

На правах рукописи

Осканова Марет Юсуповна

**Стратегия седативной терапии у пациентов, находящихся
в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк– 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ингушский государственный университет», г. Магас

Научный консультант: Доктор медицинских наук, доцент
Колесников Андрей Николаевич

Официальные оппоненты: **Шабанов Аслан Курбанович**
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Шмигельский Александр Владимирович
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и ИТФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

Обедин Александр Николаевич
Доктор медицинских наук, доцент заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Ставропольского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 19 » марта 2021 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, д. 47, аудитория хирургического отделения.
Тел. факс: +38(062) 341-44-02.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Тяжелая сочетанная травма является ведущей причиной летальности среди пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) [Vège T. et.al., 2019]. На исход лечения этих пациентов влияют два компонента: повреждение органов вследствие прямой травмы и посттравматическое системное воспаление, прогрессирующее до полиорганной недостаточности и «биотравмы легких» [Dewar D. et.al., 2009, F. Bilotta et.al., 2019]. Эти патологические события ответственны за нарушение физиологических механизмов адаптации, в частности биоритмологии. Циркадные часы - это биологическая функция, которая особенно сохранялась на протяжении эволюции видов, и она присутствует почти во всех живых организмах [Bhadra U et.al., 2017]. Эта система управляется набором специфических генов, известных как «часовые гены», из которых идентифицировано около 10 [Esquifino A.I., et.al., 2007, Thaiss C.A., Esquifino A.I., et.al., 2016]. Циркадные часы не могут быть непосредственно оценены у человека. Для косвенной оценки циркадных часов используются три переменные: температура ядра тела, уровни кортизола и мелатонина [Mundigler G., et.al., 2002, Gehlbach В.К., et.al., 2012]. У пациентов с политравмой наблюдаются ранние нарушения циркадианных ритмов биологических медиаторов [Coiffard В. et.al., 2018]. При этом большинство пациентов с травмами без ЧМТ имеют период, отличный от 24-часового ритма в виде отсроченной акрофазы, что свидетельствует о глубоком изменении периода, связанного с критическим течением заболевания [Gazendam J.A.C., et .al., 2013]. Таким образом, хирургическое вмешательство вызывает стресс и травму с последующим изменением суточного выброса кортизола, цитокинов и мелатонина, но и анестезия также влияет на циркадные часы, в зависимости от времени суток использования и типа анестетиков (антагонистов NMDA или агонистов рецепторов ГАМК), что зачастую не учитывается. Отделение интенсивной терапии представляет собой дополнительную проблему для циркадных часов пациента из-за седации, неподвижности, механической вентиляции и шума приборов. Синергичный эффект анестезии, хирургии и послеоперационной интенсивной терапии на циркадианные ритмы требует тщательного подхода к пациенту с учетом роли терапии и вмешательств, направленных на восстановление нормальных циркадианных ритмов [Coppola S., et.al., 2020].

Адекватная аналгоседация является одним из основных методов интенсивной терапии пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде. Однако, этот вопрос далек от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием и разноплановым воздействием анальгетических и седативных препаратов на органные функции и иммунный статус пациентов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния пациентов. Процесс перевода или отказа от ИВЛ у пациентов с травмами всегда сложен. Согласно рекомендациям Военно-медицинской академии им С.М. Кирова, Санкт-Петербург [Мешаков Д.П. 2005], для политравмы и ранений конечностей – ИВЛ является основным методом профилактики синдрома жировой эмболии. Наиболее частыми показаниями к проведению ИВЛ являются: объем кровопотери; оценка риска развития синдрома жировой эмболии по шкале ВПХ-СЖЭ (П); наличие (доза) или отсутствие инотропной поддержки; оценка тяжести состояния по шкале APACHE II; возраст раненых и пострадавших; гемодинамические показатели: ударный индекс, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление; показатели «красной

крови»: количество эритроцитов, количество гемоглобина, уровень гематокрита. Самым главным является длительность предоперационной гипотензии, а процесс отказа от ИВЛ зависит от реализации «биотравмы легких».

Одним из самых современных подходов является изучение взаимосвязи хронофизиологии и хронофармакологии, то есть учет циркадных ритмов и влияния препаратов на циркадные ритмы пациента. Необходимо учитывать биоритмологические аспекты седативной терапии в разное время суток, так как в ночное время эпиталамо-эпифизарной системой в кровь и ликвор секретруется значительное количество так называемого «гормона сна» – мелатонина, а в дневное время – так называемого гормона «бодрости» – серотонина [В.Д. Слепушкин, 2010; А.Н. Колесников с соавт., 2019]. Однако, коррекция дозы седативных препаратов в соответствии с циркадными ритмами, комбинирование с препаратами мелатонина, для снижения общей дозировки, на сегодняшний день остается не изученным.

Для эффективного применения седативных средств необходимо наличие объективного метода оценки достигаемого эффекта. В последние годы внимание исследователей и практических врачей обращено на BIS-мониторинг, представляющий собой специально обработанный сигнал ЭЭГ. Метод получил широкое распространение для оценки глубины седативного эффекта препаратов при проведении различных инвазивных процедур. Большинство исследователей отмечают тесную связь между BIS-индексом и уровнем глубины наркоза [J.Liu et.al., 1996; 1997]. Что касается возможности использования BIS-индекса для оценки уровня седации пациентов в ОРИТ, то здесь мнения исследователей иногда совершенно полярны. Нет работ, в которых проводилось бы сравнение глубины седации пациентов в ОРИТ при использовании биспектрального анализа и известных субъективных шкал [И.Б. Заболотских, Е.В. Песняк, 2007]. Отсутствуют исследования, отражающие потребление кислорода периферическими тканями у пациентов в критическом состоянии под влиянием препаратов, используемых для седации и их взаимосвязь с хронофизиологическими ритмами. Отсутствуют сведения о влиянии на кислородный обмен во время проведения седации относительно нового препарата седативного действия – дексмедетомидина. Недостаточно изученным остается вопрос определения необходимой глубины утраты сознания у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ. В последнее время появились данные о том, что каждый последующий час глубокой анестезии ($BIS < 45$), увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4% [С.Ф. Грицук с соавт., 2011]. Согласно международным протоколам проведения ИВЛ, введен строгий контроль над ограничением использования в терапии критического пациента избыточной седации [цит. по: В.В. Калабухов с соавт., 2013].

Степень разработанности темы исследования. Адекватная аналгоседация пациентов в ОРИТ не ограничивается только лишь анальгезией или седацией, а включает в себя целый ряд мероприятий (ИВЛ, нутритивная поддержка и др.), направленных на обеспечение защиты пациента от стресса и профилактику развития осложнений, а поиск оптимальных методов седативной терапии в комплексе аналгоседации, у больных с политравмой, находящихся на ИВЛ остается неразрешенной проблемой для предотвращения самоиндуцированного поражения легких. Определение приоритетных препаратов для седации, оптимальных доз и режимов введения у пациентов, позволит достигнуть оптимального уровня седации при минимальных нарушениях тканевой и органной перфузии, что будет способствовать положительному клиническому эффекту и улучшению результатов лечения пациентов с политравмой в виде снижения

летальности и осложнений в виде ОРДС и ВАП.

Цель исследования. Снизить риск летального исхода и частоту осложнений у пациентов, с политравмой, находящихся на ИВЛ путем определения стратегии проведения процедурной седации в комплексе интенсивной терапии с позиций хронофизиологии.

Задачи исследования.

1. Провести ретроспективный анализ осложнений, влияющих на летальность у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ.

2. Изучить клинико-лабораторные показатели у пострадавших с политравмой, находящихся на ИВЛ, в раннем послеоперационном периоде для выбора стратегии аналгоседации (оптимальные препараты для процедурной седации и их сочетание с анальгетиками) и достижения контролируемого уровня медикаментозной депрессии сознания.

3. Изучить роль циркадных ритмов и нарушения триптофанового обмена (мелатонин, серотонин) у пострадавших с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде.

4. Определить долю пациентов, нуждающихся во введении экзогенного мелатонина и серотонина и оценить роль этих препаратов в проведении седативной терапии у больных с политравмой, находящихся на ИВЛ в ОРИТ.

5. Изучить эффективность применения BIS-индекса для динамической оценки нейрофизиологических и гемодинамических изменений при проведении седативной терапии у больных с политравмой, находящихся на ИВЛ в ОРИТ.

6. Оценить влияние хронофизиологических ритмов на проведения седативной терапии различными препаратами (тиопентал натрия, мидазолам, пропофол, дексмедетомидин) и показатели BIS-индекса, тканевой и органной перфузии.

7. Разработать режимы процедурной седации у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ по показателям взаимосвязи тканевой и органной перфузии, BIS-мониторинга с хронофизиологическими ритмами.

8. Определить приоритетность применения препаратов для процедурной седации и их режимы у больных с политравмой, находящихся на ИВЛ по показателям тканевой перфузии и частоте развития осложнений.

9. Оценить влияние режимов процедурной седации на частоту развития осложнений «биотравмы легких» (ОРДС, ВАП) и разработать методы их коррекции.

10. Оценить результаты применения в комплексе интенсивной терапии разработанной модифицированной (персонифицированной) стратегии процедурной седации (продолжительность лечения в ОРИТ, летальность) в этой группе пациентов.

Научная новизна. Разработана новая стратегия процедурной седации в комплексе интенсивной терапии у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде, основанная на хронодифференцированном подходе к выбору препарата и режима введения.

Впервые установлено, что длительная седативная терапия, осуществляемая в стратегии интенсивной терапии пациентов, с политравмой, находящихся на ИВЛ, может изменять кислородный обмен головного мозга и периферических тканей как на протяжении нескольких суток, так и в течение суток в дневное и ночное время. Использование постоянных доз вводимых тиопентал натрия и мидазолама с третьих суток углубляет степень утраты сознания с развитием гипоксии головного мозга и периферических тканей. Также угнетение сознания в ночное время суток при использовании постоянных доз мидазолама и тиопентал натрия в случае уменьшения

показателей BIS-монитора ниже 39 вызывает гипоксию головного мозга и периферических тканей, что приводит к возрастанию эпизодов развития ОРДС, вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), продлению сроков ИВЛ. Подтверждено, что углубление седации у критических пациентов в ночные часы и на вторые-третьи сутки седативной терапии является следствием синергического действия гипнотика и эндогенного мелатонина.

Впервые выявлено, что оптимизации длительной седативной терапии у пациентов с политравмой на ИВЛ в виде разработанных алгоритмов регулируемой процедурной седации, основанных на хронофизиологических показателях и их взаимосвязи с тканевой и церебральной перфузией позволяют уменьшить частоту реализации «биотравмы легких» в виде ОРДС/ВАП, уменьшить длительность ИВЛ, сроки лечения в ОРИТ и уменьшить риск развития летальных осложнений для каждого из препаратов, взятых в исследование.

Теоретическая и практическая значимость работы. Доказано, что стратегия процедурной седации у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде, должна предусматривать соблюдение биологических ритмов не только в отношении назначения седативных препаратов, анальгетиков, а и при подборе/смене режимов ИВЛ и нутритивной поддержки.

Угнетение сознания по показателям BIS-мониторирования биоэлектрической активности головного мозга (ниже 39) в процессе проведения седативной терапии приводит к гипоксии головного мозга и периферических тканей, что, в свою очередь способствует росту числа случаев ОРДС и ВАП, увеличению сроков проведения ИВЛ, возрастанию сроков пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии и к повышению числа летальных исходов.

Показано, что развитие тканевой гипоксии под влиянием длительной инфузии тиопентал натрия объясняется преимущественным снижением доставки кислорода к тканям, а под влиянием мидозалама – преимущественно за счет значительного угнетения потребления кислорода тканями.

Доказано, что при проведении длительной седативной терапии пациентам в критическом состоянии, препаратами выбора являются пропофол (для длительной процедурной) и дексметомидин (для поверхностной седации). Учитывая изменения иммунного статуса, также рациональным является сочетание тиопентал натрия и дексметомидина с наркотическими, а пропофола как с наркотическими, так и ненаркотическими анальгетиками.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

Объект исследования: анальгоседация у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ.

Предмет исследования: программа седации пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде с учетом суточных биоритмов.

Методы исследования: клинический, лабораторный, инструментальный, аналитический и статистический.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Длительная (более двух суток) постоянная инфузия рутинно применяемых

седативных препаратов: тиопентал натрия, мидазолама, пропофола и дексмететомидина – в разной степени изменяет кислородный баланс головного мозга и периферических тканей в течение разного времени суток и на протяжении нескольких суток.

2. В ночное время суток при инфузии тиопентал натрия, мидазолама, пропофола с постоянной скоростью происходит спонтанное углубление седации, что требует уменьшения доз используемых гипнотиков. При использовании дексмететомидина в дозе, обеспечивающей 3 балла по шкале седации Ramsay, не происходит значимых изменений показателей BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии. Спонтанное угнетение сознания как в дневное, так и в ночное время суток является следствием увеличения концентрации мелатонина в плазме крови. Прогрессирование угнетения сознания под влиянием седативных препаратов приводит к гипоксии головного мозга и периферических тканей, что способствует возрастанию частоты развития ОРДС, ВАП, увеличению сроков проведения ИВЛ, сроков пребывания в ОРИТ и летальности.

3. Стратегия проведения седативной терапии у пациентов, с политравмой, находящихся на ИВЛ, должна носить хронодифференцированный характер и предусматривать соблюдение биологических ритмов в отношении выбора седативных препаратов, их дозирования и режимов введения, анальгетической терапии и нутритивной поддержки.

4. Впервые выявлено, что для всех исследуемых препаратов на этапе введения нейрофизиологические изменения проявлялись ростом спектр-мощности ЭЭГ-паттерна в диапазонах δ - и β - диапазонов и падением межполушарной когерентности в симметричных височных отведениях в альфа-диапазоне. Нейрофизиологическими предикторами пробуждения для всех исследованных препаратов являлись: обязательный рост спектральной мощности α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ диапазонов и увеличение межполушарной когерентности в симметричных лобных отведениях в альфа- и $\beta 1$ -диапазонах.

5. Впервые доказано, что по данным количественной ЭЭГ формирование стойкого эффекта седации к концу 1-х суток терапии у всех пациентов было связано с ростом сопряженности ЭЭГ- ритмов в симметричных лобных отведениях, преимущественно в δ -, θ -, α - ЭЭГ-диапазонах.

Личный вклад автора. Планирование и организация настоящей диссертационной работы проводилась автором лично при консультации д.мед.н., проф. Слепушкина В.Д., сбор и статистическая обработка клинического, функционального и лабораторного материала осуществлялась автором лично. Анализ полученных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялся лично автором на всех этапах исследования, при консультации д.мед.н., доцента Колесникова А.Н.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, современной инструментальной и клинической базой обследования, наличием групп сравнения и использованием современных методов диагностики и мониторинга. Статистический анализ проведен по общепринятым стандартам в медико-биологических исследованиях. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлялись с данными других исследователей, разработанные методы апробированы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Тель-Авив, 2009); XV международном конгрессе по

реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2010); научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и хирургов СК ФО с международным участием (Беслан-Владикавказ, 2011); Пленуме Федерации анестезиологов-реаниматологов России (Геленджик, 2011); научно-практической конференции с международным участием «Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI века» (Владикавказ, 2014); международной научно-практической конференции «Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии» (Цхинвал, 2015); XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015); межрегиональной научно-практической конференции по анестезиологии и реаниматологии (Владикавказ, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Наука побеждает.....болезнь» (Донецк, 2019, 2020 гг.).

Основные положения диссертационной работы внедрены в практику работы отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Ингушской Республиканской клинической больницы (г.Назрань, Республика Ингушетия), отделения анестезиологии и реанимации Малгобекской районной больницы, отделения анестезиологии и реанимации Сунженской районной больницы (Республика Ингушетия) и в практику работы отделения анестезиологии и реанимации клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии (г.Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания).

Положения диссертации, касающиеся методики проведения длительной седативной терапии различными гипнотиками у пациентов, используются в лекционном курсе на медицинском факультете Ингушского государственного университета и на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК МОН ДНР – 8, в журналах, рекомендуемых ВАК РФ – 5, 1 патент на полезную модель РФ, 1 учебное пособие, 2 коллективные монографии.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 469 страницах компьютерного текста (Times New Roman, 14 п) и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав изложения собственного материала, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 51 рисунком, содержит 183 таблицы. В библиографическом указателе приведены 610 источников: 156 кириллицей и 454 латиницей, в том числе за последние 10 лет – 254 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая часть исследования согласно дизайну включала 4 этапа (табл. 1). Многоцентровое исследование проводилось с 2007 по 2019 гг. у 679 пациентов. Обследовались пациенты с сочетанной травмой (сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей) или с множественными травмами конечностей, находящиеся на ИВЛ (табл.2).

Таблица 1

Дизайн исследования

Организация основного исследования	Ретро и проспективное многоцентровое открытое исследование
Гипотеза, которая	Применение препаратов для аналгоседации базируется на исходном клинико-иммунологическом статусе пациентов с

проверяется	политравмой, необходимо учитывать влияние операции и анестезии, прогнозировать влияние на клинический и иммунный статус пациентов в ОИТ. Глубина седации и доза вводимых препаратов зависит от циркадных ритмов и уровня мелатонина/серотонина, вызывая нарушения в КОС и оксигенации головного мозга.
Этапы исследования	<p>I, II. Ретроспективная оценка осложнений и реакции висцеральных систем организма на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. Разработка стартового протокола (стратегии) аналгоседации, на основе исходных данных при поступлении в ОИТ.</p> <p>III. Про- и ретроспективная оценка влияния циркадных ритмов и уровней серотонина и мелатонина на дозирование препаратов для седации (пропофол, тиопентал натрия). Разработка принципов стратегии фармакологической регуляции циркадного ритма.</p> <p>IV.1. Проспективная оценка взаимосвязи глубины седации с кровотоком головного мозга и биоэлектрической активностью головного мозга, на примере основных препаратов выбора для седации в ОИТ. Разработка стратегии выбора препарата для седативной терапии по данным церебральной гемодинамики и ЭЭГ – активности у пациентов с политравмой.</p> <p>IV.2. Проспективная разработка и внедрение стратегии седативной терапии в ОИТ (как компонента аналгоседации) у пациентов с политравмой на основе оценки кислородного баланса. Оценка эффективности стратегии.</p>
Критерии включения пациентов в исследование	Пациенты с политравмой
Критерии исключения из исследования	<p>Критерии исключения пациентов из исследования:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Черепно-мозговая травма; 2. Возраст старше 55 лет; 3. Сопутствующая патология: сердечно-сосудистой (недавно перенесенный инфаркт, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, гипертоническая болезнь II-III степени), дыхательной (ХОБЛ) и эндокринной систем (сахарный диабет и выраженная патология щитовидной железы).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

Этапы	Количество	возраст	АРАСН Е II	Пол		Гиповолеми- ческий шок			Вид травмы			Методы
				Ж	м	2 ст	3 ст	Торакальна я травма и поврежден ия конечносте й	Абдоминал ьная травма и поврежден ия конечносте й	Множестве нные поврежден ия конечносте й		
I Этап Группа сравнени я	111	48,2±4,6	24,4±2,8	33	78	86	25	20	31	60	Клинико- статистические Диагностика осложнений (ОРДС, ВАП)	
II Этап	78	52,2±3,5	SOFA 7,8±2,5	30	48	40	38	15	31	32	Иммунологические Биохимические + кортикотропный гормон (КРГ), β- эндорфин, белок S- 100B, CNTF	
III Этап	116	34,4±2,1	26,4±2,3	33	83	91	25	22	33	61	BIS Мелатонин, серотонин	
IV.1 Этап	58	42 ±5,6	28 ±2,3	19	39	38	20	21	14	21	Интегральный анализ ЭЭГ kfc1 (δ+θ+β1)/(α+β2)	
IV.2 Этап	316	37,4±4,0	28,5±3,3	75	241	238	78	46	128	144	+ инвазивный и неинвазивный методы определения кислородного баланса	
Всего	679	42,8±3,9	26,8±2,7	190 (28%)	489 (72%)	493 (72,6%)	186 (27,4%)	124 (18,3%)	237 (34,9%)	318 (46,8%)		

Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 73,3% пациентов, минно-взрывную травму в результате террористических актов – 26,7% пациентов. В работе показаниями к проведению продленной ИВЛ являлись острая дыхательная недостаточность (в 41%), последствия перенесенной острой массивной кровопотери, нестабильность гемодинамики (38%), профилактика развития синдрома жировой эмболии и высокий риск развития синдрома острого повреждения легких (21%). Этим обусловлено небольшое количество пациентов, выбранных в группы для исследования (нуждающиеся в проведении ИВЛ и угрожаемые по реализации «биотравмы легких»), так как пациенты со стабильной гемодинамикой и стабильным течением пред- и интраоперационного периода (до 70%) были переведены в профильные отделения. Так, известно положение о том, что продленная ИВЛ не показана при риске развития синдрома жировой эмболии по шкале ВПХ-СЖЭ (П) менее 10 баллов, где требуется проведение неспецифической профилактики развития СЖЭ [М.Б. Борисов, 2002]. Чаще всего, продленную ИВЛ проводили у пострадавших с тяжелой травмой живота, таза, конечностей - в 70,34% случаев.

Характеристика основных методов на этапах исследования.

I. Выявление (ретроспективно) клинико-статистических особенностей пациентов с политравмой. Пациенты данной группы сформировали группу сравнения (2007-2013 гг., отделение анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (зав. отд. Осканова М.Ю.)) (n=111), по данным которой были выявлены особенности, характеризующие тяжесть пациентов с политравмой, осложнения в виде ОРДС и ВАП, а также длительность проведения ИВЛ и летальность в группах.

II. Ретроспективная оценка реакции висцеральных систем организма на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. Данный этап исследования включал в себя данные исследования 78 пациентов, у которых проводилось ПХО осколочных ранений конечностей и туловища после минно-взрывной травмы, касательных пулевых ранений, репозиции лицевого скелета, которое проводилась в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии Клинической Рудничной больницы (2009-2015 гг., зав.отд. Колесников А.Н.) . Включал в себя оценку по шкалам ASA, SOFA, GCS, модифицированной шкалы Рэнкин (MRS), шкалы MMSE, оценку BIS-индекса. Изучение показателей иммунной системы и цитокинового баланса: популяционного и субпопуляционного сообщения Т-клеток, В-системы иммунитета, IL-4, IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-2 методом ИФА, фагоцитарную активность нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза (фагоцитарный индекс или фагоцитарное число), показатель завершенного фагоцитоза (методом Е.А. Коста, М.И. Стенка), тест восстановления нитросинего тетразоля свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест) (по методу В.С. Нагоева, М.Г. Шубича), исследование уровня С-реактивного белка (СРБ, CRP, BioSystems S.A. CostaBrava, 30. 08030 Barcelona (Spain). Биохимическим методом -уровень серотонина, гистамина. Исследование уровней кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ) методами МКА и ИФА (набор IBL АСТН ELISA), уровень β -эндорфина – методами МКА и ИФА коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc, белка S100B (S100A1B + S100BB) методом ИФА, Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF). Набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit.

Ш. Про- и ретроспективная оценка влияния циркадных ритмов и уровней серотонина и мелатонина на дозирование препаратов для седации (пропофол, тиопентал натрия). Данный этап включал в себя данные исследования проведенного 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 с травмой грудной клетки с повреждением конечностей, травмой брюшной полости с повреждением конечностей и множественными повреждениями конечностей. Пациенты получали седативную терапию в течение 5 суток. В пробах венозной крови определены концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуорометрически при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония), были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина плазмы крови для дневного и ночного времени. Глубину седативной терапии, 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 границей глубины седации до 55-60 Ед. Пациенты в отделении реанимации, в послеоперационном периоде были распределены «слепым методом», в зависимости от задач исследования, на 6 групп: постоянное введение тиопентал натрия или пропофола; дополнительное через назогастральный зонд введение 6 мг измельченного мелатонина на фоне базовой седации; оценка влияния введения серотонина адипината 10 мг на решение вопроса о возможности прекращения ИВЛ.

IV.I. Проспективная оценка взаимосвязи глубины седации с кровотоком головного мозга и биоэлектрической активностью головного мозга, на примере основных препаратов выбора для седации в ОИТ. В рамках «Соглашения о сотрудничестве между Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Ингушский государственный университет» и Государственной образовательной организацией высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» от 13.03.2019 г. проспективно была оценена седация у пациентов с политравмой без ЧМТ в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и нейрохирургического отделения интенсивной терапии (НХОИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) с апреля по декабрь 2019 года. В данном этапе исследования принимали участие 58 пациентов ОИТ с диагнозами: травмы, захватывающие несколько областей тела (T00-T07 по МКБ-10), травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза (S30-S39 по МКБ-10). Пациенты были разделены по типу седации на 4 группы: тиопентал натрия, пропофол, мидазолам и дексмедетомидин. Регистрация биопотенциалов мозга была осуществлена с помощью системы Nihon Kohden Corporation EEG-1200K. Наложение ЭЭГ электродов проведено согласно международной системе «10-20». Схема коммутации 8- канальная, монополярная с общими ушными референтными электродами. Сохраняли исходные записи биосигналов в цифровом формате, без применения программных средств фильтрации, в файл с расширением EDF (EuropeanDataFormat). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектральный анализ биосигналов произведен с

помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ). Анализировали 5 безартефактных эпох длительностью 4 секунды. С целью улучшения качества спектрального анализа была применена оконная функция Ханнинга, перекрытие окна 50%, размер окна 1024 семпла. Разрешение метода составляет 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта ритм- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 1 – 9,5-11 Гц, альфа суммарно - 8-12,9 Гц, бета 1- 13-20 Гц, бета 2- 20,5-35 Гц.[73,101]. Для оценки динамики нейрофизиологических изменений изучали абсолютную и относительную спектральную мощность (АСМ и ОСМ), показатели межполушарной когерентности (МП КГ) в этих диапазонах. Мониторинг глубины анестезии в нашем исследовании осуществляли с помощью мониторов BIS-XP фирмы «Aspect Medical System» (США). Проводили ультразвуковое доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany), определяли систолическую скорость кровотока, индекс пульсации, систоло-диастолическое соотношение. Исследования ЭЭГ, УЗ ТКДГ и BIS проводили: 1-й этап - до начала седации, 2-й этап - в момент введения, 3-й этап - через 30 мин после введения, 4-й этап – через 1 час после начала седации, 5-й этап – через 1 сутки после начала седации, 6-й этап – через 3 суток после начала седации, 7-й этап – на этапе пробуждения.

IV.П. Проспективная разработка и внедрение стратегии программной седативной терапии в ОРИТ (как компонента аналгоседации) у пациентов с политравмой на основе оценки кислородного баланса. На этом этапе исследования проспективно обследовано 318 пациентов: с сочетанной травмой (сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей) или с множественными травмами конечностей. Был выполнен расчет дозировок для достижения уровня 5 глубины седации по шкале Ramsay на протяжении пяти суток: тиопентал натрий–604,3±24,3 мкг/кг/ч; мидазолам – 84,3±7,2мкг/кг/ч; пропофол – 2004,3±18,8мкг/кг/ч; дексметомидин– 1,10±0,20 мкг/кг/ч.

Мониторинг кислородного баланса проводился как инвазивными, так и неинвазивными методами.

Регистрация кислородного баланса головного мозга неинвазивным методом проводилась следующим образом:

– определялась степень насыщения гемоглобина артериализованной крови кислородом в % при помощи пульсоксиметрического датчика прикроватного монитора DACH 5000 (GE-Healthcare);

– насыщение гемоглобина венозной крови кислородом в % определялось при помощи церебрального/соматического оксиметра INVOS (SomaneticsCorp. USA). Методика церебральной/соматической оксиметрии позволяет оценивать насыщение гемоглобина кислородом венозной крови. Электроды оксиметра накладывались на мышцу дорзальной поверхности ладони или на икроножную мышцу.

О степени утилизации кислорода тканью головного мозга (Коэффициент утилизации кислорода), судили по разнице между степенью насыщения гемоглобина кислородом артериализованной и венозной крови, определяемые пульсоксиметром и церебральным/ соматическим оксиметром, согласно следующей формулы:

$$K_{\text{УO}_2} (\%) = \text{SpO}_2 - \text{ScvO}_2, \quad (1)$$

где:

$K_{\text{УO}_2}$ – степень утилизации мозговой тканью кислорода в процентах;

SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом в процентах (определяется методом пульсоксиметрии);

$ScvO_2$ – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом в процентах (определяется методом церебральной оксиметрии). Для оценки данного параметра электроды церебрального оксиметра согласно инструкции накладывались на лоб слева и справа от переносицы.

О степени утилизации кислорода периферическими тканями (KVO_2 в %) судили также по разнице между насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2 %, метод пульсоксиметрии) и насыщением гемоглобина венозной крови кислородом ($ScvO_2$ %, соматический оксиметр). При этом электроды церебрального/соматического оксиметра накладывались на область живота справа и слева от пупка.

Производные параметры кислородного обмена (доставка и потребление кислорода) определялись при использовании импедансного реографа Niccomо™ («Olliver medical») и рассчитывались по известным формулам:

$$DO_2 = CO \times (SaO_2 \times 1,39 \times Hb) / 100 \quad (2)$$

$$VO_2 = CO \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39 \times Hb / 100 \quad (3)$$

$$KERO_2 = VO_2 / DO_2 \times 100, \quad (4)$$

где:

DO_2 – доставка кислорода к тканям (мл/мин);

VO_2 – потребление кислорода тканями (мл/ мин);

$KERO_2$ – коэффициент экстракции кислорода тканями (%);

CO – сердечный выброс (л/мин);

SaO_2 – степень насыщения кислородом артериальной крови (%);

SvO_2 – степень насыщения кислородом венозной крови (%);

Hb – концентрация гемоглобина (г/л);

1,39 – константа Хюффнера

Доставка кислорода к тканям и потребление кислорода тканями рассчитывались на площадь поверхности тела и результаты отображались в величинах:

DO_2I – индекс доставки кислорода к тканям из расчета на m^2 площади поверхности тела в мл/мин/ m^2 ;

VO_2I – индекс потребления кислорода тканями из расчета на m^2 площади поверхности тела в мл/мин/ m^2 .

Степень утилизации кислорода тканями также рассчитывали по разнице между парциальным давлением кислорода в артериальной и венозной крови:

$$a-v PO_2 = PaO_2 - PvO_2, \quad (5)$$

где:

$a-vPO_2$ – степень утилизации кислорода тканями в мм рт.ст.;

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови в мм рт.ст.;

PvO_2 – парциальное давление кислорода в венозной крови в мм. рт.ст.

При этом пробы венозной крови получали из подключичной вены, а пробы артериальной крови получали путем пункции бедренной артерии.

Кислотно-основное равновесие и газы крови определяли с использованием микроанализатора марки ABL 77 (компания «Радиометр», Дания).

Для оценки седации, в качестве субъективного метода, использовали шкалу Ramsay. Из объективных методов оценки глубины и качества седации использовали методику BIS-анализа при помощи BIS-монитора «Vista»-Covidien (США).

В пробах плазмы венозной крови определялась концентрация мелатонина спектрофлюорометрически при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония). Все лабораторные исследования с использованием международных стандартов проводились в клинико-биохимической лаборатории клинической больницы ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ под руководством заведующей лабораторией, кандидата медицинских наук, доцента А.Б. Плиевой.

Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер-методу оценки биологических ритмов. В качестве эталонного времени выбирается полдень местного времени (акрофаза). Акрофаза – пик, время максимального отклонения от мезора в ходе суток. Амплитуда – величина размаха отклонений по вертикальной оси от среднесуточного уровня. Мезор – среднесуточный уровень изучаемого показателя. Исследуемые параметры фиксируются каждые 3 или 6 часов. Нами выбран интервал в 6 часов. Время фиксации исследуемых нами параметров составило: 24:00; 6:00; 12:00 и 18:00 часов. Величины показателей (амплитуды ритма) рассчитываются в процентах от акрофазы и могут быть как с положительными (дневная амплитуда), так и с отрицательными значениями (ночная амплитуда), которые могут откладываться как на часовом круге, так и на графике.

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.0. Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили следующим образом: сначала проверяли соответствие ряда данных выборки нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального закона распределения для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и метод Шеффе. В случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Крускала-Уоллеса (кКУ) и критерий Данна (кД) для множественных сравнений. Для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента без предположения о дисперсиях и непараметрический критерий Вилкоксона. Анализ проводили с использованием программы MedStat, лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4и Microsoft Office. Характер распределения цифровых данных (по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и теста Шапиро-Уилка. Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллеса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции. Для оценки влияния определенных факторов (характера

лечения, изменений ЭЭГ-параметров) на развитие клинических событий – смерти, когнитивных нарушений, церебральной недостаточности, регрессии неврологического дефицита были использованы расчеты отношения рисков и шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95% доверительного интервала. Статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ($p < 0,05$).

При оценке эффективности применения стратегии процедурной седации рассчитывали: уменьшение (разницу) абсолютных рисков (УАР), относительный риск (ОР), шансы и отношение шансов (ОШ). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.



Рис.1. Стратегия седации пациентов с позиции регуляции циркадных ритмов

Результаты собственных исследований и их обсуждение. На основе проведенных исследований I и II этапов были выявлены биоритмологические особенности (см. рис. 1) и разработана концепция аналгоседации, учитывающая исходные нарушения в иммунном, гормональном и соматическом статусе пациентов с политравмами при переводе из операционной в отделение интенсивной терапии (рис. 2).

На III этапе было впервые выявлено, что разобщение ритмов ЭЭГ, следует считать единым признаком восстановления уровня сознания после седации любым препаратом. Выявлены особенности, описывающие механизм влияния препаратов

для седации на электроэнцефалографические волны и связь с внутримозговым кровотоком. Впервые экспериментально и клинически доказана корреляция BIS-индекса и ЭЭГ, ТКДГ показателей.

Тиопентал натрия – влияет на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции; пропофол – на уровень подкорковых - диэнцефальных, таламических систем; мидазолам – на уровне ретикулярной формации ствола мозга и дексмететомидин – активизирует структуры, продуцирующие ритмы δ -, θ -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, а именно: ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев. Проявление эффекта препарата снижает уровень сочетанности височных, центральных отделов коры, что отражает падение напряженности в системах диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня неспецифической регуляции под влиянием дексмететомидина.

BIS-индекс при использовании тиопентал натрия отражает особенности интракраниального кровотока (минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ и, соответственно, вазоспазм, в каротидном бассейне); при использовании пропофола – не позволяет определить, влияние на ауторегуляцию кровотока; при использовании мидазолама – снижается систолическая скорость кровотока и признаки циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и прежде всего в вертебробазиллярном бассейнах); при использовании дексмететомидина – проявлялся кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне.

На IV этапе исследования одной из целей было проведение сравнительного анализа влияния различных препаратов, при их длительном применении, на глубину седации и кислородного обмена у пациентов с сочетанной и множественной травмой, находящихся на продленной ИВЛ. Изучались наиболее известные и часто употребляемые для целей седации препараты – тиопентал натрия, пропофол, мидазолам и дексмететомидин.

В начале исследования необходимо было определить путем титрования дозы базовых препаратов для программной седации, необходимых для достижения пункта 5 шкалы глубины седации по Ramsay, поскольку в литературе подобных исследований не найдено. Дозы препаратов: тиопентал натрия, мидазолама, пропофола, дексмететомидина, которые выяснили путем проведения титрования, укладывались в максимально допустимые суточные дозы согласно Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система).

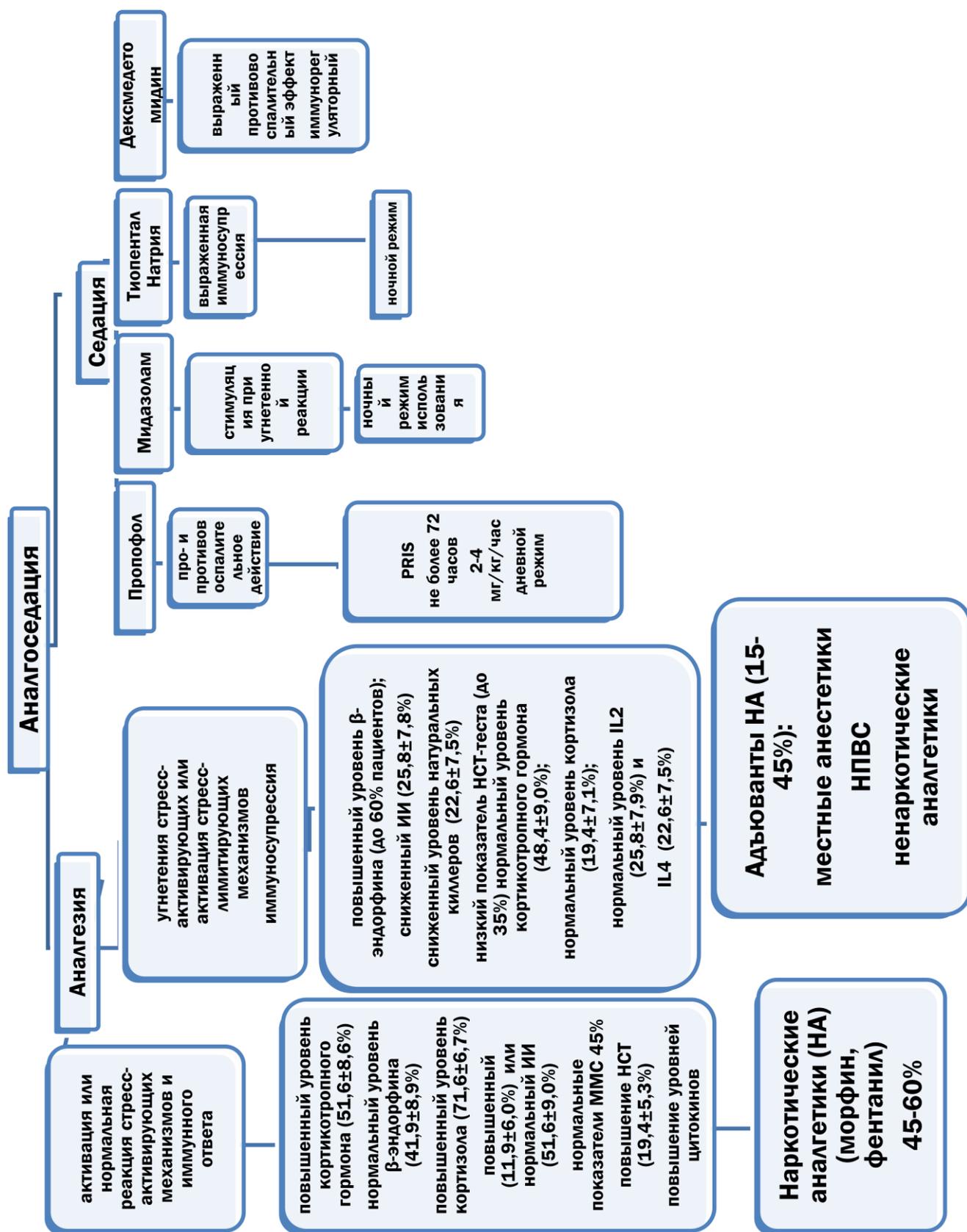


Рис. 2. Стратегия исходной анальгоседации для пациентов с политравмой

При проведении титрования доз препаратов для программной седации обнаружена нелинейная зависимость между дозой и уровнем глубины сознания как по субъективным данным (шкала Ramsay), так и по объективным данным – BIS-мониторированию. Так, для достижения 5-го уровня требуется трехкратное увеличение дозы тиопентал натрия, четырехкратное увеличение дозы мидазолама и пятикратное увеличение суточной дозы вводимого пропофола по сравнению со 2-м уровнем шкалы седации Ramsay. Доказано, что 4-му уровню шкалы глубины седации по Ramsay, наиболее приемлемому для длительной седации пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, соответствуют показатели BIS-анализа в пределах 51-60 или в среднем $-56,2 \pm 3,3$.

При последующем наблюдении за пациентами использовали полученные путем титрования дозы седативных препаратов, необходимые для достижения глубины седации по BIS-анализу в пределах $43,1 \pm 3,2$ на протяжении пяти суток, что соответствует 5-му уровню по шкале седации Ramsay. Было определено, что постоянная инфузия тиопентал натрия пациентам в течение пяти суток дала неоднозначные результаты в отношении глубины сознания, определяемого по показателям BIS-мониторного анализа. А именно – на пятые сутки инфузии седация пациентов, несмотря на постоянную дозу тиопентал натрия, углубилась на 20% по показателям BIS-монитора, что являлось следствием увеличения концентрации мелатонина в плазме крови, который потенцировал гипнотический эффект тиопентал натрия. Нарушение кислородного баланса в виде снижения доставки, потребления и экстракции кислорода формирует, в конечном итоге, развитие тканевой гипоксии, о чем свидетельствует увеличение концентрации лактата и развитие метаболического ацидоза (табл. 3).

Новизной проведенного исследования являлось выявление зависимости показателей кислородного баланса, гемодинамики и BIS-индекса от концентрации мелатонина, то есть связь с хронофизиологическими ритмами и их регуляцией.

Так, при применении в качестве базового препарата для седации тиопентал натрия (табл. 3) было впервые выявлено, что в режиме постоянной инфузии в дозе $604,3 \pm 26,1$ мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Начиная с 4-х суток отмечаются достоверное снижение: SpO_2 , коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями ($ERBO_2$ и $ERTO_2$), доставки и потребления кислорода тканями (VO_2I и DO_2I) с повышением уровня pCO_2 . К 5-м суткам исследования имеется статистически значимое изменение всех исследуемых показателей по сравнению с нормой, с первыми сутками и между 3-ми и 5-ми сутками. Таким образом, впервые показано, что показатель BIS позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь с мелатонином (и, соответственно, с хронофизиологическими ритмами).

Была проведена коррекция дозы вводимого тиопентал натрия, на основании показателей мелатонина (с разделением на дневное и ночное введение) и показателями BIS-индекса (табл. 4). Одним из положительных результатов и выводов проведенного исследования следует считать тот факт, что при использовании регулируемой инфузии тиопентал натрия отсутствует корреляционная связь всех исследуемых показателей с изменением уровня мелатонина, что говорит о реализованной возможности нормализации хронобиологических ритмов.

Таблица 3

Динамика показателей и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении тиопентал натрия (в дозе $604,3 \pm 26,1$ мкг/кг/час) в режиме постоянной инфузии в 12.00 дня

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS, балл ($\tau=-0,901$; $p=0,037$)*	44,1 \pm 3,3	43,3 \pm 3,2	42,4 \pm 3,8	37,1 \pm 3,1	34,1 \pm 2,1# Δ
ScvO ₂ , % ($\tau=+0,967$; $p=0,0037$)*	81,1 \pm 6,9	82,1 \pm 6,1	81,5 \pm 6,1	81,5 \pm 6,1	88,2 \pm 4,1Δ
Мелатонин, нмоль/л	21,2 \pm 2,2Δ	21,5 \pm 3,1Δ	21,9 \pm 3,3Δ	23,1 \pm 3,2Δ	28,9 \pm 3,1#
СИ, л/мин/м ² ($\tau=-0,873$; $p=0,028$)*	3,3 \pm 0,3	3,3 \pm 0,2	3,2 \pm 0,2#	3,0 \pm 0,1	2,7 \pm 0,1#◇Δ
SpO ₂ ($\tau=-0,800$; $p=0,031$)*	95,3 \pm 1,1	95,2 \pm 1,0	94,9 \pm 1,0Δ	93,1 \pm 0,9Δ	91,2 \pm 0,5#◇ Δ
pCO ₂ , мм рт. ст. ($\tau=+0,742$; $p=0,034$)*	38,2 \pm 2,2	37,2 \pm 2,2	38,8 \pm 2,7	46,1 \pm 3,2#	49,3 \pm 4,2#◇
Лактат, ммоль/л ($\tau=+0,741$; $p=0,044$)*	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1#◇Δ
ERVO ₂ , % ($\tau=-0,799$; $p=0,022$)*	29,4 \pm 2,3	29,8 \pm 2,1	29,1 \pm 2,0	24,3 \pm 2,0Δ	21,3 \pm 1,5#◇ Δ
ERTO ₂ , %	20,1 \pm 1,4Δ	20,0 \pm 1,3Δ	20,0 \pm 1,5Δ	17,3 \pm 1,1Δ	15,1 \pm 1,1#◇ Δ
VO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau=-0,803$; $p=0,047$)*	164,5 \pm 12,1	163,9 \pm 12,8	164,2 \pm 13,4	135,5 \pm 12,1 Δ	124,7 \pm 12,8 #◇Δ
DO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau=-0,758$; $p=0,021$)*	513,4 \pm 32,2	513,8 \pm 32,1	511,8 \pm 31,3	498,5 \pm 30,2	444,3 \pm 23,3 Δ

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Таблица 4

Динамика показателей и их корреляционная связь в зависимости от дозы тиопентала натрия и времени суток в режиме регулируемой инфузии

Препарат/Показатель	1 сутки		3 сутки		5 сутки		τ	p-level τ
	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа		
Доза Тиопентала натрия, мкг/кг/час	604,3±24,3	545,5±21,0	577,7±22,9	534,2±24,6	468,3±22,6#◇	413,3±23,5#◇		
BIS, балл	44,1±3,3	43,1±3,7	44,8±4,2	42,2±4,2	42,9±4,1	42,7±5,1	0,600	0,091
ScvO ₂ , %	81,1±6,9	82,9±5,9	82,2±6,2	83,1±6,1	83,1±6,1	83,9±6,9	-0,966	0,006
Мелатонин, нмоль/л	21,2±2,2Δ	61,4±3,7#Δ	21,2±3,2Δ	61,2±5,3Δ	28,9±3,1#	61,2±5,1◇Δ	-0,414	0,243
СИ, л/мин/м ²	3,3±0,3	3,3±0,1	3,3±0,3	3,3±0,3	2,7±0,1#Δ	2,7±0,1#Δ	+0,828	0,020
SpO ₂	95,0±0,3Δ	94,9±1,0Δ	94,9±1,2	96,0±0,9	95,0±1,1	96,1±1,3	-0,333	0,348
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,2±2,2	36,2±2,4	37,2±2,2	41,6±2,2	49,3±4,1#◇	51,1±5,2#	-0,600	0,091
Лактат, ммоль/л	1,2±0,1	1,1±0,1#	1,2±0,1	1,6±0,2Δ	1,6±0,1#◇Δ	2,0±0,2#Δ	-0,690	0,052
ERVO ₂ , %	29,4±2,3	26,4±2,3Δ	29,8±2,1	26,4±2,2Δ	21,3±1,5#◇Δ	18,1±1,0#◇Δ	+0,733	0,039
ERTO ₂ , %	20,1±1,4Δ	17,8±1,3Δ	20,1±1,3Δ	17,1±1,0Δ	15,1±1,1#◇Δ	12,0±0,9#◇Δ	+1,000	0,005
VO ₂ I, мл/мин/м ²	164,5±12,1	150,8±13,4	163,9±12,8	147,2±12,3	124,4±12,8#◇Δ	119,1±13,0Δ	+1,000	0,005
DO ₂ I, мл/мин/м ²	513,4±32,2	491,6±30,2	513,8±32,1	450,9±30,2	444,3±23,3Δ	429,6±26,4Δ	+0,867	0,015

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя

Таблица 5

Динамика показателей и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении пропосола (в дозе $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/час) в режиме постоянной инфузии в 12.00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS, балл	$39,3 \pm 4,1$	$40,3 \pm 4,2$	$41,2 \pm 4,0$	$40,8 \pm 4,9$	$39,9 \pm 4,8$
ScvO ₂ , %	$82,9 \pm 6,0$	$82,9 \pm 6,1$	$80,3 \pm 7,0$	$80,2 \pm 5,2$	$81,0 \pm 6,2$
Мелатонин, нмоль/л	$38,7 \pm 4,4$	$40,3 \pm 4,6$	$39,2 \pm 4,9$	$43,3 \pm 5,1$	$41,0 \pm 4,7$
СИ, л/мин/м ²	$3,1 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$
SpO ₂	$94,9 \pm 1,1 \Delta$	$94,9 \pm 1,1 \Delta$	$95,1 \pm 1,1$	$95,4 \pm 1,1$	$96,1 \pm 1,0$
pCO ₂ , мм рт. ст.	$39,1 \pm 0,4$	$38,9 \pm 0,4$	$36,1 \pm 0,5 \#$	$35,8 \pm 0,5 \#$	$33,8 \pm 0,5 \# \diamond \Delta$
Лактат, ммоль/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
ERVO ₂ , %	$30,3 \pm 2,1$	$31,1 \pm 2,1$	$31,1 \pm 1,5$	$30,2 \pm 1,6$	$30,9 \pm 1,5$
ERTO ₂ , %	$26,3 \pm 1,6$	$27,7 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,2$	$26,3 \pm 1,1$	$25,9 \pm 1,1$
VO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau = -0,889$; $p = 0,043$)*	$163,4 \pm 13,7$	$163,9 \pm 12,7$	$164,7 \pm 13,1$	$160,6 \pm 12,1$	$162,4 \pm 13,1$
DO ₂ I, мл/мин/м ²	$514,6 \pm 45,8$	$512,5 \pm 51,1$	$518,4 \pm 50,1$	$511,7 \pm 43,2$	$517,2 \pm 43,1$

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Таблица 6

Динамика показателей и их корреляционная связь в зависимости от дозы пропофола и времени суток в режиме регулируемой инфузии

Препарат/Показатель	1 сутки		3 сутки		5 сутки		τ	p-level τ
	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа		
Доза пропофола, мкг/кг/час	1600,9±16,3	1516,3±18,2	1527,2±10,0#	1466,1±13,0#	1439,3±9,3#◇	1257,2±10,5#◇		
BIS, балл	42,3±4,1	41,9±2,7	42,8±3,2	41,7±3,0	41,1±4,2	40,9±3,9	+0,867	0,015
ScvO ₂ , %	82,9±6,0	84,5±6,2	82,6±7,1	84,5±6,2	81,6±5,0	84,5±7,2	-0,149	0,674
мелатонин, нмоль/л	38,7±4,4	89,3±10,1	39,2±4,9	88,0±10,0Δ	41,0±4,7	90,7±9,8	-0,600	0,091
СИ, л/мин/м ²	3,1±0,3	3,1±0,4	3,3±0,3	3,3±0,4	3,3±0,4	3,1±0,2	0,138	0,697
SpO ₂	94,9±1,1Δ	95,1±1,0Δ	95,1±1,1	96,4±0,3	96,1±1,0	95,0±1,2	-0,200	0,573
pCO ₂ , мм рт.ст.	39,1±0,4	41,3±0,5	39,1±0,5	41,5±0,1	43,8±0,5#◇	43,0 ±0,5#◇	-0,733	0,039
Лактат, ммоль/л	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,2	1,2±0,1	1,2±0,2	1,2±0,4	0,000	1,000
ERVO ₂ , %	30,3±2,1	30,8±1,1	31,1±1,5	31,0±1,6	30,9±1,5	31,2±2,1	-0,467	0,188
ERTO ₂ , %	26,3±2,6	27,3±1,1	25,3±1,2	25,0±1,2	25,9±1,1	26,7±1,6	-0,067	0,851
VO ₂ I, мл/мин/м ²	163,4±13,7	160,3±15,7	164,7±13,0	162,4±12,1	162,4±13,1	160,4±13,6	0,333	0,348
DO ₂ I, мл/мин/м ²	514,6±45,8	511,5±51,3	518,4±50,1	516,4±52,1	517,2±43,1	517,6±52,0	-0,333	0,348

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Тем не менее, выявлено, что на 5-е сутки существует корреляционная связь между дозой вводимого тиопентала натрия и изменением ряда исследуемых показателей (табл. 3,4). Таким образом, можно сделать еще один практический вывод о том, что стабильные (не отличимые от нормы) показатели BIS, мелатонина, pCO_2 , и SpO_2 , не отражают степени тканевой и церебральной гипоксии развивающейся на фоне использования тиопентала натрия в любых режимах дозирования (особенно в ночное время) и с 5-х суток терапии, что является особенностью действия данного препарата у пациентов с политравмой.

При использовании в качестве седативного препарата, пропофола в режиме постоянной инфузии были выявлены отличия его влияния на тканевую и церебральную оксигенацию от тиопентала натрия (табл. 5). Так, при оценке корреляционных связей исследуемых показателей с концентрацией мелатонина было впервые выявлено, что в отличие от тиопентала натрия, при использовании пропофола в дозе $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/час имеется связь только таким образом, что повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость) индекса потребления кислорода тканями VO_2I , мл/мин/м² ($\tau = -0,889$; $p = 0,043$).

Также, выявленной особенностью пропофола являлось отсутствие отрицательного воздействия на показатели кислородного обмена тканей и головного мозга, кроме статистического значимого уменьшения pCO_2 , начиная с 3-х суток, достигая максимума к 5-м суткам. При использовании пропофола в режиме регулируемой инфузии выявлено отсутствие статистически достоверной корреляционной связи мелатонина с исследуемыми показателями (табл.6). Также отмечено, что использование регулируемой инфузии пропофола отличается стабильными (нормальными) показателями тканевого и мозгового обмена. Особенностью можно считать выявленное нарастание уровня pCO_2 , статистически значимое, по сравнению с первыми, 3-ми и 5-ми сутками, а также обратную корреляционную зависимость таким образом, что при снижении дозы пропофола происходит увеличение уровня pCO_2 к 5-м суткам ($\tau = -0,733$; $p = 0,039$).

При применении в качестве базового препарата для седации мидазолама (табл. 7) было впервые выявлено, что в режиме постоянной инфузии в дозе $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Отличием мидазолама, является самое низкое снижение показателя BIS-индекса со 2-х до 5-х суток, по сравнению с тиопенталом натрия и пропофолом. Отличием от тиопентала натрия, является отсутствие влияния мидазолама на показатель СИ, во всем остальном динамика изменений показателей тождественна тиопенталу натрия и статистически значимо отличается в сторону ухудшения от пропофола.

Таким образом, впервые показано, что показатель BIS позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь изменения концентрации мелатонина (и, соответственно хронобиологических ритмов) с показателями тканевой и органной гипоксии, таким образом, что снижение BIS-индекса и динамика повышения мелатонина на фоне седации тиопенталом натрия и мидазоламом у пациентов с политравмой приводит к ухудшению показателей тканевой и органной гипоксии. При этом, впервые выявлено, что на фоне проводимой седативной терапии (тиопенталом натрия, пропофолом или мидазоламом), показатель СИ не имеет корреляционной зависимости с изменением как BIS-индекса, так и с показателями тканевой и органной гипоксии.

Таблица 7

Динамика показателей и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении мидазолама (в дозе $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/час) в режиме постоянной инфузии в 12.00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS, балл ($\tau=-0,867$; $p=0,015$)*	42,1 \pm 3,4	34,3 \pm 2,1# Δ	34,2 \pm 2,2# Δ	30,7 \pm 2,6# Δ	27,3 \pm 2,1# $\diamond\Delta$
ScvO ₂ , % ($\tau=+0,762$; $p=0,011$)*	80,1 \pm 4,8	87,6 \pm 6,1	88,1 \pm 4,1 Δ	89,3 \pm 3,2 Δ	92,1 \pm 4,2 Δ
Мелатонин, нмоль/л	22,4 \pm 2,9 Δ	32,2 \pm 2,5#	32,2 \pm 3,4#	34,9 \pm 3,5#	39,9 \pm 3,9#
СИ, л/мин/м ²	3,3 \pm 0,3	3,3 \pm 0,3	3,3 \pm 0,3	3,23 \pm 0,43	3,2 \pm 0,4
SpO ₂ ($\tau=-0,711$; $p=0,024$)*	94,7 \pm 1,1 Δ	91,6 \pm 0,5# Δ	91,2 \pm 0,5# Δ	88,7 \pm 0,7# Δ	87,8 \pm 0,7# $\diamond\Delta$
pCO ₂ , мм рт. ст. ($\tau=-0,682$; $p=0,034$)*	40,5 \pm 4,1	33,1 \pm 3,2	34,1 \pm 4,1	32,0 \pm 2,0 Δ	31,2 \pm 2,1# Δ
Лактат, ммоль/л ($\tau=+0,867$; $p=0,015$)*	1,2 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1# Δ	1,8 \pm 0,1# Δ	2,1 \pm 0,2# Δ	2,1 \pm 0,2# Δ
ERBO ₂ , % ($\tau=-0,831$; $p=0,017$)*	28,3 \pm 2,1	23,3 \pm 2,1 Δ	23,1 \pm 1,5# Δ	22,5 \pm 1,6# Δ	22,3 \pm 1,4# Δ
ERTO ₂ , % ($\tau=-0,725$; $p=0,041$)*	25,3 \pm 1,5	21,7 \pm 1,6 Δ	21,3 \pm 1,1# Δ	20,3 \pm 1,2# Δ	20,2 \pm 1,1# Δ
VO ₂ I, мл/мин/м ²	167,4 \pm 13,4	165,6 \pm 13,1	158,7 \pm 12,2	142,6 \pm 11,1 Δ	132,0 \pm 10,3# Δ
DO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau=+0,732$; $p=0,008$)*	517,6 \pm 34,8	435,8 \pm 30,8 Δ	432,5 \pm 30,9 Δ	430,9 \pm 34,3 Δ	400,1 \pm 30,2# Δ

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- \diamond – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Таблица 8

Динамика показателей и их корреляционная связь в зависимости от дозы мидазолама и времени суток в режиме регулируемой инфузии

Препарат/Показатель	1 сутки		3 сутки		5 сутки		τ	p-level τ
	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа		
Доза Мидазолама, мкг/кг/час	84,3±7,2	67,4±5,2	67,4±5,2	54,8±2,2#	54,8±2,2#◇	42,2±1,2#◇		
BIS, балл	43,5±3,7	42,7±4,0	41,9±4,6	42,0±4,9	42,1±5,1	41,0±4,9	0,645	0,069
ScvO ₂ , %	79,2±8,1	78,7±7,8	81,9±7,9	80,7±6,9	80,9±7,3	83,0±7,9	-0,501	0,158
Мелатонин, нмоль/л	22,4±2,9	86,2±3,7Δ	32,2±3,4#	89,4±4,3Δ	39,9±3,9#	89,9±4,8Δ	-0,788	0,026
СИ, л/мин/м ²	3,7±0,3	3,7±0,3	3,6±0,3	3,4±0,1	3,3±0,2	3,1±0,3	+0,889	0,012
SpO ₂	96,2±1,2	94,8±1,0Δ	95,7±1,4	94,4±1,1Δ	95,3±1,1	96,1±1,1	0,215	0,545
pCO ₂ , мм рт.ст.	40,5±4,1	42,1±4,2	34,1±4,1	35,7±4,5	31,2±2,1#Δ	30,4±3,1#Δ	0,645	0,069
Лактат, ммоль/л	1,2±0,1	1,9±0,1Δ	1,8±0,1#Δ	2,4±0,2#Δ	2,1±0,2#Δ	3,2±0,2#◇Δ	-0,931	0,009
ERVO ₂ , %	28,0±1,8	28,1±2,0	23,1±1,5#Δ	22,9±1,5#Δ	22,3±1,4#Δ	22,6±1,0#Δ	0,645	0,069
ERTO ₂ , %	25,3±1,5	23,9±1,2Δ	21,3±1,1#Δ	21,9±1,1Δ	20,2±1,1#Δ	20,8±1,2Δ	0,645	0,069
VO ₂ I, мл/мин/м ²	168,3±11,1	163,3±12,1	160,3±14,1	155,3±12,1	161,3±12,1	163,3±13,1	0,358	0,313
DO ₂ I, мл/мин/м ²	516,7±53,1	508,2±43,3	517,2±50,1	409,1±30,1Δ	508,8±51,0	402,0±26,1#Δ	0,645	0,069

Примечания:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие (p<0,05) с первыми сутками.
3. ◇ – статистически значимое различие (p<0,05) между 3-ми и 5-ми сутками.
4. Δ – статистически значимое различие (p<0,05) с нормой для данного показателя.

Была проведена коррекция дозы вводимого мидазолама, на основании показателей мелатонина (с разделением на дневное и ночное введение) и показателями BIS-индекса (табл. 8). Так, на фоне седации мидазоламом, видно (табл. 8), что уже с 3-х суток существует корреляционная связь между дозой вводимого мидазолама и изменением ряда исследуемых показателей. Таким образом, можно сделать вывод о том, что стабильные (не отличимые от нормы) показатели BIS и SpO₂, не отражают степени тканевой и церебральной гипоксии развивающейся на фоне использования мидазолама и тиопентал натрия (в отличие от пропофола) в любых режимах дозирования (особенно в ночное время) и с 3-х суток терапии, что является особенностью действия данных препаратов у пациентов с политравмой.

При применении в качестве базового препарата для седации дексмететомидина (табл. 9) было впервые выявлено, что в режиме постоянной инфузии в дозе 1,1±0,2 мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Таким образом, повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau=-0,817$; $p=0,032$); сердечного индекса СИ в л/мин/м² ($\tau=0,690$; $p=0,019$); pCO₂ в мм рт. ст. ($\tau=-0,760$; $p=0,042$) и повышение (прямая зависимость): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови ScvO₂ в % ($\tau=+0,721$; $p=0,022$); индекса потребления кислорода тканям VO₂I, мл/мин/м² ($\tau=0,733$; $p=0,039$). Начиная с 3-х суток исследования, с максимумом изменений на 5-е сутки (табл. 9) выявлено статистически значимое повышение от показателей нормы ($p<0,05$): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови ScvO₂ в % со снижением: BIS-индекса, СИ, л/мин/м² (самое выраженное, по сравнению с тиопентал натрием) и индекса потребления кислорода тканям VO₂I, мл/мин/м². Без нарушения коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями (ERVO₂ и ERTVO₂), доставки и потребления кислорода тканями (VO₂I и DO₂I). Отличием дексмететомидина, является самое низкое снижение показателя СИ с 3-х до 5-х суток, по сравнению с тиопентал натрием, мидазоламом и пропофолом. Также отмечены самые высокие показатели мелатонина по сравнению с другими препаратами.

Важной выявленной особенностью является отсутствие изменений показателей доставки кислорода к тканям и коэффициента экстракции кислорода как мозговой, так и периферическими тканями.

Таким образом, впервые показано, что на фоне седации дексмететомидином показатель BIS позволяет оценивать только электрофизиологическую активность головного мозга, и связь с изменением концентрации мелатонина (и, соответственно хронобиологическими ритмами), но не имеет связи с показателями тканевой и органной гипоксии, таким образом, снижение BIS-индекса и динамика повышения мелатонина на фоне седации дексмететомидином у пациентов с политравмой не приводит к ухудшению показателей тканевой и органной гипоксии.

При этом впервые выявлено, что на фоне проводимой седативной терапии дексмететомидином (в отличие от пропофола и мидазолама) показатель СИ не имеет корреляционной зависимости с изменением индекса доставки кислорода к тканям, коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями.

Таблица 9

Динамика показателей и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении дексмететомидина (в дозе $1,1 \pm 0,2$ мкг/кг/час) в режиме постоянной инфузии в 12.00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS, балл ($\tau=-0,817$; $p=0,032$)*	44,1 \pm 3,3	43,3 \pm 3,2	35,3 \pm 3,4	33,1 \pm 3,0# Δ	31,1 \pm 2,1# Δ
ScvO ₂ , % ($\tau=+0,721$; $p=0,022$)*	81,1 \pm 5,9	82,1 \pm 6,1	93,5 \pm 6,1Δ	95,6 \pm 6,1Δ	96,2 \pm 4,1# Δ
Мелатонин, нмоль/л	28,9 \pm 3,1	28,8 \pm 3,0Δ	45,1 \pm 4,6#	49,1 \pm 5,6#	52,3 \pm 5,1# Δ
СИ, л/мин/м ² ($\tau=0,690$; $p=0,019$)*	3,3 \pm 0,4	3,0 \pm 0,2	2,6 \pm 0,2Δ	2,3 \pm 0,1#Δ	2,3 \pm 0,1#Δ
SpO ₂	95,3 \pm 1,1	94,6 \pm 1,1Δ	95,8 \pm 1,1	93,9 \pm 1,1Δ	94,2 \pm 1,1Δ
pCO ₂ , мм рт. ст. ($\tau=0,760$; $p=0,042$)*	39,1 \pm 0,4	40,0 \pm 0,5	37,2 \pm 0,4#	35,2 \pm 0,5#	35,6 \pm 0,6#◇
Лактат, ммоль/л	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1
ERVO ₂ , %	30,3 \pm 2,1	31,2 \pm 2,1	30,2 \pm 1,0	31,5 \pm 1,4	30,2 \pm 1,5
ERTO ₂ , %	26,3 \pm 1,6	25,4 \pm 1,7	26,7 \pm 1,9	27,3 \pm 1,4	25,3 \pm 1,3
VO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau=0,733$; $p=0,039$)*	163,4 \pm 13,7	163,6 \pm 13,3	161,4 \pm 11,5	162,4 \pm 10,6	161,4 \pm 12,2
DO ₂ I, мл/мин/м ²	514,6 \pm 45,8	512,7 \pm 35,8	514,6 \pm 15,3	517,6 \pm 81,3	511,4 \pm 45,7

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Таблица 10

Динамика показателей и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении дексмететомидина (доза $0,8 \pm 0,1$ мкг/кг/час) в режиме регулируемой инфузии

Препарат/Показатель	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа
BIS, балл ($\tau=-0,800$; $p=0,042$)*	71,1 \pm 5,9 Δ	63,8 \pm 3,3 Δ	70,2 \pm 6,9 Δ	64,2 \pm 6,0 Δ	71,0 \pm 7,8 Δ	64,2 \pm 5,1 Δ
ScvO ₂ , % ($\tau=+0,800$; $p=0,042$)*	80,1 \pm 7,0	86,7 \pm 4,0	81,7 \pm 8,5	89,1 \pm 6,1	81,0 \pm 7,2	84,3 \pm 4,9
Мелатонин, нмоль/л	34,1 \pm 4,1	109,3 \pm 3,3	36,3 \pm 3,4	108,9 \pm 4,0	35,7 \pm 3,2	110,1 \pm 3,9
СИ, л/мин/м ² ($\tau=-0,800$; $p=0,042$)*	3,2 \pm 0,3	3,5 \pm 0,2	3,4 \pm 0,4	3,6 \pm 0,3	3,2 \pm 0,3	3,5 \pm 0,4
SpO ₂	95,8 \pm 1,2	94,9 \pm 1,6	96,3 \pm 1,8	95,4 \pm 0,9	96,2 \pm 1,2	97,0 \pm 1,1
pCO ₂ , мм рт. ст. ($\tau=-0,800$; $p=0,042$)*	40,1 \pm 3,0	41,0 \pm 3,0	40,0 \pm 3,1	40,8 \pm 3,1	41,1 \pm 3,1	40,8 \pm 3,2
Лактат, ммоль/л	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,12 \pm 0,14
ERVO ₂ , %	31,7 \pm 2,2	29,8 \pm 2,1	30,9 \pm 2,0	32,1 \pm 1,9	31,8 \pm 2,3	30,6 \pm 2,1
ERTO ₂ , %	26,6 \pm 2,7	28,3 \pm 1,9	25,9 \pm 2,3	27,4 \pm 2,1	26,4 \pm 2,2	27,1 \pm 2,4
VO ₂ I, мл/мин/м ² ($\tau=-0,800$; $p=0,042$)*	172,6 \pm 10,9	174,3 \pm 10,7	175,1 \pm 11,3	171,9 \pm 11,1	173,2 \pm 10,6	174,9 \pm 11,4
DO ₂ I, мл/мин/м ²	524,1 \pm 31,3	534,1 \pm 40,2	528,1 \pm 36,4	531,4 \pm 34,8	527,1 \pm 39,1	529,9 \pm 33,9

Примечания:

- * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
- # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
- ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 3-ми и 5-ми сутками.
- Δ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с нормой для данного показателя.

Выявлена общность для тиопентал натрия, мидазолама и дексмететомидина при применении в режиме постоянной инфузии у пациентов с политравмой по увеличению степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови ($ScvO_2$, %), которая демонстрирует уменьшение индекса потребления кислорода тканями (VO_2I , мл/мин/м²) (рис. 3) наряду с повышением уровней мелатонина и снижением BIS-индекса. При проведении седативной терапии с использованием инфузии дексмететомидина выявлено, что дексмететомидин нежелательно использовать в дозах, при которых достигается уровень 5-й по шкале седации Ramsay, так как при этом происходит угнетение гемодинамики – падение артериального давления за счет уменьшения сердечного индекса, обусловленное развитием брадикардии.

Была проведена коррекция дозы вводимого дексмететомидина, на основании показателей мелатонина (с разделением на дневное и ночное введение) и показателями BIS-индекса (табл. 10). Новизной проведенного исследования было то, что впервые выявлено отсутствие влияния изменения дозы дексмететомидина на хронофизиологические соотношения в организме, в отличие от тиопентал натрия, пропофола и мидазолама. Даже после изменения дозы существует корреляционная связь ряда показателей с концентрацией мелатонина, что говорит об особенностях использования дексмететомидина при седативной терапии в ОИТ. При этом дозы, при которых достигается уровень 3-й по шкале седации Ramsay, не являются седативными и вызывают достоверно высокие показатели BIS – индекса, не характеризующие адекватный уровень седации, однако создающие удовлетворительные условия для ИВЛ.

В отличие от тиопентал натрия и мидазолама, применение дексмететомидина в режиме регулируемой инфузии в дозе $0,8 \pm 0,2$ мкг/кг/час не вызывает изменением индекса доставки и потребления кислорода к тканям, коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями у пациентов с политравмами.

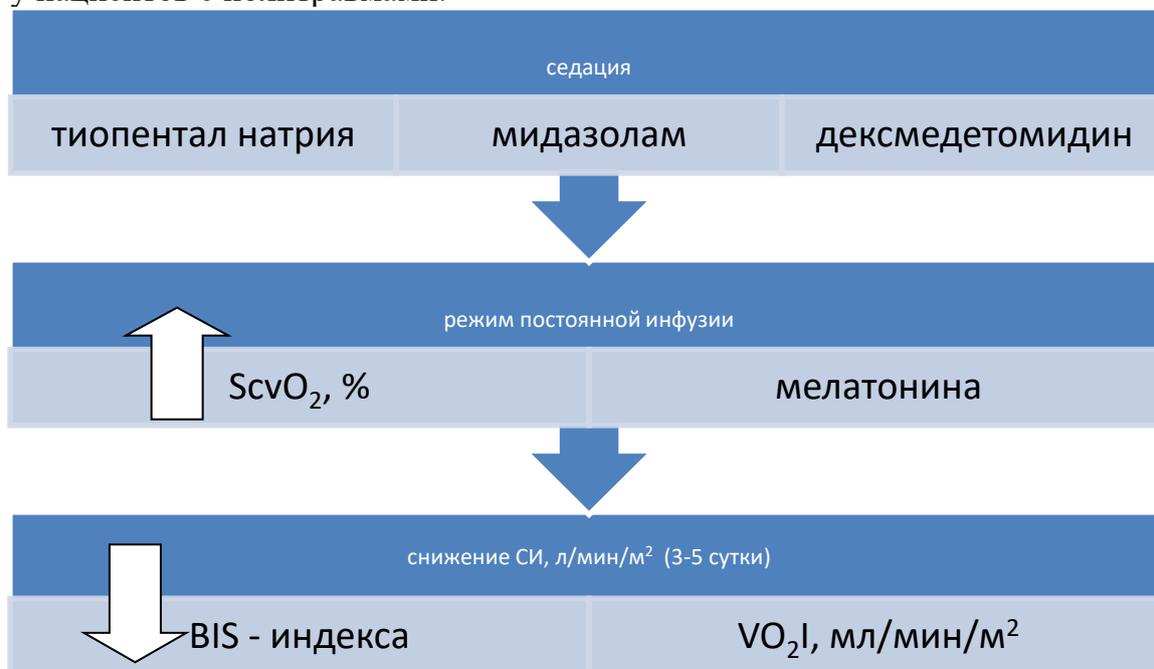


Рис. 3. Особенности изменения показателей на фоне постоянной инфузии тиопентал натрия, мидазолама и дексмететомидина

Резюмируя данные, полученные в результате оценки влияния препаратов для седации в ОРИТ у пациентов, находящихся на ИВЛ вследствие политравмы, можно говорить о следующем:

1. Режим регулируемой инфузии препаратов для седации с уменьшением дозировки как в зависимости от времени суток, так и от длительности применения в сторону уменьшения соответствует хронофизиологическим особенностям организма и позволяет избежать нарушений синтеза эндогенного мелатонина.

2. Как следствие – позволяет избежать избыточной седации и связанной с ней нарушений в доставке, потреблении и экстракции кислорода, как периферическими, так и мозговой тканями.

3. Данная закономерность касается тиопентал натрия, пропофола и мидазолама, но не дексмететомидина.

4. В ранге препаратов для седации в ОРИТ их можно расположить в следующей последовательности: пропофол, мидазолам/тиопентал натрия, дексмететомидин.

Одной из важных задач проводимого исследования было выяснение влияния режимов дозирования и типа препарата для седации на развитие осложнений у пациентов на ИВЛ. Такими осложнениями будут являться прежде всего развитие ОРДС (в течение первых 3-х суток исследования) и ВАП (начиная с 4-х суток ИТ), которые будут связаны с длительностью проводимого ИВЛ и, соответственно оказывать влияние на летальность в группах исследования.

Так, при оценке показателя ИВЛ-часов и летальности в группах исследования, по сравнению с группами пациентов, у которых не внедрялся весь разработанный алгоритм аналгоседации (2007-2013 гг.) была выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($\tau=+0,534$ при $p=0,054$) между длительностью ИВЛ и летальностью в группе, независимо от типа используемого препарата для седации. Применение разработанной стратегии аналгоседации уже само по себе позволило получить статистически значимое различие ($p<0,05$) в длительности ИВЛ (количество ИВЛ-часов) с группой сравнения (2007-2013). Также достигнуто статистически значимое уменьшение длительности ИВЛ в подгруппах пациентов, в которых использовали регулируемую инфузию препаратов для седации.

При анализе показателей осложнений у пациентов исследуемых групп, было выявлено, что реализация «биотравмы легких» является стабильным риском для пациентов с политравмой на ИВЛ, и частота ОРДС будет составлять в первые 72 часа ИВЛ от $3,3\pm 3,3\%$ до $20,0\pm 7,3\%$; ВАП от $26,7\pm 8,1\%$ до $47,5\pm 7,9\%$, начиная с 4-5-х суток ИВЛ. Впервые выявлено, что наибольший процент реализации «биотравмы легких»: в ОРДС отмечен при применении мидазолама (в любых режимах дозирования); в ВАП при применении тиопентал натрия (в режиме постоянной инфузии). Наименьший процент развития ВАП у пациентов на ИВЛ отмечен при применении дексмететомидина.

Применение у пациентов с политравмой пропофола в режиме регулируемой инфузии позволяет снизить в 1,3-1,4 раза длительность пребывания на койке в ОРИТ, а дексмететомидина в 1,3-1,6 раза, по сравнению с другими препаратами (и режимами) для седации. Наибольший койко-день выявлен для группы пациентов с постоянной инфузией тиопентал натрия ($11,3\pm 1,6$) и постоянной инфузией мидазолама ($10,4\pm 2,0$). Наименьший в группе пациентов с седацией дексмететомидином $0,80\pm 0,20$ мкг/кг/ч ($7,2\pm 0,7$) и пропофолом в режиме регулируемой инфузии ($8,1\pm 1,1$).

Таблица 11

Риск летальности для препарата при разных режимах инфузии

Группа	Абсолютный риск (абс./P±m, %, 95% ДИ)		УАР, %	ОР	УОР, %	Шанс, %		ОШ
	при режиме постоянной инфузии	при режиме регулируемой инфузии				при режиме постоянной инфузии	при режиме регулируемо й инфузии	
Тиопентал натрия	5/12,5±5,2 95% ДИ=2,3- 22,7	4/10,0±4,7 95% ДИ=0,7-19,3	-2,5	1,3	20,0	14,3	11,1	1,29
Пропофол	4/13,3±6,2 95% ДИ=1,2- 25,5	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7	-3,3	1,3	25,0	15,4	11,1	1,38
Мидазолам	5/16,7±6,8 95% ДИ=3,3- 30,0	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7	-6,7	1,7	40,0	20,0	11,1	1,80
Дексметомидин	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0- 23,1	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	0,0	1,0	0,0	11,1	11,1	1,0
Всего	16/13,3±3,1 95% ДИ=7,3- 19,4	12/10,0±2,7 95% ДИ=4,6-15,4	-3,3	1,3	25,0	15,4	11,1	1,38

Реализация стратегии хронофизиологического равновесия при программной седации для пациентов на ИВЛ в ОИТ (табл. 11) позволило: уменьшить относительный риск летального исхода (УОР) при использовании мидазолама на 40%, пропофола на 25%, тиопентал натрия на 20%.

Что позволило снизить отношение шансов летального исхода (ОШ) для мидазолама в 1,8 раза, для пропофола в 1,38 раза и для тиопентал натрия в 1,29 раза.

Из полученных данных видно, что препаратом выбора при необходимости осуществления длительной программы седации у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) следует на сегодняшний день считать пропофол в режиме регулируемой инфузии, который поддерживает постоянный уровень глубины седации и одновременно обеспечивает адекватное снижение потребления кислорода мозговой тканью.

С точки зрения показателей летальности, реализации «биотравмы легких» и длительности ИВЛ наиболее перспективным является использование дексмететомидина. Однако ограничивающим фактором является его недостаточный седативный эффект и снижение СИ. Мидазолам и тиопентал натрия можно рассматривать как равнозначные препараты, обладающие отрицательными свойствами, обуславливающие развитие ВАП и увеличение летальности.

Выводы

Определена стратегия процедурной седации, основанная на изучении и коррекции нарушений, обусловленных травмой, нарушением хронофизиологических (циркадных) ритмов, нарушением органной и тканевой перфузии (доставки-потребления кислорода), позволившая снизить относительный риск летального исхода у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ.

1. При проведении ретроспективного анализа выявлено, что в группе сравнения у пациентов с политравмой летальность составляет от $20,0 \pm 7,3\%$ до $22,5 \pm 6,6\%$. Превалирующими осложнениями у пациентов, находящихся на ИВЛ являются ОРДС с частотой от $2,5 \pm 2,5$ до $23,3 \pm 7,7\%$ и вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) от $15,0 \pm 8,0$ до $83,3 \pm 6,8\%$. Средняя длительность ИВЛ-часов у этих пациентов составляет от $173,64 \pm 11,3$ до $288,43 \pm 26,4$ часов, с длительностью пребывания в ОИТ от $9,9 \pm 0,9$ до $14,2 \pm 2,0$ койко-дней. Впервые выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($\tau = +0,534$ при $p = 0,054$) между длительностью ИВЛ и летальностью в группе.

2. При изучении клиничко-лабораторных показателей у пострадавших с политравмой, выявлено, что перевод из операционной в ОРИТ показан до 30% пациентов с травмами для проведения у них продленной ИВЛ и аналгоседации, в связи с увеличением процента пациентов с оценкой по SOFA 16 баллов – $6,5 \pm 4,4\%$; 13-14 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$; 11-12 баллов – $12,9 \pm 6,0$, по сравнению с предоперационными данными. Доказано, что особенностями пациентов с политравмой в раннем послеоперационном периоде является ухудшение витальных показателей с прогрессированием иммунодефицита, что может определять выбор препаратов для процедурной седации и их комбинации с анальгезией: пропофол показан у 95% пациентов в сочетании как с ненаркотическими анальгетиками, НПВС, местными анестетиками, так и с наркотическими анальгетиками; тиопентал натрия показан у 20-50% пациентов в сочетании с наркотическими анальгетиками и не рекомендован с ненаркотическими анальгетиками, НПВС, местными анестетиками; мидазолам, является препаратом выбора для ночного времени, учитывая его влияние на циркадные ритмы; дексмететомидин показан 75-90% пациентов, в сочетании с

опиоидными анальгетиками.

3. Уточнена роль циркадных ритмов и нарушения триптофанового обмена (мелатонин, серотонин) у пострадавших с политравмой, находящихся на ИВЛ в раннем послеоперационном периоде инициированные повышением уровня ИЛ-2 у 75% пациентов (норма ИЛ-2 отмечена у $25,8 \pm 7,9\%$). Доказано, что доза седативных препаратов для создания целевой глубины седации – 5 по шкале Ramsay (39-47 по BIS-монитору) зависит в дневное время суток – от уровня эндогенного серотонина в плазме крови чем ниже уровень серотонина, тем меньше необходимая доза препарата), а в ночное время – от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови (чем выше уровень мелатонина, тем меньше доза препарата для необходимой глубины седации).

4. Выявлено, что 75% пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ в ОРИТ нуждаются в «консервации сна», путем введения экзогенного мелатонина. Дополнительное назначение мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (22.00 – 23.00) позволяет достоверно снизить дозировку препаратов для процедурной седации: тиопентал натрия на 3-и сутки – на 4,7% (с $679,9 \pm 12,1$ мкг/кг/час до $648,1 \pm 10,1$ мкг/кг/час), на 5-е сутки – на 8,2% (до $624,2 \pm 9,2$ мкг/кг/час); пропофола – на 3-и сутки – на 13,8% (с $1648,0 \pm 18,1$ мкг/кг/час 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), $p < 0,05$. У 25% пациентов существует необходимость в применении экзогенного серотонина. Болюсное внутривенное введение 10 мг серотонина адипината стимулирует пробуждение больного для решения вопроса об экстубации, а также возбуждает перистальтику кишечника.

5. При изучении эффективности применения выявлено, что показатели BIS-индекса эффективно отражают функциональное состояние ЦНС и особенности интракраниального кровотока при процедурной седации тиопентал натрием, мидазоламом, дексмететомидином, и ограничены при седации пропофолом. По данным нейрофизиологического и гемодинамического исследований выявлено, что в сравнении с тиопентал натрием, мидазоламом и пропофолом, при седации дексмететомидином возникают наиболее оптимальные и «мягкие» изменения функционального состояния ЦНС, связанные с активацией ретикулярной формации верхнестволового уровня, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев, с падением напряженности в системах неспецифической регуляции диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня, с кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне при умеренном замедлении кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне. Выявленной особенностью процедурной седации с использованием мидазолама и тиопентал натрия (в отличие от пропофола) в любых режимах дозирования является то, что стабильные (не отличимые от нормы) показатели BIS и SpO₂, не отражают степени тканевой и церебральной гипоксии, что является особенностью действия данных препаратов у пациентов с политравмой на ИВЛ.

6. Впервые показано, что показатель BIS позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь изменения концентрации мелатонина (и, соответственно хронобиологических ритмов) с показателями тканевой и органной гипоксии, таким образом, что снижение BIS-индекса и динамика повышения мелатонина на фоне седации тиопентал натрием и мидазоламом у пациентов с политравмой приводит к ухудшению показателей тканевой и органной перфузии. При этом, впервые выявлено, что на фоне проводимой седативной терапии (тиопентал натрием, пропофолом или мидазоламом), показатель СИ не имеет корреляционной зависимости с изменением

как BIS-индекса, так и с показателями тканевой и органной перфузии.

7. Выявлено, что при применении постоянной инфузии седативных препаратов у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ имеется взаимосвязь тканевой и органной перфузии, BIS-мониторинга с хронофизиологическими ритмам:

- при инфузии тиопентал натрия в дозе $604,3 \pm 26,1$ мкг/кг/час, повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau = -0,901$; $p = 0,037$); СИ в л/мин/м² ($\tau = -0,873$; $p = 0,028$); SpO₂ в %, ($\tau = -0,800$; $p = 0,031$); ERVO₂ в % ($\tau = -0,799$; $p = 0,022$); VO₂I, мл/мин/м² ($\tau = -0,803$; $p = 0,047$), DO₂I, мл/мин/м² ($\tau = -0,758$; $p = 0,021$) и повышение (прямая зависимость): ScvO₂ в % ($\tau = +0,967$; $p = 0,0037$); лактата в ммоль/л ($\tau = +0,741$; $p = 0,044$); pCO₂ в мм рт. ст. ($\tau = +0,742$; $p = 0,034$);

- при использовании пропофола в дозе $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/час повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость) индекса потребления кислорода тканями VO₂I, мл/мин/м² ($\tau = -0,889$; $p = 0,043$);

- при инфузии мидазолама в режиме в дозе $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/час, повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau = -0,867$; $p = 0,015$); SpO₂ в %, ($\tau = -0,711$; $p = 0,024$); pCO₂ в мм рт. ст. ($\tau = -0,682$; $p = 0,034$); ERVO₂ в % ($\tau = -0,831$; $p = 0,017$), ERTO₂ в % ($\tau = -0,725$; $p = 0,041$) и повышение (прямая зависимость): ScvO₂ в % ($\tau = +0,762$; $p = 0,011$); DO₂I, мл/мин/м² ($\tau = +0,732$; $p = 0,008$) и лактата в ммоль/л ($\tau = +0,867$; $p = 0,015$);

- при инфузии дексмететомидина в дозе $1,1 \pm 0,2$ мкг/кг/час повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau = -0,817$; $p = 0,032$); СИ в л/мин/м² ($\tau = 0,690$; $p = 0,019$); pCO₂ в мм рт. ст. ($\tau = -0,760$; $p = 0,042$) и повышение (прямая зависимость): ScvO₂ в % ($\tau = +0,721$; $p = 0,022$); VO₂I, мл/мин/м² ($\tau = 0,733$; $p = 0,039$).

8. При использовании процедурной седации в виде регулируемой инфузии (мидазолама, тиопентал натрия, пропофола) отсутствует корреляционная связь всех исследуемых показателей с изменением уровня мелатонина, что говорит о реализованной возможности нормализации хронобиологических ритмов.

9. Для процедурной седации у пациентов с политравмой, находящихся на ИВЛ приоритетным является использование регулируемых режимов введения пропофола, мидазолама, тиопентал натрия, дексмететомидина. Препаратом выбора, поддерживающим необходимый уровень седации и обеспечивающим адекватное потребление кислорода мозговой тканью, следует считать пропофол в режиме регулируемой инфузии (1 сутки: $1600,9 \pm 16,3$ (12.00) – $1516,3 \pm 18,2$ (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до $1439,3 \pm 9,3$ (12.00) – $1257,2 \pm 10,5$ (24.00) мкг/кг/час). Мидазолам (1 сутки: $84,3 \pm 7,2$ (12.00) – $67,4 \pm 5,2$ (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до $54,8 \pm 2,2$ (12.00) – $42,2 \pm 1,2$ (24.00) мкг/кг/час) и тиопентал натрия (1 сутки: $604,3 \pm 24,3$ (12.00) – $545,5 \pm 21,0$ (24.00) мкг/кг/час; со снижением к 5-м суткам до $468,3 \pm 22,6$ (12.00) – $413,3 \pm 23,5$ (24.00) мкг/кг/час) определены, как приоритетные в качестве препаратов процедурной седации в ночное время, однако могут приводить к росту частоты ВАП и летальности. Перспективным, с точки зрения уменьшения риска реализации «биотравмы легких», длительности ИВЛ и летальности является дексмететомидин в дозировке $0,8 \pm 0,1$ мкг/кг/час, однако в этой дозировке он обладает недостаточным седативным эффектом (Ramsay 3), а в эффективной дозировке для достижения Ramsay 5 ($1,1 \pm 0,2$ мкг/кг/час) способствует снижению СИ.

10. Установлено, что при использовании постоянной инфузии препаратов для процедурной седации (5 баллов по шкале седации Ramsay) требуется введение

тиопентал натрия со скоростью $604,3 \pm 24,3$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; мидазолама – $84,3 \pm 7,2$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; пропофола – $2004,3 \pm 88,8$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; дексмететомидина – $1,10 \pm 0,20$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹. При таком режиме реализация «биотравмы легких» является стабильным риском для пациентов с политравмой на ИВЛ – частота ОРДС будет составлять в первые 72 часа ИВЛ от $3,3 \pm 3,3\%$ до $20,0 \pm 7,3\%$; с 4-5-х суток ИВЛ ВАП от $26,7 \pm 8,1\%$ до $47,5 \pm 7,9\%$. Впервые выявлено, что наибольший процент реализации «биотравмы легких» в виде ОРДС отмечен при применении мидазолама (в любых режимах дозирования); в виде ВАП – при применении тиопентал натрия (в режиме постоянной инфузии).

11. Применение у пациентов с политравмой пропофола в режиме регулируемой инфузии позволяет снизить в 1,3-1,4 раза длительность пребывания на койке в ОИТ, а дексмететомидина в 1,3-1,6 раза, по сравнению с другими препаратами (и режимами) для седации. Наибольший койко-день выявлен для группы пациентов спостоянной инфузией тиопентал натрия ($11,3 \pm 1,6$ к.д.) и постоянной инфузией мидазолама ($10,4 \pm 2,0$ к.д.). Наименьший – в группе пациентов с седацией дексмететомидином в дозе $0,80 \pm 0,10$ мкг/кг/ч ($7,2 \pm 0,7$ к.д.) и пропофолом в режиме регулируемой инфузии ($8,1 \pm 1,1$ к.д.).

12. Разработка и внедрение модифицированной (персонифицированной) стратегии процедурной седации позволило уменьшить относительный риск летального исхода (УОР) при использовании мидазолама на 40%, пропофола на 25%, тиопентал натрия на 20%. Использование регулируемых режимов процедурной седации позволило уменьшить относительный риск летального исхода на 25% для всех препаратов и позволило снизить отношение шансов летального исхода (ОШ) для мидазолама в 1,8 раза, для пропофола в 1,38 раза и для тиопентал натрия в 1,29 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дозы седативных препаратов необходимо соотносить со шкалой седации Ramsay и BIS-индексом. Оптимальная глубина седации для пациентов на ИВЛ составляет 5 баллов по визуальной шкале седации Ramsay, что соответствует величине BIS 39-47 ($43,1 \pm 3,2$) и показателям сатурации кислорода в центральной вене (ScvO₂) в дневное время – 82%, в ночное – 92%. BIS-индекс ниже 39 свидетельствует о гипоксии головного мозга и тканей.

2. Для процедурной седации в режиме постоянной инфузии у больных с политравмой на ИВЛ для достижения 5 баллов по шкале седации Ramsay рекомендовано введение тиопентал натрия со скоростью $604,3 \pm 24,3$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; мидазолама – $84,3 \pm 7,2$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; пропофола – $2004,3 \pm 88,8$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹; дексмететомидина – $1,10 \pm 0,20$ мкг·кг⁻¹·ч⁻¹.

3. Для процедурной седации в режиме регулируемой инфузии у больных с политравмой на ИВЛ для достижения 5 баллов по шкале седации Ramsay рекомендована следующая стратегия:

Препарат/ Показатель	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа	12.00 часов	24.00 часа
Доза тиопенталнатрия, мкг/кг/час	604±24,3	545±21,0	577±22,9	534±24,6	468±22,6#◇	413±23,5#◇
Доза пропофола, мкг/кг/час	1600±16,3	1516±18,2	1527±10,0#	1466±13,0#	1439±9,3#◇	1257±10,5#◇
Доза мидазолама, мкг/кг/час	84,3±7,2	67,4±5,2	67,4±5,2	54,8±2,2#	54,8±2,2#◇	42,2±1,2#◇

4. Инфузия дексмедетомидина позволяет достигнуть уровня седации– 3 балла по шкале Ramsay, в связи с чем нет необходимости в коррекции доз препарата как в дневное, так и в ночное время суток на протяжении пяти дней седации.

5. Коррекция нутритивного статуса у пациентов с повреждением органов брюшной полости в ОИТ включает адекватное парентеральное питание в течение первых 3-х суток, с последующим переходом на постоянное (не дробное) дневное кормление со скоростью от 25 до 100 мл/час. Обязательным является ночной перерыв в кормлении, подъем головного конца на 30-45°, контроль остаточного объема желудка (50-150мл) каждые 4-6ч и уровня внутрибрюшного давления (не более 12 ммрт.ст.) не реже 2-х раз в сутки. Рангово стимулируют аппетит и минимально угнетают перистальтику –мидазолам, пропофол и тиопентал натрия, максимально угнетают – наркотические анальгетики, в связи с чем рациональным представляется ранний, с 3-х суток, переход на альтернативное обезболивание (НПВС, ненаркотические анальгетики, в/в введение лидокаина).

6. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию тиопентал натрием, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентал 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).

7. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию пропофолом 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±18,1 мкг/кг/час на 3-и сутки – на 13,8% (до 1421,2±13,1 мкг/кг/час, на 5-е сутки – на 20,8% (до 1305,1±13,1 мкг/кг/час) (p<0,05).

8. 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±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±5,5; реакцию на голосовой раздражитель; открывание глаз по команде; реакцию на интубационную трубку; общую двигательную реакцию. У пациентов с базисной терапией тиопеталом-натрия: BIS 67,8±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.

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах:

1. Осканова М.Ю. Кислородный обмен головного мозга и глубина седации при применении различных медикаментов у критических больных / **М. Ю. Осканова**, В. Д. Слепушкин, А. Н. Колесников, В. В. Гончаров, Р. В. Скоробогатый // Университетская клиника.- 2019.- №4 (33).- С. 20-23 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
2. Колесников А.Н. Проблемы анальгоседации и пути ее оптимизации у больных в критических состояниях / А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, **М.Ю. Осканова**, Л.Г. Кварацхелия // Университетская клиника.- 2020.- №1 (34).- С. 81-89 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
3. Колесников А.Н. Оценка исходного статуса пациентов с политравмой, как основной компонент стратегии анальгоседации пациентов в ОИТ / А.Н. Колесников, **М.Ю. Осканова**, В.Д. Слепушкин, Л.Г. Кварацхелия // Университетская клиника.- 2020.- №1 (34).- С. 12-18 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
4. Колесников А.Н. Стратегия анальгоседации у пациентов с политравмой / А.Н. Колесников, **М.Ю. Осканова**, В.Д. Слепушкин, Л.Г. Кварацхелия // Архив экспериментальной и клинической медицины.-2020. - Том 29 (№2). - С.113-120 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
5. Осканова М.Ю. Оптимизация дозировок дексметомидина с целью седации пациентов, находящихся в критическом состоянии / **Осканова М.Ю.**, Слепушкин В.Д, Колесников А.Н., Гончаров В.В., Скоробогатый Р.В. // Архив экспериментальной и клинической медицины. -2020. - Том 29 (№1).- С.29-31 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,2 а.п.л.).
6. Осканова М.Ю. Новые взгляды по применению седативной терапии у пациентов в анестезиологии и реаниматологии с точки зрения хронофизиологии / **Осканова М.Ю.**, Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Гончаров В.В., Скоробогатый Р.В. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии.- 2020.- Том 5 (№1).- С.119-125 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).
7. Городник Г.А. Влияние дексметомидина на мозговой кровоток при проведении седации у пациентов с политравмой / Городник Г.А., Андропова И.А., Колесников А.Н., **Осканова М.Ю.**, Кварацхелия Л.Г.// Вестник неотложной и восстановительной хирургии.- 2020.- Том 5 (№1).- С.44-49 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).
8. Колесников А.Н. Биоритмологические особенности пациентов с политравмой, особенности седативной терапии, нутритивной поддержки и

адьювантной терапии / Колесников А.Н., **Осканова М.Ю.**, Слепушкин В.Д., Кварацхелия Л.Г. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2020. - Том 5 (№1).- С.67-73 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).

9. Осканова М.Ю. Опыт использования дексмететомидина в анестезиологии и интенсивной терапии / **Осканова М.Ю.**, Слепушкин В.Д., Кяров Ж.С. // Аллергология и иммунология.-2015г.- Т16, №3 - С.291. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,2 а.п.л.).

10. Слепушкин В.Д. Многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии / Слепушкин В.Д., Ахильгова Л.И., Абазова И.С., **Осканова М.Ю.**, Цориев Г.В., Бестаев Г.Г., Кишиев А.Х. // Курортная медицина.- 2018г. - №3. – С.81-83. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, поиск литературы 0,1 а.п.л.).

11. Слепушкин В.Д. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии / Слепушкин В.Д., Ахильгова Л.И., Абазова И.С., **Осканова М.Ю.**, Цориев Г.В., Кишиев А.Х. // Аллергология и иммунология. – 2017г. – Т18. - №4. – с.243.

12. Осканова М.Ю. Биоритмологические аспекты седативной терапии у критических больных / **Осканова М.Ю.**, Слепушкин В.Д. // Современные проблемы науки и образования –2015. - №1. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).

13. Фармакотерапия тяжелого сепсиса и шока: доказательные основы / В.Д.Слепушкин, **Осканова М.Ю.**, Карсанов З.О., Карсанова А.М. // Фарматека. – 2015 - №16(309). - С. 37-44. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).

14. Осканова М.Ю. Седативная терапия у критических больных с точки зрения биоритмологических аспектов /**М.Ю. Осканова**, В.Д. Слепушкин, А.Н. Колесников, В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый // Травматология, ортопедия и военная медицина.- 2019.-№3.- С. 10-13 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, выводы исследования 0,1 а.п.л.).

15. Городник Г.А. Нейрофизиологические особенности седативной терапии тиопентал натрием у пациентов с политравмой / Городник Г.А., Андропова И.А., Колесников А.Н., **Осканова М.Ю.**, Кварацхелия Л.Г. // Травматология, ортопедия и военная медицина.- 2019.- №4.- С. 21-25 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, поиск литературы 0,1 а.п.л.).

Патенты

16. Слепушкин В.Д., **Осканова М.Ю.**, Колесников А.Н., Цориев Г.В. Способ снижения тяжести гипоксии у пациентов с коронавирусом, находящихся на ИВЛ. Заявка № 202001204665/14 (034869) с приоритетом от 15.06.2020

Учебные пособия

17. Колесников А.Н. Детская анестезиология и интенсивная терапия, неотложные состояния в неонатологии. (Учебное пособие) // Колесников А.Н., Москаленко С.В., Анастасов А.Г., **Осканова М.Ю.** и др. / Магас, ООО «КЕП», 2020 – 732с.

Монографии

18. Колесников А.Н. Адаптационная анестезиология и реаниматология// Колесников А.Н., Слепушкин В.Д, Городник Г.А., Мустафин Т.А. **Осканова М.Ю.**, Кварацхелия Л.Г. и соавт./ -2020-Донецк-Цхинвал-Владикавказ-398 с.

19. Слепушкин В.Д. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии / В.Д. Слепушкин, В.М. Женило, **М.Ю.** Осканова, М.В. Женило / Монография. Владикавказ–Ростов-на-Дону–Назрань, 2014. – 202 с.