manberg, P. What about the BIS? [Text] / P.Manberg// *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2000.– Suppl. 18. – P.82-84.

168. Marik, P.E. Feeding critically ill patients the right “whey”: thinking outside of the box. A personal view [Text] / P. E.Marik // *Ann. Intensive Care*. – 2015. –Vol.5. P. 51.

169. Martorano P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia [Text] / P. Martorano, G. Falzetti, P.Pelaia // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol.18. – P.205-210.

170. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: Changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions [Text] / M.A Seifman[et al.] // *Front.Neurol.* – 2014. –Vol.5. – P.237.

171. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats [Text] / C. SWong[et al.]// *Neuroscience*. – 2014. – Vol.267. – P. 147-156.

172. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers [Text] / R. J.Reiter [et al.]// *J. PinealRes.* – 2016. –Vol.61. – P. 253-278.

173. Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-

controlled trial [Text] / T.Al-Aama[et al.]// Int. J.Geriatr. Psychiatry – 2011. –Vol.26. – P. 687-694.

174. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy [Text] / H. G.Richter [et al.]// J. Pineal Res. – 2009. –Vol.46. – P. 357-364.

175. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep [Text] / A. V.Gandhi [et al.]// Neuron. – 2015. –Vol.85. – P. 1193-1199.

176. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta [Text] / R.Nagai [et al.]// J. Pineal Res. – 2008. –Vol.45. – P. 271-276.

177. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria [Text] / S. Xu [et al.] // J. Pineal Res. – 2016. – Vol.60. – P. 291–302.[doi: 10.1111/JPI.12310](https://doi.org/10.1111/JPI.12310).

178. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy [Text] / S.Liu [et al.]// J. Pineal Res. – 2015 – Vol.59. – P. 508-517.[doi: 10.1111/JPI.12282](https://doi.org/10.1111/JPI.12282).

179. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial [Text] / G.Mistraletti[et al.]// Minerva Anesthesiol. – 2015. –Vol.81, № 2. – P. 1298-1310.

180. Mo, Y. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients [Text] / Y.Mo, C. E.Scheer, G. T.Abdallah. // J. Intensive Care Med. – 2016. –Vol.31. – P. 451-455.

181. Mohawk, J.A. Central and peripheral circadian clocks in mammals [Text] / J. A.Mohawk, C. B.Green, J. S.Takahashi. //Annu. Rev.Neurosci. – 2012. –Vol.35. – P. 445-462.

182. Nuttall, G.A. No difference exists in the alteration of circadian rhythm between patients with and without intensive care unit psychosis [Text] / G. A.Nuttall,

M.Kumar, M. J.Murray // Crit. Care Med. –1998. –Vol.26. – P. 1351-1355.

183. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes [Text] / F. L. Facco[et al.]// Am. J. Obstet. Gynecol. –2017. –Vol.217, № 4. – P. 447. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.066.

184. Oldham, M.A. Circadian rhythm disruption in the critically ill: an opportunity for improving outcomes [Text] / M. A.Oldham, H. B.Lee, P. H.Desan // Crit. Care Med. – 2016.–Vol.44. – P. 207-217.

185. Opal, S.M. Endotjxin desynchronizes biological clocks [Text] / S.M. Opal //Critical Care Med. – 2010. –Vol.38, № 3. – P.977-978.

186. Optimizing sedation in patients with acute brain injury [Text] / M.Oddo[et al.]// Crit. Care. – 2016. –Vol.20, № 1. – P. 128.

187. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin [Text] / E. Gitto[et al.]// J. Pineal Res. – 2009. –Vol.46. – P. 128-139.

188. Pandharipande, P. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill [Text] / P.Pandharipande, E.W.Ely // Crit. Care Clin. – 2006. –Vol.22. –P. 313-327.

189. Pang, S.F. Diurnal activities of melatonin and N-acetilserotonin in the rat serum [Text] / S.F. Pang // Fed. Proc. – 1980. –Vol.39, № 3. – P.3784.

190. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit [Text] / A.Rotondi[et al.] // Crit. Care Med. – 2002. –Vol.30. –P. 746-752.

191. Paul, T. Disturbance of circadian rhythms in analgosedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury[Text] / T.Paul, B.Lemmer // Chronobiol. Int. – 2007. –Vol.24. – P. 45-61.

192. Peyro, R. Circadian variability of invasive blood pressure in patients interned in a critical care unit [Text] / R.Peyro, R.C.Hermida, J.R. Fernandes // Pap. It

Meet.8<sup>th</sup> Int. Conf. Chronopharmacol. And Chronoter. and Amer. Assoc. Med. Chronobiol. And Chronoter Williamsburg Chronobiol. Int. – 1999. –Vol.16, Suppl.1.– P.85.

193. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients [Text] / G.Mistraletti [et al.]// J. Pineal Res. – 2010. –Vol.48, №2. – P. 142-147.

194. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults [Text] / K. E.Sprecher[et al.]// Neurology. –2017. –Vol.89. – P. 445-453.

195. Ramelet, A.S Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? [Text] / A.S. Ramelet // Crit. Care Med. – 2010. – Vol.38, № 8. – P.1748-1749.

196. Ramelteon for the treatment of delirium in elderly patients: A consecutive case series study [Text] / A.Tsuda[et al.]// Int. J. Psychiatry Med. – 2014.–Vol..47. –P. 97-104.

197. Raviglione, M.C. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic [Text] / M. C.Raviglione, D. E. J.Snider, A.Kochi // JAMA. – 1995. –Vol.273. – P. 220-226.

198. Reade, M. C. Sedation and delirium in the intensive care unit [Text] / M. C.Reade, S.Finfer // N. Engl. J. Med. – 2014. –Vol.370. – P. 444-454.

199. Recovery from serotonin syndrome after the use of propofol / L.Alhamda[et al.]//Europen. J. Anaesth. – 2012. –Vol.291, Suppl. – P.137.

200. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness—crossing the quality chasm [Text] / E. E.Vasilevskis[et al.]// Chest. – 2010. –Vol.138, № 5. – P. 1224-1233.

201. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin [Text] / C.Rodriguez [et al.]// J. Pineal Res. – 2004. –Vol.36. – P. 1-9.

202. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial [Text] /

R.Wanzuita[et al.]// Crit. Care. – 2012. –Vol.16, № 2. – R49. doi: [10.1186/cc11250](https://doi.org/10.1186/cc11250).

203. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rat[Text] / S.Yamazaki [et al.] // Science. – 2000. –Vol.288.–P. 682-685.

204. Rosselot, A.E. Rhythm and bugs: circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections [Text] / A. E.Rosselot, C. I.Hong, S. R.Moore // Curr.Opin.Gastroenterol. – 2016. –Vol.32. – P. 7-11.

205. Sanchez-barcelo, E.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics [Text] / E. J.Sanchez-barcelo, M. D.Mediavilla, R. J.Reiter // Int. J.Pediatr. – 2011. –892624. [doi: 10.1155/2011/8982624](https://doi.org/10.1155/2011/8982624).

206. Schenkman, K.A. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy [Text] / K. A.Schenkman, S. Yan // Crit. Care Med. – 2000. –Vol.28. –P.172-177.

207. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation [Text] / J.Martin [et al.]// IntensiveCareMed. – 2006. –Vol.32, № 8. – P. 1137-1142.

208. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index[Text] / M.L. Reis [et al.]// Eur. J. Anaesthesiol. – 2002. –Vol.19. – P.18-22.

209. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients [Text] / Y.Shehabi[et al.] //Crit. Care Med. – 2010. –Vol.38. – P. 2311-2318.

210. Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways [Text] / M. Lopez-Canul[et al.]// Pain. – 2015. –Vol.156, № 2. – P.305-317.

211. Shah, F.A. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome - time to wake up [Text] / F. A. Shah,T. D. Girard,S. Yende // Curr. Opin. Crit. Care. – 2017. –Vol. 23, № 1. – P. 45-51.

212. Shapiro, B.A. Bispectral index: Better information for sedation in the

intensive care unit? [Text] / B.A. Shapiro // Crit. Care Med. – 1999. –Vol.27. – P.1663-1664.

213. Sigl, J.C. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram [Text] / J.C.Sigl,N.G. Chamoun // Journal of Clinical Monitoring. –1994. –Vol.10, № 3. –P. 392-404.

214. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / M. P. St-Onge[et al.]// Circulation. –2016. –Vol.134. – e367–386. doi: 10.1161/cir.0000000000000444.

215. Sleep-wake cycle disturbances in elderly acute general medical inpatients: longitudinal relationship to delirium and dementia [Text] / J. M.FitzGerald [et al.] // Alzheimers Dement (Amst). – 2017. – Vol.7. – P. 61-68.

216. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels [Text] / Y. S. Ju[et al.]// Brain. –2017. – Vol.140. –P. 2104-2111.

217. Social jetlag and obesity [Text] / T.Roenneberg[et al.]// Curr. Biol. – 2012. –Vol.22. – P. 939-943.

218. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk [Text] / P. M.Wong [et al.]// J.Clin.Endocrinol.Metab. – 2015. –Vol.100. – P. 4612-4620.

219. Sound level intensity severely disrupts sleep in ventilated ICU patients throughout a 24-h period: a preliminary 24-h study of sleep stages and associated sound levels [Text] / M.Elbaz[et al.]// Ann. Intensive Care. – 2017. –Vol.7. – P. 25.

220. Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial [Text] / T. S. Walsh [et al.]// Lancet Respir. Med. – 2016. –Vol.4, № 10. – P807-817.

221. Sultan, S. S. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly [Text] / S.S. Sultan // Saudi J.Anaesth. – 2010. –Vol.4. – P. 169-173.

222. Sustained, neuron-specific IKK/NF- $\kappa$ B activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging [Text] / A. Maqbool [et al.] // *Mol Neurodegener.* – 2013. – Vol.8. – P. 40. [Doi: 10.1186/1750-1326-8-40](https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-40).

223. Takahashi, J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [Text] / J.S. Takahashi // *Nat. Rev. Genet.* – 2017. – Vol.18. – P. 164-179.

224. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients [Text] / J. Patel [et al.] // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol.69. – P. 540-549.

225. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay [Text] / E. W. Ely [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 1892-1900.

226. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients [Text] / C. N. Sessler [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.166, № 10. – P. 1338-1344.

227. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial [Text] / A. Videnovic [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol.74. – P. 411-418.

228. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges [Text] / A. Chaix [et al.] // *Cell Metab.* – 2014. – Vol.20. – P. 991-1005.

229. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet [Text] / M. Hatori [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol.15. – P. 848-860.

230. Tosini, G. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology [Text] / G. Tosini, I. Ferguson, K. Tsubota // *Mol. Vis.* – 2016. – Vol.22. – P. 61-72.

231. Update on the use of melatonin in pediatrics [Text] / E. Gitto [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol.50. – P. 21-28.

232. Vincent, J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day / J.

L.Vincent // Crit. Care Med. – 2005. –Vol.33, № 6. – P. 1225-1229.

233. Walker, C.K. Melatonin receptor agonists for delirium prevention[Text] / C. K.Walker, M. A.Gales // Ann.Pharmacother. – 2017. –Vol.51. – P. 72-78.

234. Wang, S. Long-term continuous infusion of propofol as a means of sedation for patients in intensive care unit: relationship between dosage and serum concentration [Text] / S.Wang, K.Hsu, Y. Uang // ActaAnaesthesiol.Sin. – 1998. – Vol.36. – P.93-98.

235. Watson, B.D. Sedation assessment in critical ill adults: 2001-2004 update [Text] / B.D.Watson, S.L. Kane-Gill // Ann. Pharmacother. – 2004. –Vol.38, № 11. – P.1898-1906.

236. Weaver, D.R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective [Text] / D. R. Weaver // J. Biol. Rhythm. – 1998. –Vol.13. – P.100-112.

237. What are the barriers to mobilizing intensive care patients [Text] / I. A.Leditschke[et al.] // Cardiopulm. Phys.Ther. J. – 2012. –Vol.23. – P. 26-29.

238. Xie, H. Clinical review: The impact of noise on patients' sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units [Text] / H Xie, J Kang, GH Mills. // Crit Care. 2009;Vol.13:208.

239. Yon, J. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain[Text] / J.Yon, L.Carter, R. J.Reiter //Neurobiol. Dis. – 2006. –Vol.21. –P. 522-530.

240. Young, M.E. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction [Text] / M. E. Young, M. S.Bray // Sleep Med. – 2007. –Vol.8. – P. 656-667.

241. Zhang, H.M. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions [Text] / H. M.Zhang, Y.Zhang // J. Pineal Res. – 2014. –Vol.57. – P. 131-146.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Дозы тиопентала-натрия, концентрации серотонина и мелатонина  
у пациентов в дневные часы в 1-2 сутки проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	670	1008	21
С., 45 лет	580	954	20
Т., 32 года	670	1000	23
С., 28 лет	690	987	19
О., 49 лет	560	952	31
М, 22 года	650	999	24
Г., 46 лет	590	965	19
О., 24 года	670	1004	20
А., 35 лет	600	985	34
А., 45 лет	580	957	19
Д., 27 лет	680	1003	24
О., 45 лет	600	971	21
М., 27 лет	670	1009	23
Р., 34 года	610	1010	21
Н., 43 года	580	952	25
О., 32 года	650	1008	27
Д., 49 лет	590	958	19
С., 36 лет	590	963	23
Р., 31 год	650	1010	20
О., 44 года	600	974	23
Ж., 31 год	680	1007	18
С., 25 лет	690	1006	20
(M±m)	629,55±11,78	985,55±13,90	22,45±2,97

Дозы тиопентала-натрия, концентрации серотонина и мелатонина  
у пациентов в дневные часы на 2-м этапе (72 часа)  
проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	671	1009	20
С., 45 лет	583	954	21
Т., 32 года	674	1001	22
С., 28 лет	680	985	20
О., 49 лет	561	955	30
М, 22 года	647	996	23
Г., 46 лет	596	968	22
О., 24 года	679	1002	21
А., 35 лет	603	986	35
А., 45 лет	588	959	21
Д., 27 лет	685	1001	25
О., 45 лет	609	978	20
М., 27 лет	674	1005	22
Р., 34 года	613	1011	24
Н., 43 года	585	950	26
О., 32 года	653	1004	25
Д., 49 лет	595	953	20
С., 36 лет	592	963	23
Р., 31 год	656	1006	21
О., 44 года	606	974	24
Ж., 31 год	685	1003	18
С., 25 лет	688	1004	21
(M±m)	628,15±10,78	987,55±12,71	22,36±2,77

Таблица 3

Дозы тиопентала-натрия, концентрации серотонина и мелатонина у пациентов в дневные часы на 3-м этапе (120 часов) проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	650	936	21
С., 45 лет	580	951	23
Т., 32 года	661	1000	21
С., 28 лет	631	981	22
О., 49 лет	545	946	29
М, 22 года	630	941	24
Г., 46 лет	590	964	23
О., 24 года	641	930	20
А., 35 лет	580	940	34
А., 45 лет	594	950	22
Д., 27 лет	643	936	24
О., 45 лет	610	928	22
М., 27 лет	641	939	22
Р., 34 года	610	939	23
Н., 43 года	582	951	25
О., 32 года	620	958	26
Д., 49 лет	591	940	21
С., 36 лет	590	947	23
Р., 31 год	620	965	22
О., 44 года	602	950	23
Ж., 31 год	640	946	19
С., 25 лет	601	959	21
(M±m)	583,73±9,76	946,05±10,09	22,46±2,51

Таблица 4

Дозы тиопентала-натрия и концентрации мелатонина и серотонина в крови у пациентов в ночные часы в 1-2 сутки

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	520	102	300
С., 45 лет	670	92	381
Т., 32 года	600	83	307
С., 28 лет	510	98	402
О., 49 лет	710	84	324
М, 22 года	530	121	327
Г., 46 лет	660	83	351
О., 24 года	560	98	261
А., 35 лет	570	85	300
А., 45 лет	640	82	364
Д., 27 лет	530	93	304
О., 45 лет	650	80	300
М., 27 лет	520	99	306
Р., 34 года	560	92	401
Н., 43 года	660	81	345
О., 32 года	600	96	238
Д., 49 лет	670	80	359
С., 36 лет	600	91	304
Р., 31 год	550	94	308
О., 44 года	660	80	342
Ж., 31 год	540	96	303
С., 25 лет	550	108	315
(M±m)	593,63±5,09	91,72±5,06	335,41±15,11

Таблица 5

Дозы тиопентала-натрия и концентрации мелатонина и серотонина в крови у пациентов в ночные часы на 2-м этапе (72 часа) проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	520	102	305
С., 45 лет	673	92	380
Т., 32 года	601	83	307
С., 28 лет	512	98	402
О., 49 лет	700	84	323
М, 22 года	530	120	327
Г., 46 лет	643	83	351
О., 24 года	560	97	260
А., 35 лет	554	88	300
А., 45 лет	640	82	364
Д., 27 лет	530	93	304
О., 45 лет	650	81	300
М., 27 лет	520	93	306
Р., 34 года	560	92	400
Н., 43 года	660	81	345
О., 32 года	600	96	241
Д., 49 лет	670	82	359
С., 36 лет	604	90	304
Р., 31 год	551	94	308
О., 44 года	660	81	340
Ж., 31 год	531	91	300
С., 25 лет	550	108	315
(M±m)	587,63±5,03	92,72±5,01	333,61±15,03

Таблица 6

Дозы тиопентала-натрия и концентрации мелатонина и серотонина в крови у пациентов в ночные часы на 3-м этапе (120 часов) проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л
М., 26 лет	501	118	305
С., 45 лет	670	107	380
Т., 32 года	600	108	305
С., 28 лет	502	104	396
О., 49 лет	664	105	320
М, 22 года	500	129	321
Г., 46 лет	631	104	343
О., 24 года	541	106	267
А., 35 лет	542	111	300
А., 45 лет	601	108	360
Д., 27 лет	520	102	301
О., 45 лет	621	110	306
М., 27 лет	500	105	301
Р., 34 года	532	109	401
Н., 43 года	632	99	340
О., 32 года	645	108	244
Д., 49 лет	653	107	353
С., 36 лет	600	113	300
Р., 31 год	540	103	302
О., 44 года	631	111	342
Ж., 31 год	502	106	295
С., 25 лет	535	118	316
(M±m)	547,36±5,01 p<0,05	108,68±4,01 p<0,05	334,21±14,15

Примечание. p<0,05 – по сравнению с аналогичными показателями на 3-и сутки седативной терапии.

Таблица 7

Доза пропофола и концентрация серотонина и мелатонина у пациентов в дневное время суток в 1-2-е сутки проведения седативной терапии инфузией пропофола

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1640	1002	21
Р., 45 лет	1570	926	19
М., 33 года	1645	978	20
Т., 27 лет	1649	982	25
А., 50 лет	1565	849	18
А, 21 года	1642	1210	26
С., 47 лет	1560	838	20
М., 24 года	1648	986	19
О., 36 лет	1620	859	20
Ф., 46 лет	1550	853	26
Д., 27 лет	1642	939	20
Н., 46 лет	1540	865	18
М., 26 лет	1641	999	23
Е., 33 года	1654	929	21
Л., 42 года	1590	819	25
Ю., 32 года	1647	965	20
Р., 50 лет	1570	857	18
С., 36 лет	1560	910	25
Ш., 31 год	1654	948	24
О., 44 года	1565	826	19
Ж., 30 год	1641	966	18
Е., 25 лет	1640	1080	21
Ш., 27 лет	1630	984	23
О., 48 лет	1566	865	21
(M±m)	1600,95±11,28	969,79±11,25	21,25±1,96

Таблица 8

Доза пропофола и концентрация серотонина и мелатонина у пациентов в дневное время суток на 2-м этапе (72 часа) проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1557	1000	20
Р., 45 лет	1570	905	21
М., 33 года	1604	970	22
Т., 27 лет	1601	966	26
А., 50 лет	1561	850	19
А, 21 года	1608	1089	25
С., 47 лет	1523	831	21
М., 24 года	1605	980	20
О., 36 лет	1610	861	22
Ф., 46 лет	1528	842	27
Д., 27 лет	1600	930	21
Н., 46 лет	1505	849	19
М., 26 лет	1606	983	24
Е., 33 года	1606	920	22
Л., 42 года	1583	820	24
Ю., 32 года	1591	949	21
Р., 50 лет	1566	851	19
С., 36 лет	1560	904	26
Ш., 31 год	1606	926	23
О., 44 года	1524	821	21
Ж., 30 год	1603	962	19
Е., 25 лет	1601	1051	21
Ш., 27 лет	1600	981	22
О., 48 лет	1535	862	21
(M±m)	1527,15±10,00 p<0,05	845,21±11,04 p<0,05	20,86±1,48

Примечание. p<0,05 – сравнение с предыдущим этапом исследования (24-48 часов).



Таблица 9

Доза пропофола и концентрация серотонина и мелатонина у пациентов  
в дневное время суток на 5-е сутки проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1602	929	21
Р., 45 лет	1580	908	22
М., 33 года	1510	901	21
Т., 27 лет	1500	909	25
А., 50 лет	1532	825	20
А, 21 года	1600	911	26
С., 47 лет	1550	825	20
М., 24 года	1540	962	21
О., 36 лет	1600	862	21
Ф., 46 лет	1561	850	26
Д., 27 лет	1600	910	20
Н., 46 лет	1540	860	18
М., 26 лет	1577	922	25
Е., 33 года	1600	907	23
Л., 42 года	1500	820	23
Ю., 32 года	1601	924	20
Р., 50 лет	1575	860	19
С., 36 лет	1562	901	25
Ш., 31 год	1608	902	21
О., 44 года	1566	825	22
Ж., 30 год	1603	922	20
Е., 25 лет	1600	994	20
Ш., 27 лет	1602	943	23
О., 48 лет	1533	860	22
(M±m)	1439,25±9,25 p<0,001 p<0,01	804,09±01,13 p<0,001 p<0,01	20,75±1,76

Примечание. p<0,001 – по отношению к соответствующей величине 1-2-х суток; p<0,01 – по отношению к соответствующей величине 3-х суток от начала

проведения седативной терапии пропофолом.

Таблица 10

Доза пропофола , концентрация серотонина и мелатонина у пациентов в ночное время суток в 1-2-е сутки проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1540	313	90
Р., 45 лет	1560	326	68
М., 33 года	1545	378	86
Т., 27 лет	1419	382	94
А., 50 лет	1565	349	68
А, 21 года	1442	423	96
С., 47 лет	1565	338	65
М., 24 года	1448	386	98
О., 36 лет	1580	359	71
Ф., 46 лет	1560	355	66
Д., 27 лет	1442	339	91
Н., 46 лет	1540	365	63
М., 26 лет	1541	402	91
Е., 33 года	1554	379	81
Л., 42 года	1590	419	61
Ю., 32 года	1447	365	86
Р., 50 лет	1580	457	58
С., 36 лет	1570	410	75
Ш., 31 год	1452	348	94
О., 44 года	1565	326	69
Ж., 30 год	1441	366	98
Е., 25 лет	1445	401	98
Ш., 27 лет	1439	384	93
О., 48 лет	1560	365	71
(M±m)	1516,25±18,21	370,21±10,06	84,54±2,46

Таблица 11

Доза пропофола, концентрация серотонина и мелатонина у пациентов в ночное время суток на 3-и сутки проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1420	313	104
Р., 45 лет	1460	312	84
М., 33 года	1505	357	99
Т., 27 лет	1410	382	105
А., 50 лет	1505	349	87
А, 21 года	1402	403	104
С., 47 лет	1505	338	79
М., 24 года	1440	386	108
О., 36 лет	1505	359	82
Ф., 46 лет	1500	355	74
Д., 27 лет	1440	339	107
Н., 46 лет	1500	365	72
М., 26 лет	1501	368	103
Е., 33 года	1508	379	99
Л., 42 года	1500	419	74
Ю., 32 года	1440	365	95
Р., 50 лет	1500	417	75
С., 36 лет	1520	410	87
Ш., 31 год	1450	348	104
О., 44 года	1515	326	79
Ж., 30 год	1440	366	104
Е., 25 лет	1445	401	105
Ш., 27 лет	1419	384	98
О., 48 лет	1520	365	86
(M±m)	1466,05±13,02 p<0,05	368,11±9,06	92,14±2,05 p<0,05

Примечание. p<0,05 по отношению к аналогичной величине у пациентов в 1-2-е сутки проведения седативной терапии.



Таблица 12

Доза пропофола, концентрация серотонина и мелатонина у пациентов  
в ночное время суток на 5-е сутки проведения седативной терапии

Пациент, возраст	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
О., 28 лет	1220	313	109
Р., 45 лет	1260	312	89
М., 33 года	1205	357	106
Т., 27 лет	1210	382	115
А., 50 лет	1105	349	93
А, 21 года	1202	400	111
С., 47 лет	1505	338	86
М., 24 года	1240	384	109
О., 36 лет	1305	359	92
Ф., 46 лет	1300	355	94
Д., 27 лет	1240	339	112
Н., 46 лет	1300	369	83
М., 26 лет	1301	368	113
Е., 33 года	1288	379	107
Л., 42 года	1210	419	89
Ю., 32 года	1400	365	99
Р., 50 лет	1235	419	85
С., 36 лет	1220	418	95
Ш., 31 год	1260	348	104
О., 44 года	1215	329	86
Ж., 30 год	1230	366	108
Е., 25 лет	1245	405	109
Ш., 27 лет	1256	387	106
О., 48 лет	1220	366	96
(M±m)	1257,17±10,52 *p<0,001 **p<0,01	369,17±9,09	99,84±1,64 *p<0,01 **p<0,05

Примечания. 1) \* – p<0,001 или <0,01 – по отношению к аналогичной величине у пациентов в 1-2-е сутки проведения седативной терапии;

2) \* – p<0,01 или <0,05 – по отношению к аналогичной величине у пациентов на 3-и сутки седативной терапии.



Таблица 13

Концентрация мелатонина в плазме крови и доза инфузируемого тиопентала-натрия у больных в ночное время суток до назначения мелатонина

Больной, возраст	Концентрация мелатонина нмоль/л	Доза тиопентала-натрия мкг/кг/час
М., 28 лет	61	690
С., 29 лет	57	687
С., 36 лет	64	659
Н., 34 года	62	692
Р., 28 лет	56	705
Л., 32 года	65	659
Г., 31 год	61	691
О., 28 лет	60	684
Д., 34 года	58	685
Л., 39 лет	57	665
Ж., 34 года	59	658
О., 29 лет	62	691
Ш., 34 года	63	674
Р., 35 лет	58	679
В., 42 года	57	694
А., 32 года	58	668
Ш., 41 год	59	687
Н., 32 года	67	681
У., 29 лет	59	669
А., 34 года	63	687
Д., 27 лет	62	679
В., 30 лет	61	684
А., 42 года	54	669
О., 38 лет	56	681
(M±m)	59,96±3,11	679,92±12,12

Таблица 14

Концентрация мелатонина в плазме крови и доза инфузируемого пропофола у  
больных в ночное время суток до назначения мелатонина

Больной, возраст	Концентрация мелатонина нмоль/л	Доза пропофола мкг/кг/час
М., 38 лет	55	1568
А., 27 лет	56	1671
С., 30 лет	63	1590
П., 31 год	64	1640
Р., 29 лет	57	1590
М., 30 лет	62	1600
Г., 27 лет	63	1608
О., 29 лет	61	1598
Л., 30 лет	59	1690
Н., 32 года	56	1689
О., 31 год	57	1598
С., 26 лет	61	1603
Д., 30 лет	63	1601
С., 32 года	59	1870
В., 32 года	58	1620
С., 32 года	56	1690
Д., 26 лет	55	1780
Л., 36 лет	58	1690
Т., 32 года	50	1598
П., 31 год	59	1680
А., 40 лет	58	1682
В., 37 лет	60	1600
(M±m)	58,64±3,15	1648,00±18,11

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАК МОН ДНР – Высшая аттестационная комиссия Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ЛК – люкс (единица оценки освещенности)
- ОИТ – отделение интенсивной терапии
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПОКР – послеоперационные когнитивные расстройства
- 6-СМ6-сульфатмелатонина – фракция мелатонина в моче
- СОПЛ/ОРДС – синдром острого повреждения легких / острый респираторный дистресс синдром
- ТВВА – тотальная внутривенная анестезия
- ФГБОУ СОГМА – федеральная государственная бюджетная организация высшего образования Северо-Осетинская государственная медицинская академия
- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли
- ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- ARNT-like1 (BMAL1) – гетеродимерный фактор транскрипции
- APACHE II – The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – шкала оценки острого физиологического и хронического нарушения общего состояния (APACHE) II для прогнозирования смертности в больницах
- BIS – биспектральный индекс
- CLOCK/BMAL1 – гетеродимерный фактор транскрипции
- SCN – супрахиазматическое ядро гипоталамуса
- Zeitgeber – таймер или секундомер
- Ramsay шкала – шкала оценки глубины седации пациента
- RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale – шкала возбуждения-седации Ричмонда
- SOFA – Sequential Organ Failure Assessment – шкала обследования при органной недостаточности для оценки полиорганной недостаточности