

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ингушский государственный университет», г. Магас

На правах рукописи

Осканова Марет Юсуповна

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

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

доцент

Колесников Андрей Николаевич

Магас-2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (аналитический обзор литературы)	
1.1. Необходимость проведения седативной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии.....	16
1.2. Методики оценки эффективности седативной терапии	21
1.3. Препараты, используемые для аналгоседации	34
1.4. Хронофизиологические аспекты проведения седативной терапии	69
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика пациентов	98
2.2. Методология исследования и анализа клинического материала	119
2.3. Дозы препаратов, использованных для проведения седативной терапии.....	124
2.4. Методы оценки кислородного баланса.....	124
2.5. Оценка глубины седативного эффекта препаратов.....	127
2.6. Определение концентрации мелатонина в образцах плазмы крови.....	128
2.7. Анализ суточных биологических ритмов.....	128
2.8. Статистические методы обработки результатов исследования	129
РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Клинико-статистические и клинико-иммунологические особенности пациентов с травмой в пред- и послеоперационном периоде, как предпосылки для выбора стратегии аналгоседации.....	131
3.2. Циркадные ритмы и их фармакологическая регуляция в стратегии проведения аналгоседации	161

3.3. Концепция стратегии аналгоседации у пациентов с политравмой в послеоперационном периоде.....	167
3.4. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ в ответ на проведение седативной терапии.....	182
3.4.1. Инфузия тиопентал натрия	182
3.4.2. Инфузия пропофола.....	199
3.4.3. Инфузия мидазолама	215
3.4.4. Инфузия дексмететомидина	229
3.5. Титрование препаратов, использованных для седации пациентов.....	248
3.6. Инфузия тиопентал натрия	251
3.6.1. Влияние на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии.....	251
3.6.1.1. Концентрация мелатонина в крови у пациентов на протяжении 5 суток.....	252
3.6.2. Мониторирование BIS-индекса и церебральной оксиметрии в процессе инфузии тиопентал натрия в течение суток	254
3.6.2.1. Суточная динамика концентрации мелатонина на 2-е и 5-е сутки проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия	259
3.6.3. Влияние инфузии тиопентал натрия на показатели кислородного обмена.....	262
3.6.3.1. Сравнительное исследование инвазивного и неинвазивного методов определения потребления кислорода тканями.....	262
3.6.3.2. Показатели кислородного обмена.....	264
3.6.3.3. Мониторирование показателей кислородного обмена в течение суток.....	265
3.6.3.4. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии тиопентал натрия	270
3.6.3.5. Подбор доз тиопентал натрия при проведении седативной терапии.....	276
3.6.3.6. Частота развития респираторного дистресс-синдрома и сроки лечения пациентов в ОРИТ после подбора доз тиопентал натрия	278
3.7. Седативная терапия путем инфузии мидазолама	284
3.7.1. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга.....	284

3.7.1.1. Концентрация мелатонина в крови у пациентов на протяжении 5-ти суток при проведении седации мидазоломом.....	285
3.7.2. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена.....	286
3.7.3. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии мидазолама.....	290
3.7.4. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток.....	291
3.7.4.1. Динамика показателей BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови на протяжении суток на 5-е сутки инфузии мидазолама.....	293
3.7.5. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена в течение суток.....	294
3.7.6. Подбор доз мидазолама при проведении седативной терапии	299
3.7.7. Частота развития эпизодов биотравмы легких и сроки лечения в ОРИТ пациентов с постоянной и подбираемой дозой инфузии мидазолама.....	300
3.8. Проведение седации путем инфузии пропофола.....	307
3.8.1. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга.....	307
3.8.1.1. Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови при проведении седативной терапии инфузией пропофола.....	308
3.8.2. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток.....	309
3.8.2.1. Концентрация мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время суток при проведении седативной терапии путем инфузии пропофола	311
3.8.3. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена.....	313
3.8.4. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена на протяжении суток	314
3.8.5. Данные лабораторных исследований	315
3.8.6. Частота развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов, получавших седацию путем постоянной инфузии пропофола	317
3.8.7. Коррекция доз инфузируемого пропофола	320

3.8.8. Сравнительные величины частоты развития респираторного дистресс- синдрома у пациентов с постоянной и регулируемой дозой пропофола и сроки их лечения в ОРИТ.....	321
3.9. Инфузия дексмететомидина	325
3.9.1. Влияние дексмететомидина на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии.....	325
3.9.1.1. Концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с инфузией различных доз дексмететомидина	328
3.9.2. Суточное мониторирование BIS-индекса и церебральной оксиметрии в процессе инфузии дексмететомидина	329
3.10. Взаимосвязь между нутритивной поддержкой и глубиной седации пациентов с повреждением органов брюшной полости	337
3.10.1. Круглосуточное введение парентерального питания «три в одном» (раствор Кабивена центральный.....	338
3.10.2. Использование дневного и суточного режима парентерального питания «три в одном»	340
3.10.3. Использование серотонина адипината	341
 РАЗДЕЛ 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	 347
ВЫВОДЫ	397
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	403
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	405
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	407

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Тяжелая сочетанная травма является ведущей причиной летальности среди пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) [Bège 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, Thaïss 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 B.K., et al., 2012]. У пациентов с политравмой наблюдаются ранние нарушения циркадианных ритмов биологических медиаторов [Coiffard B. 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 [Corròla 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 органые 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 секретируется

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 аналгезией 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 аналгетиками) 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, дексмететомидин) 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.

Объект исследования: аналгоседация 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.

Научная новизна исследования

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 постоянных дозах 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 дексмедетомидин (для поверхностной седации). Учитывая изменения иммунного статуса, также рациональным является сочетание тиопентал натрия и дексмедетомидина 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: аналгоседация 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 бета1- диапазонах.

5. Впервые доказано, что по данным количественной ЭЭГ формирование стойкого эффекта седации к концу 1- 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 материал осуществлялась автором лично. Анализ полученных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялся лично автором на всех этапах исследовани , при консультации д.мед.н., доцента Колесникова А.Н.

Степень достоверности и апробации результатов. Степень достоверности полученны результатов определяется достаточным количество пациентов, современной инструментальной и клинической базой обследования, наличием групп сравнения и использованием современны методов диагностики и мониторинг . 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 диссертаци 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 конференци анестезиологов-реаниматологов и хирургов СК ФО с международным участием (Бесла -Владикавказ, 2011); Пленуме Федерации анестезиологов-реаниматологов России (Геленджи , 2011); региональной научно-практической конференци с международным участием «Малоинвазивная и бескровная хирурги – реальность XXI век » (Владикавказ, 2014); международно научно-практической конференци «Ново в хирургии, анестезиологии и

реаниматологии» (Цхинвал, 2015); XX 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 побеждать.....болезнь» (Донецк, 2019, 2020 гг.).

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

Положения диссертации, касающиеся методик 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 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 рисунками, содержит 183 таблицы. В библиографическом указателе приведены 610 источников: 156 отечественных и 454 зарубежных источника, в том числе за

последние 10 лет – 254 источника.

РАЗДЕЛ 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Необходимость проведения седативной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии

Лечение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) преследует цель как можно быстрее нормализовать жизненно важные функции организма. Важное место в лечении пациентов в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии занимает седация. Если в общехирургической практике превалирует в настоящее время политика ранней активизации пациента [151], то в интенсивной терапии речь все же больше идет о проведении седативной терапии той или иной продолжительности. Специальные исследования показали, что психоэмоциональные реакции пациента в ОРИТ могут оказывать существенное влияние не только на скорость выздоровления, но и на конечный исход состояния [16, 40, 214]. Выраженность психоэмоциональных реакций колеблется от легкой тревоги и напряжения до настоящих психозов и делирия, частота которых варьирует от 7 до 57%. Прослеживается тенденция к более отрицательной оценке своего состояния у пациентов, которые находятся в ОРИТ в полном сознании [61].

Изложенные стрессогенные аспекты пребывания пациента в ОРИТ создают основание для целенаправленной седативной терапии [61, 152].

Под седацией понимаю сон с сохраненными корнеальными рефлексом и быстрым пробуждением пациента по желанию врача [218]. На наш взгляд, данный термин весьма неудачен, так как не отражает возможность управления

глубиной седации. Суть метода в медикаментозном угнетении функции ЦНС, позволяющего провести необходимую процедуру при сохранении контакта с пациентом, который может выполнять указания врача в течение всего периода операции или манипуляции [63].

По нашему мнению наиболее удачно можно считать следующее определение: «Седация – комплекс медикаментозных и немедикаментозных средств, предназначенных обеспечить физический и психический комфорт пациента в ОРИТ и облегчить технику ухода за пациентом» [513]. Данный термин охватывает все аспекты седативной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

По определению Американского общества анестезиологов, седация и анальгезия обеспечивают «состояние, позволяющее пациентам избежать дискомфортных ощущений при проведении тех или иных болезненных манипуляций и процедур на фоне стабильных показателей гемодинамики и дыхания, с сохранением способности адекватно реагировать на словесные команды или тактильную стимуляцию» [234].

Седация пациентов часто необходима и при проведении анестезиологически пособий, например, регионарной анестезии при выполнении травматичных операций, таких как эндопротезирование тазобедренного сустава. Седация является важной и неотъемлемой частью сбалансированной регионарной анестезии [47, 136].

Многим пациентам, которые нуждаются в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, показана седативная терапия, поскольку для отделения ОРИТ в целом характерно негативное воздействие окружающей среды на пациентов [508, 598]. Неспособность общаться, ощущение зависимости, страх, тревожность в отношении собственного состояния и его прогноз, нарушение цикла сон/бодрствование, постоянное освещение, нахождение рядом крайне тяжелых пациентов – все это усиливает дистресс и может отрицательно влиять на течение основного заболевания. Эти же причины приводят к физиологически

и психологическим нарушениям через активацию симпатoadреналовой системы (стрессовая реакция организма). Из-за болевого синдрома в результате уменьшены амплитуды движения грудной клетки и диафрагмы дыхание становится поверхностным, снижается функциональная остаточная емкость легких, развивается гиповентиляция, затрудняется пассаж мокроты, развиваются ателектазы, пневмония и, в конечном итоге – дыхательная недостаточность, требующая специальных мероприятий интенсивной терапии [99, 551]. Необходимо учитывать и другие возможные причины, например, такие как нарушения суточного ритма, то есть – десинхроноза в отделениях интенсивной терапии, связанные с секрецией мелатонина и серотонина [131, 555]. Поэтому седация является одновременно и проявлением гуманного отношения медицинских работников к пациенту, находящемуся в критическом состоянии [46, 539].

Анализ современной литературы позволяет определить следующие показания для седации у критически больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии:

1. Купирование возбуждения [46];
2. Облегчение состояния пациента при проведении инвазивных диагностических и лечебных манипуляций [354];
3. Снижение потребления кислорода тканями пациента [1, 83, 147, 265, 524];
4. Обеспечение амнезии на период нахождения пациента в отделении интенсивной терапии [461];
5. Купирование судорожного синдрома при эпилептическом статусе или столбняке [356];
6. Необходимость проведения контроля внутричерепного давления у пациентов нейрохирургического профиля, чтобы избежать повышенной активности пациента, «борьбы» с респиратором и повышения внутричерепного давления для профилактики вторичных повреждений головного мозга [99, 493];

7. Необходимость снижения интенсивности кашлевого рефлекса и реакции на интубационную трубку для синхронизации с аппаратом ИВЛ [102]

8. Паллиативное лечение или защита пациента при терминальных состояниях [14, 52, 74, 85, 99].

Выделяются следующие факторы, влияющие на психоэмоциональное состояние пациента, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии [36]:

- обстановка в отделении;
- инвазивные методы лечения;
- мониторинг;
- интубация, трахеотомия, ИВЛ;
- вынужденное положение;
- ограничение подвижности.

Воздействие перечисленных факторов особенно выражено у пациента с предшествующими проявлениями тревоги и страха, которые могут быть связаны с основным заболеванием – неуверенность в его исходе, боязнь неприятных ощущений и боли, обусловленных методами лечения, или врожденными характерологическими особенностями личности [442].

Цена, которую платит организм пациента за страх, тревогу, возбуждение, обусловленные психоэмоциональными реакциями, достаточно высока [30, 59] и проявляется в виде следующих функциональных сдвигов:

- стимуляции эндокринной системы (выброс глюкокортикоидов, катехоламинов и других медиаторов);
- резкой стимуляции сердечно-сосудистой системы (тахикардия, повышение артериального давления);
- стимуляции дыхательной системы (тахипноэ, снижение напряжения углекислого газа);
- увеличения свертывающего потенциала крови, обуславливающего опасность возникновения тромбоэмболических осложнений;

– угнетения иммунной защиты, что может провоцировать возникновение инфекционных осложнений.

Особо следует остановиться на проблеме десинхронизации пациентов с респиратором. Десинхронизация с респиратором приводит к развитию возбуждения и возможному возникновению волюмотравмы у пациента, находящегося на ИВЛ [31, 79]. Поскольку возбуждение ведет к увеличению продукции CO_2 и лактата, может развиваться опасный для жизни дыхательный и метаболический ацидоз. Десинхронизация между усилиями пациента вдохнуть и установками параметров респиратора может привести к неэффективной доставке кислорода и излишней элиминации углекислого газа [46, 79, 248].

Пребывание пациентов в ОРИТ влияет на его психологический статус.

У 4-15% пациентов без амнезии неприятные или пугающие воспоминания об их пребывании в ОРИТ вызывают посттравматическую стрессовую реакцию и депрессию. С другой стороны, отсутствие в памяти человека эпизода его жизни, даже если этот эпизод – период критической болезни – неприятный факт, который некоторых пациентов приводит к психологическому дистрессу после выздоровления [179, 285, 354].

Совершенно очевидно, что устранение или ослабление психоэмоциональных реакций и торможение напряжения функций основных систем организма необходимо для обеспечения благоприятного исхода и предупреждения возможных осложнений у пациентов, находящихся в ОРИТ [30, 172, 330].

Беспокойство и возбуждение вследствие отсутствия или недостаточной седации увеличивают риск самопроизвольной экстубации, удаления катетеров, дренажей и подвергают непосредственной опасности пациента или персонал из-за агрессивного поведения пациента. Недостаточная седация приводит к посттравматическим стрессовым расстройствам, наблюдаемым у 15-27% пациентов в палатах реанимации и интенсивной терапии, что существенно ухудшает качество их жизни. Возбуждение вследствие недостаточной седации способствует десинхронизации с аппаратом ИВЛ, повышению потребления

кислорода, увеличению продукции углекислого газа и молочной кислоты, что ведет, в конечном итоге, к возникновению респираторного и метаболического ацидоза. Наконец, недостаточная седация может оставить у пациентов стойкие травмирующие воспоминания о пребывании в ОРИТ [230].

Наоборот, избыточная седация приводит к увеличению продолжительности ИВЛ, частоты пневмонии, что, в свою очередь, увеличивает время пребывания пациентов в ОРИТ, повышает риск летального исхода и возрастания затрат на лечение [126].

Таким образом, важно обеспечить пациенту именно определенный адекватный уровень седации, поскольку как недостаточная, так и чрезмерная седация несут ряд негативных последствий, которые суммированы в Таблице 1.1 [105].

Таблица 1.1

Последствия неадекватной седации

Недостаточная седация	Чрезмерная седация
Возбуждение	Депрессия дыхания, гипотония, угнетение моторики ЖКТ
Нарушение сна	Длительное угнетение сознания
Ишемия миокарда	Увеличение продолжительности ИВЛ
Отсутствие синхронизации с респиратором	Увеличение пребывания в ОРИТ и в клинике
Самопроизвольная экстубация	Повышение затрат на лечение
Посттравматический стресс и депрессия	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей

1.2. Методики оценки эффективности седативной терапии

Метод оценки эффективности седативной терапии должен быть простым, воспроизводимым, легко применимым без специального сложного оборудования и доступным для использования как врачами, так и медицинскими сестрами [30]. Существовавшие ранее понятия – «глубокая» или «легкая» седация являются

весьма неудовлетворительными для специалиста, хотя по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) седация различается по уровням (глубине): минимальная седация, умеренная седация, глубокая седация [445]. Минимальная седация (анксиолитическая): пациент находится в состоянии бодрствования, контактирует с врачом, но познавательная функция и координация могут быть нарушены. Умеренная седация: депрессия сознания, при которой пациенты реагируют на словесный или легкий тактильный стимул, способны к сотрудничеству, не требуется поддержки проходимости дыхательных путей, адекватное спонтанное дыхание и функция сердечно-сосудистой системы сохранены. Глубокая седация: пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют на повторный или болезненный стимул, может потребоваться поддержка проходимости дыхательных путей, спонтанное дыхание может быть нарушено, функция сердечно-сосудистой системы сохранена [86, 126, 445].

Существовавшие и ныне существующие методы оценки седации несовершенны, страдают определенными недостатками, главный из которых – та или иная степень субъективности. Тем не менее, их использование необходимо для контроля эффективности фармакологических средств [255, 594].

Одной из первых была разработана и предложена для клинического применения шкала оценки седативного эффекта по М.А. Ramsay et al. [246], которая включает в себя 6 пунктов и приведена в Таблице 1.2. Первые три пункта этой шкалы характеризуют пациента, находящегося в состоянии бодрствования, пункты 4-6 показывают состояние сна.

Таблица 1.2

Шкала оценки седативного эффекта [1]

Уровень седации	Клиника седации
I	Пациент бодрствует, беспоен, взволнован, нетерпелив
II	Пациент бодрствует, сотрудничает с врачом, ориентирован, спокоен
III	Пациент в сознании, но реагирует только на команды
IV	Пациент дремлет, но реагирует на прикосновение или громкий звук
V	Пациент спит, вяло отвечает на прикосновение или громкий звук, но

	активно реагирует на болезненный стимул.
VI	Пациент спит, не реагирует на раздражители.

Позже Cook и Davis предложили более комплексную и информативную шкалу для оценки седативного эффекта препаратов [247, 589], что приведено в Таблицах 1.3 и 1.4.

Таблица 1.3

Шкала оценки седативного эффекта по Cook, Davis, [247]

Глаза открыты
• Спонтанно.....- 4
• При разговоре.....- 3
• В ответ на боль.....- 2
• Закрыты..... - 1
Реакции на манипуляции
• Выполняет команды- 4
• Целесообразные движения- 3
• Нецелесообразные движения- 2
• Нет реакции - 1
При полном контакте с больным добавить +2
Кашель
• Спонтанный сильный- 4
• Спонтанный слабый.....- 3
• Только при отсасывании- 2
• Нет - 1
Дыхание
• Спонтанное- 5
• Спонтанное через эндотрахеальную трубку- 4
• SIMV/ВИВЛ- 3
• Сопротивление вентилятору.....- 2
• Нет дыхательных усилий- 1

Таблица 1.4

Градация седативного эффекта по Cook, Davis [247]

Бодрствование	– 7-19
Легкий седативный эффект	– 15-16

Умеренный седативный эффект	– 12-14
Глубокий седативный эффект	– 8-11
Сон	– 5-7
Анестезия	– 4

Данная классификация применима как в анестезиологической практике, так и в интенсивной терапии при проведении плановой седативной терапии у критических пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии [53, 60, 63, 70].

Динамическое исследование степени седации или возбуждения с применением шкал седации может в какой-то мере облегчить титрование седативных препаратов [159, 439], уменьшить число чрезмерно седатированных пациентов [560], привести к сокращению продолжительности ИВЛ и сроков лечения пациентов как в ОРИТ, так и в лечебном учреждении [293].

В 2002 году была опубликована еще одна, так называемая Ричмондская шкала возбуждения-седации RASS. Это 10-бальная шкала (Таблица 1.5), на основании которой оценивают состояние психической активации пациента в диапазоне от «неактивируемого» до «агрессивного» [573].

Таблица 1.5

Шкала возбуждения-седации RASS

Баллы	Термин	Описание	Уровень внешней стимуляции
1	2	3	4
+4	Крайне агрессивен	Явная агрессивность, ярость, непосредственная опасность для медицинского персонала	
+3	Крайне возбужден	Тянет или извлекает трубки или катетеры; агрессивен	
+2	Возбужден	Частые бесцельные движения, помехи для проведения ИВЛ	
+1	Беспокоен	Тревога, однако движения неагрессивны и неэнергичны	
0	Бодрствует и спокоен		

-1	Сонлив	Сонлив, но поддерживает длительное бодрствование (открытие глаз, зрительный контакт) в ответ на голосовую стимуляцию (>10с)	Вербальная стимуляция

Продолжение таблицы 1.5

1	2	3	4
-2	Легкая седация	Кратковременное пробуждение с возникновением зрительного контакта в ответ на голосовую стимуляцию (<10 с)	Вербальная стимуляция
-3	Умеренная седация	Движение или открытие глаз в ответ на голосовую стимуляцию (но зрительный контакт отсутствует)	Вербальная стимуляция
-4	Глубокая седация	Реакция на голос отсутствует, но отмечается движение или открытие глаз в ответ на физическую стимуляцию	Физическая стимуляция
-5	Не просыпается	Реакция на голосовую или физическую стимуляцию отсутствует	Физическая стимуляция

Оценка с помощью данной шкалы дифференцирует активацию в ответ на голосовую стимуляцию и активацию в ответ на физическую стимуляцию, а в качестве основного показателя при оценке седации используется способность поддерживать зрительный контакт с пациентом после голосовой стимуляции. В конечном итоге, можно сказать, что оптимальные уровни седации соответствуют уровням по приведенной шкале от -1 до -3-х.

Также используется шкала оценки седации – возбуждения (SAS), которая лишь в деталях (Таблица 1.6) отличается от шкалы RASS.

Таблица 1.6

Riker шкала седации-возбуждения (SAS)

Баллы	Термины	Описание
1	2	3

7	Опасно возбужден	Тянет эндотрахеальную трубку, старается удалить катетеры, поднимается по ограждению кровати, пытается ударить персонал, мочится в постели

Продолжение таблицы 1.6

1	2	3
6	Сильно возбужден	Требуется фиксация и частое словесное напоминание о необходимости ограничения поведения, кусает и грызет эндотрахеальную трубку
5	Возбужден	Тревожен или психомоторно возбужден, успокаивается после словесных инструкций
4	Спокоен и готов к сотрудничеству	Спокоен, легко пробуждается, выполняет команды
3	Седатирован	Сложно разбудить, пробуждается от вербальных стимулов или легкого встряхивания, выполняет простые команды, но быстро засыпает снова
2	Глубокая седация	Просыпается в ответ на физические стимулы, но не общается и не выполняет команды, может двигаться спонтанно
1	Невозможно разбудить	Минимальный ответ или нет ответа на болевой раздражитель, не вступает в контакт и не выполняет команды

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

Например, проводился мониторинг глубины анестезии и седации по оценке изменений электроэнцефалограммы [15, 95]. Однако метод не получил распространения из-за сложности интерпретации изменений биоэлектрической

активности мозга [205]. Дальнейшим исследованием биоэлектрической активности головного мозга явился метод с использованием электроэнцефалографа – анализатора с последующим спектральным анализом полученных сигналов ЭЭГ. При этом выявляется профиль функциональной асимметрии мозга, который определяет уровень сознания – левый функциональный профиль характеризуется бодрствованием, правый функциональный профиль – бессознательными формами [108]. Для оценки функциональной активности мозга по ЭЭГ также дополнительно используется метод слуховых вызванных потенциалов [102, 109, 583].

Из методов объективной оценки глубины угнетения сознания при проведении анестезиологического пособия внимание исследователей было в основном сосредоточено на биспектральном методе [71, 72, 432]. Метод был предложен американской фирмой «Aspect Medical systems» в начале 90-х годов прошлого столетия [543] и быстро приобрел популярность. От первых шагов его разработки до поступления готового продукта на рынок прошло 10 лет [56]. В настоящее время данный метод применяется более чем в 180 странах по всему миру. Все другие методы мониторинга состояния сознания появились позже и распространены во много раз меньше, чем BIS. Достоверность BIS, в отличие от других методов, подтверждается более чем 3000 научных публикаций и более чем 27 миллионными проведенными мониторингами. В развитых странах BIS-мониторинг стал «золотым стандартом» контроля состояния сознания пациента при общей анестезии и интенсивной терапии. BIS-технология - это наиболее апробированная и надежная система слежения за глубиной седации. BIS - мониторами оснащены около 30% всех операционных и более 60% палат интенсивной терапии в США [48, 201, 512, 566, 586]. BIS-система обрабатывает поступающий сигнал с непрерывно регистрируемой ЭЭГ и вычисляет BIS-индекс, число от 0 до 100, которое позволяет судить о степени сознания пациента, рассчитываемое монитором по специальной программе, как в спектральном, так и в биспектральном режимах на основании оценки сложного алгоритма и сравнения полученных результатов с хранящейся в мониторе базы [247]. BIS-индекс в

числовом виде от 0 до 100 линейно отражает степень седации центральной нервной системы независимо от того, каким образом она индуцирована – естественным сном или медикаментозно, и во втором случае, отражает функциональное состояние центральной нервной системы, но не концентрацию седативного препарата в крови [56].

Показано, что использование BIS-мониторинга во время вводного наркоза позволяет довольно точно титровать дозу гипнотика, что является более физиологичным, чем ориентирование на расчетную дозу на килограмм массы тела или только по клиническим данным. Использование мониторинга биспектрального индекса позволяет предупреждать эпизоды возможной неадекватной анестезиологической защиты, сократить время пробуждения, уменьшить расход анестетиков и, таким образом, улучшить качество проводимого анестезиологического пособия [15, 294]. Использование BIS-монитора позволяет также избегать излишней седации пациента во время проведения анестезиологического пособия, что встраивается в современную концепцию «быстрый путь в хирургии» – Fast-TrackSurgery – FTS (И.И. Пасечник, И.Н. Пасечник). Контроль с помощью BIS-мониторинга во время анестезиологического пособия может способствовать снижению частоты послеоперационного делирия, возможно, путем снижения доли эпизодов очень глубокой анестезии [447]. Проведение BIS-мониторинга позволяет анестезиологу контролировать гипнотический компонент анестезии на необходимом уровне, снижая тем самым вероятность неконтролируемого пробуждения пациента во время операции [315, 469, 509, 517]. Однако есть и другие, хотя и единичные, исследования, в которых показано, что использование BIS не привело к более низкой частоте пробуждения во время анестезии и меньшему расходу анестетика [181].

При проведении анестезии значения биспектрального индекса соответствуют клиническим показателям глубины седации и анестезии:

90-100 – бодрствование;

70-90 – легкая седация;

- 60-70 – глубокая седация;
- 40-60 – хирургическая стадия наркоза;
- 20-40 – глубокий наркоз [26].

Другие авторы приводят следующую градацию BIS-мониторинга для оценки гипнотического компонента анестезии [119]:

- 100 – пробуждение;
- 70 – легкий/средний покой;
- 60 – общая анестезия;
- 40 – глубокое гипнотическое состояние;
- 0 – плоская ЭЭГ.

В монографии С.Д. Келли [2009] приводится следующая шкала диапазонов значений BIS-мониторинга во время анестезии:

- 100 – бодрствование;
- от 90 до 80 – реакция на спокойный голос;
- от 80 до 60 – реакция на громкую команду или покалывание;
- от 60 до 40 – общая анестезия;
- от 40 до 20 – глубокий наркоз;
- ниже 20 – подавление вспышек на ЭЭГ;
- 0 – изолиния на ЭЭГ.

Таким образом, вышеприведенные градации, даваемые различными авторами, все же примерно совпадают, особенно в том моменте, что желательный уровень седации находится в пределах 40-60.

Важно не допускать снижение BIS-индекса во время проведения общей анестезии ниже 40, так как доказано, что смертность в течение года среди кардиохирургических пациентов с более низкими интраоперационными значениями BIS была заметно выше [56]. Использование методики BIS-индекса позволяет более точно титровать уровень подачи севофлюрана и уменьшить его концентрацию в крови при проведении кардиохирургических операций, что было установлено в проспективном, контролируемом исследовании, выполненном в двух армейских госпиталях [211].

Важно знать, что добавление кетамин к пропофолу искажает данные BIS-мониторинга [56, 96, 99]. При использовании больших доз кетамин BIS-индекс повышается в среднем на 10 единиц [26]. Некоторые исследователи [77] отмечают, что изменения BIS-индекса при использовании кетамин носят парадоксальный характер, что не позволяет использовать биспектральный индекс как индикатор глубины анестезии при данном виде наркоза, то есть с использованием кетамин.

BIS-мониторинг уровня гипнотического компонента во время проведения анестезиологического пособия в настоящее время получил большое распространение в различных областях хирургии [392], в том числе: при проведении лапароскопических, колоноскопических операций [407], у ожоговых пациентов [78, 110], при выполнении абдоминальных [49, 406] и нейрохирургических операций [517], в амбулаторной хирургии [56, 586], при проведении фиброоптической бронхоскопии [602]. Показано, что использование биспектрального мониторинга у тучных пациентов при проведении ингаляционной анестезии с использованием ксенона или севофлорана уменьшает число осложнений в ближайшем послеоперационном периоде [210]. Использование BIS-анализа позволяет подобрать режим введения препаратов, обеспечивающих быстрое пробуждение и возвращение сознания (получение так называемого «неврологического окна»), что дает возможность оценить неврологический статус у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [56].

Показатели BIS хорошо соотносятся с дозозависимым уровнем седации, вызванным многими препаратами, в том числе пропофолом и мидозаламом [77, 99, 208, 317, 318, 503], а также при проведении ингаляционной анестезии севофлораном и ксеноном [11, 515], или при проведении комбинированной анестезии – эпидуральной с севофлораном [361], или чистым севофлораном [98]. Аналогичные данные получены не только в клинических условиях, но и в экспериментах на крысах [301]. В анестезиологической практике принято считать,

что значения индекса BIS-монитор от 60 до 45 соответствуют оптимальному для безопасности пациента уровню наркозной депрессии [99].

BIS-мониторинг, во время вводной анестезии на основе использования дормикума, фентанила и пропофола, выявил глубокое угнетение сознания, что по биспектральному анализу соответствует значениям 40-45 [124, 209, 504]. Добавление альфа 2-адреномиметика клофелина к компонентам внутривенной анестезии приводит к дальнейшему уменьшению BIS-индекса, то есть к углублению гипнотического компонента [56, 104].

Использование биспектрального мониторинга позволяет обеспечить оптимальный уровень седации у пациентов во время выполнения травматологических оперативных вмешательств с использованием спинальной анестезии в сочетании с гипнотическими препаратами (дормикум) [81], (пропофол) [119].

BIS-мониторинг позволяет определять уровень седации в ответ на введение гипнотиков при проведении оперативных вмешательств на головном мозге, в частности, при удалении опухолей различной локализации [174, 212]. Показано, что желательный уровень седации по биспектральному мониторингу при использовании ларингеальной маски для поддержания проходимости дыхательных путей во время оперативного вмешательства и внутривенного наркоза – 40-45 [154].

Конечно, биспектральный индекс не может заменить традиционную оценку глубины и адекватности анестезии, но существенно дополняет ее, повышает качество анестезии и уровень безопасности пациента, позволяет уменьшить число когнитивных нарушений в ближайшем послеоперационном периоде [261].

Только в одном опубликованном исследовании указывается на ограничение возможности использования биспектрального индекса, в частности, у пациентов с сахарным диабетом I типа, когда имеющиеся показатели BIS-индекса не позволяют точно определить истинную глубину утраты сознания [606].

Нам представляется, что следует более детально рассмотреть проблему возможности использования биспектрального мониторинга при проведении

плановой седативной терапии у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, так как по данному вопросу в литературе нет единого мнения.

Ряд авторов считают, что использование биспектрального индекса в ОРИТ все же ограничено. В частности, это может быть связано с тем, что мышечная электрическая активность может искусственно увеличивать показатели BIS, если пациент не получает миорелаксанты [56, 195, 587]. У пациентов с метаболическими или структурными нарушениями мозга биспектральный анализ не был окончательно проверен в качестве возможного инструмента для оценки глубины нарушения мозговой функции [46]. В литературе нет работ, сравнивающих глубину и качество седации у пациентов, находящихся в ОРИТ, при использовании биспектрального мониторинга по сравнению с субъективными шкалами, при использовании различных гипнотиков [46]. Можно констатировать, что широкое использование биспектрального анализа у пациентов в ОРИТ некоторые авторы все же называют спорным моментом [595].

Другая, гораздо бо́льшая группа исследователей, наоборот, считает, что биспектральный индекс несет объективную информацию о степени седации пациентов в отделениях интенсивной терапии [432, 511, 536], в том числе и при проведении искусственной вентиляции легких [387]. Мониторинг биспектрального индекса позволяет определить периоды ишемии мозга, количественно определить уровень седации и прогнозировать исход у пациентов с острым повреждением головного мозга различного генеза [331, 334]. Контролируемая послеоперационная седация пропофолом с использованием BIS-мониторинга с успехом используется у кардиохирургических пациентов, что предотвращает количество послеоперационных осложнений в виде колебания гемодинамики и возникновения когнитивных дисфункций [546]. Отчетливая корреляционная зависимость между глубиной седации и BIS-индексом отмечена при использовании в послеоперационном периоде в отделениях интенсивной терапии в качестве седативных средств как пропофола, так и десфлурана [264]. Повышение информативности использования биспектрального индекса у

критических пациентов в отделениях интенсивной терапии возрастает при дополнительном использовании слуховых вызванных потенциалов [81, 166, 167]. В интенсивной терапии значение биспектрального анализа выше 70 говорит о недостаточной седации, оптимальный уровень показаний BIS-мониторинга считается при уровне 60 [99]. У детей всех возрастных групп BIS-мониторинг позволяет с одинаковой чувствительностью и специфичностью дифференцировать глубокую и легкую седацию [99, 262, 412], а также показания BIS-мониторинга коррелируют с глубиной комы, с клинической картиной, показаниями ЭЭГ и данными компьютерной томографии [213].

BIS-мониторинг считается технологией, облегчающей проведение седации и уход за пациентами в отделениях реанимации и интенсивной терапии [56], тем более, что применение миоплегии и седации более 3-х суток при проведении ИВЛ относится к факторам риска у критических пациентов [36].

Отмечается, что значения BIS коррелируют с глубиной комы следующим образом [26]:

≤ 25 – атоническая кома;

26 - ≤ 35 – глубокая кома;

36 - ≤ 45 – поверхностная кома.

При динамическом наблюдении уровень биспектрального индекса повышается по мере улучшения неврологического статуса, а у впоследствии умерших пациентов, наоборот, снижается до 0 [21].

Таким образом, мнения различных исследователей о возможности использования биспектрального мониторинга у пациентов в отделениях интенсивной терапии разделились, что оставляет поле деятельности для проведения дальнейших исследований в данном направлении. Следует также отметить, что в монографии С.Д. Келли [56] по использованию технологии биспектрального индекса из 141 страницы только 10 страниц посвящены использованию метода при проведении седации в отделениях интенсивной терапии, а 131 страница посвящена анестезиологическим аспектам использования метода биспектрального мониторинга. В недавно опубликованной работе А.М.

Овечкина [105] приводится следующая фраза: «Хотя BIS является многообещающим методом объективного исследования седативного эффекта, его использование в ОРИТ ограничено». С этой фразой можно соглашаться, а можно и не соглашаться, например, есть и прямо противоположно мнение, высказанное в монографии С.Д. Келли [56]:

«... BIS-мониторинг считается технологией, облегчающей проведение седации и уход за пациентами в отделении интенсивной терапии».

1.3. Препараты, используемые для аналгоседации

Седативные препараты- это медикаментозные средства, которые успокаивают пациента, уменьшают возбуждение и обеспечивают сон [269].

Анестетики и анальгетики

(наркотические анальгетики, лидокаин, кетамин, дексмететомидин, тиопентал натрия, пропофол, мидазолам)

Препараты, используемые для анальгоседации, представлены на Рисунке 1.1.

<i>Глубокая седация</i>	<i>Комфортная седация</i>
Мидазолам	Дексмететомидин
Пропофол	Пропофол
Севофлуран	+
+	Ненаркотические
Опиоиды	анальгетики
+	+
Миорелаксанты	Опиоиды

Рисунок 1.1. Стратегии анальгоседации

Основной нерешенной проблемой, которой буквально «пропитаны» все исследования – является проблема - кому, когда, сколько и какой седативный препарат использовать. При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы перечисленных гипнотиков, используемых для седации

больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами [257, 413, 434]. Дополнительной проблемой является еще и обезболивание. Потому что, как будет показано в обзоре, эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния. В результате, термин аналгоседация, на каком-то этапе утратил свое первоначальное значение в виде варианта мультимодальной анестезии. И врачи (к сожалению, и многие исследователи) оценивают либо седацию (на фоне базовой аналгезии), либо только анальгетики (без учета компонентов седации). Решение этой проблемы является актуальным для анестезиологии и реаниматологии. Особенно, если попытаться разглядеть звенья этой проблемы через «призму» циркадных ритмов, развития осложнений у пациентов на ИВЛ и нейрокогнитивных расстройств, которыми исторически «славится» пребывание пациента в ОРИТ.

Наркотические анальгетики

Среди всех известных антиноцицептивных средств системного действия основными и наиболее мощными являются наркотические анальгетики. Их анальгетический эффект реализуется путем активации опиоидных рецепторов головного и спинного мозга, то есть, они активируют антиноцицептивные механизмы на уровне спинного мозга - центра организации ноцицепции. Исследования некоторых авторов [466] доказывают, что фентанил, ремифентанил во время общей анестезии повышают степень и продолжительность последствий боли. Поэтому, возникает необходимость использовать меньшие дозы наркотических анальгетиков, но усиливать анальгетический эффект комбинацией нескольких препаратов по специально разработанным моделям [545]. Фентанил даже в высоких дозах оказывает минимальное действие на иммунный ответ [135]. Опиоиды оказывают весьма незначительное воздействие на метаболизм мозга и мозговой кровотоков [29], но в литературе имеются данные о токсичности больших доз наркотических анальгетиков. Т. М. Дарбинян, Л. М.

Баранова с соавт. [100] еще в 1983 году указали на кардиодепрессивный эффект фентанила в дозе 25-30 мкг/кг/час. Опиоиды ослабляют стрессовую реакцию за счет угнетающего влияния на выброс адреналина, норадреналина, кортизола, соматотропного гормона, альдостерона, эндорфинов и вазопрессина [28]. Опиоиды взаимодействуют со стереоселективными трансмембранными опиатными рецепторами. Лигандами этих рецепторов являются эндогенные опиоидные пептиды, модулирующие ряд функций организма. Идентифицировано 3 подтипа рецепторов: мю, каппа и дельта. Большинство клинических эффектов опиоидов реализовано мю-рецепторами. Мю-1-рецепторы опосредуют состояние аналгезии, мю-2-рецепторы - депрессию дыхания [135]. Доказано, что наркотические анальгетики вызывают депрессию сердечно-сосудистой системы, высвобождая гистамин, в составе нейролептаналгезии вызывают длительную депрессию дыхания в раннем послеоперационном периоде, так же опиоиды угнетают моторику желудочно-кишечного тракта, обладают гепатотоксическим и панкреатотоксическим эффектом. В литературе имеются работы, которые указывают на повышение концентрации стрессовых гормонов при применении опиоидов в составе нейролептанальгезии [20]. Опиоиды полностью не предотвращают гемодинамические, метаболические и эндокринные реакции организма, связанные с хирургической травмой [97]. Между тем, в литературе есть данные показывающие, что дельта-опиоидные пептиды, защищают от гипоксического повреждения головного мозга [359]. Исходя из способности опиоидов снижать уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, следовательно, блокировать Na^+ каналы, было бы логично предположить, что опиоиды могут предотвращать нарушение ионного гомеостаза во время гипоксии. Действительно, доклинические исследования показывают, что предварительное лечение опиоидами может сохранить целостность клеток после острой гипоксии во многих органах и тканях, включая: кишечник [526], скелетные мышцы [459], миокард [475, 519] и мозг [609, 610]. Более того, показано, что морфин значительно увеличивает раннюю выживаемость после состояния острой гипоксии [307, 454]. Также продемонстрировано, что агонисты

опиоидных рецепторов вызывают повышение сохранности тканей и времени выживания органов перед их использованием в трансплантационной хирургии [327]. Кроме того, было показано, что высокие дозы опиоидов ингибируют рецепторы NMDA [605].

Два недавних ретроспективных исследования продемонстрировали, что пациенты, которых лечили опиоидами до или во время травматического и гипоксического поражения, имели статистически значимо более высокую выживаемость [399] и намного лучший неврологический исход [488] по сравнению с пациентами, нелечеными опиоидами.

Другие экспериментальные исследования показали, что ингибирование рецептора NMDA кетаминном может снизить апоптоз нейронов и ослабить системный воспалительный ответ на повреждение ткани [529]. Кроме того, симпатомиметические эффекты кетамина могут способствовать восстановлению системного артериального давления [324].

Все анестетики, обладающие способностью противодействовать глутамат-опосредованной эксайтотоксичности и воспалению, могут быть логическими кандидатами для нейропротекторного лечения.

Однако дополнительная способность большинства анестетиков производить вазодилатацию при значительном снижении артериального давления может быть основным аргументом против идеи проверить их эффекты. Теоретически, из-за их минимального влияния на гемодинамический статус, кетамин, а также морфин могут рассматриваться как безопасные кандидаты во время испытания нейропротективного лечения у пациентов.

Например, рекомендовано применение кетамина в виде болюса 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч в сочетании с мидазоламом в виде болюса 10 мкг/кг и последующей инфузией 10 мкг/кг/ч. Дексмедетомидин также принято использовать для послеоперационного обезболивания, например, в виде болюса 0,5 мкг/кг, с последующей инфузией - 0,3 мкг /кг/ч. В течение 48- часового периода наблюдения, было отмечено значительное снижение потребности в наркотических анальгетиках, при применении кетамина и дексмедетомидина

($p < 0,05$). Доза морфина в группе без адъювантов составляла $15,64 \pm 9,31$ мг, в группе дексметомидина - $6,89 \pm 5,88$ мг, в группе кетамина - $2,45 \pm 2,06$ мг. Гемодинамика сохранена в пределах нормы во всех группах, пациенты в группах кетамина и дексметомидина были спокойны, ни одному не требовалось поддержания проходимости дыхательных путей. Некоторые пациенты в группе кетамина отмечали тошноту, головокружение и диплопию, но разница была незначительной по сравнению с другими группами ($p > 0,05$) [239].

Feng et al. в своем исследовании лечения послеоперационной боли с помощью комбинации дексметомидина и суфентанила показали, что у пациентов, получавших комбинацию дексметомидин-суфентанил, наблюдалось значительное снижение интенсивности боли через 24 часа и 48 часов после операции, по сравнению с пациентами, получавшими только суфентанил [271]. Также наблюдалось значительное снижение общего потребления суфентанила через 24 ч после операции по сравнению с пациентами, получавшими только суфентанил (MD = -13,77 мкг; 95% ДИ: - 18,56, - 8,97; $p < 0,00001$). Тот же эффект наблюдался и через 48 часов после операции (MD = -20,81 мкг; 95% ДИ: - 28,20, - 13,42; $p < 0,00001$). Кроме того, в ходе данного исследования выяснилось, что у пациентов, получавших комбинацию дексметомидин-суфентанил, через 1ч после операции наблюдались более высокие показатели седации по сравнению с пациентами, получавшими только суфентанил (SMD = 0,27; 95% CI: 0,07, 0,47; $p = 0,008$). Применение данной комбинации в послеоперационном периоде сопровождалось меньшим количеством осложнений в виде тошноты и рвоты, а также общая удовлетворенность пациентов была выше в группе дексметомидин-суфентанил. Следовательно, введение дексметомидина в комбинации с опиоидными анальгетиками имеет ряд преимуществ и должно применяться в послеоперационном периоде для снижения потребления опиоидов и предотвращения осложнений.

В сравнительных клинических исследованиях различных методик, использующих фентанил, нет четких указаний на существенные различия в их действии, однако дискуссии относительно его церебрального воздействия

продолжаются. Большая часть противоречий объясняется различием доз применяемых опиоидов, базовых величин внутричерепного давления и цереброваскулярного тонуса, а также подходов к системным гемодинамическим эффектам [341]. Влияние фентанила на апоптоз мало исследовано, но косвенно он влияет на ПОКД, и, по мнению многих авторов, этот феномен вызван именно следствием нейроапоптоза [418]. Высокие дозы наркотических анальгетиков часто используются для лечения послеоперационной боли. Это приводит к развитию побочных эффектов, связанных с опиоидами: гиперальгезия, тошнота, рвота, угнетение дыхания и т.д. В ОРИТ до 90% пациентов получают опиоиды, и это связано с заболеваемостью и смертностью (Kamdar et al. 2017). Используйте меньше опиоидов! Это основной «посыл», который отражен в последних публикациях и рекомендациях по теме обезболивания в ОРИТ. С целью нивелирования побочных эффектов применяются адъюванты, преследующие цель снижения дозировок опиоидов. Дексметомидин, кетамин, кетопрофен, парацетамол и лидокаин могут быть использованы как альтернативы. Важно контролировать пациента и рассматривать другие способы обеспечения анальгезии, кроме опиоидов [252, 274, 296, 305, 464, 494, 550, 601].

Адъюванты в послеоперационном обезболивании

Thiruvengkatarajan et al. провели опрос, в котором определили эффективность применения адъювантов в послеоперационном обезболивании пациентов [570]. Исследовались анальгетические эффекты парацетамола, парекоксиба, дексаметазона, кетамина, лидокаина и магния, альфа-2-агонистов, габапентиноидов и бета-блокаторов.

В ходе исследования было выявлено, что парацетамол является наиболее часто используемым средством (72%). Это эффективный, хорошо переносимый анальгетик при лечении острой боли, обладающий опиоидсберегающим действием. Недавний Кокрановский обзор подтвердил безопасность и клиническую применимость парацетамола в качестве препарата для лечения

послеоперационной боли. Тем не менее, он не смог выявить клинически значимого снижения побочных эффектов, вызванных опиоидами [544].

Парекоксиб – внутривенный селективный ингибитор ЦОГ-2, часто применяется в послеоперационном периоде. Однако, он имеет ряд побочных эффектов, что и ограничивает его применение.

Дексаметазон оказывал слабое клинически незначимое обезболивающее и опиоидсберегающее действие. Однако, дексаметазон эффективно снижал побочные эффекты опиоидов, в частности, тошноту и рвоту. Следовательно, оправдано его применение в сочетании с опиоидами, особенно при лечении болевого синдрома у онкологических больных [290].

В лечении послеоперационной боли хорошо зарекомендовал себя кетамин, обладающий как собственным аналгетическим эффектом, так и выраженным опиоидсберегающим действием [161, 521].

Перспективным в лечении послеоперационной боли является внутривенное применение лидокаина. Лидокаин внутривенно оказывает опиоидсберегающее действие и снижает интенсивность боли вместе с уменьшением побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота и илеус) [314, 480, 486]. Особенно эффективно применение лидокаина в периоперационном периоде в абдоминальной хирургии [481]. Авторы исследования сообщают, что, несмотря на явные преимущества применения лидокаина, его использование ограничено недостаточным опытом, однако является перспективным и требует внедрения в повседневную практику.

Ещё одним перспективным, но редко применяемым адъювантом для лечения послеоперационной боли является магний. Он улучшает аналгезию и обладает опиоидсберегающим эффектом при использовании в качестве дополнения к опиоидам [169, 180, 479, 482]. В литературе не выявлено серьезных побочных эффектов, в которых изучалась роль магния в качестве интраоперационного использования, что требует дополнительного исследования.

Системные альфа-2-агонисты редко использовались для лечения послеоперационной боли, причем побочные эффекты были основным

сдерживающим фактором при использовании клонидина. Есть некоторые свидетельства того, что их периоперационное использование может улучшить аналгезию, уменьшить потребление опиоидов и уменьшить тошноту, не влияя на время выздоровления [169, 215]. В данном исследовании говорится о нечастом применении данной группы препаратов, однако, на практике это не совсем так. Хотя клонидин и не получил широкого применения в качестве адъюванта для послеоперационного обезболивания, перспективным является применение дексметомидина, который всё чаще применяется в повседневной практике.

В данном исследовании сообщается, что менее 50% опрошенных применяли габапентиноиды для послеоперационного обезболивания. До конца нет четкого мнения, обладает ли данная группа препаратов опиодсберегающим действием. Однако, абсолютно точно, габапентиноиды имеют ряд побочных эффектов, с чем, вероятнее всего, и связано их ограниченное применение. В качестве адъювантов к опиодам они вызывают головокружение, тошноту, рвоту, угнетение сознания и дыхания [160, 339, 483]. Учитывая всё это, вопрос о применении габапентиноидов в качестве адъювантов для лечения послеоперационной боли остается дискуссионным и требует дальнейших исследований.

Ещё одной, скорее экспериментальной группой препаратов, описанной в данном исследовании, являются бета-блокаторы, в частности, препарат Эсмолол. Недавние систематические обзоры показали, что Эсмолол сохраняет эффект опиоидов в дополнение к снижению интенсивности боли [377, 563]. Однако, данные о применении этого препарата достаточно неопределенные, что требует дальнейшего изучения.

Данное исследование демонстрирует, что вопрос о снижении дозы опиоидов в послеоперационном периоде представляет собой огромную проблему. Несмотря на имеющееся множество адъювантов опиоидов для послеоперационного периода, не всё так однозначно. Применение некоторых препаратов на данный момент носит экспериментальный характер и имеет недоказанную эффективность, что требует дополнительных исследований. Безусловно, подбор препаратов для

лечения боли должен учитывать все «за» и «против», и носить исключительно индивидуальный характер.

Местные анестетики

Лидокаин является амидным местным анестетиком и антиаритмическим агентом класса 1b, впервые синтезированным в 1942 году, который после одобрения для использования человеком был выпущен в 1948 году в Швеции [484]. Первые наблюдения послеоперационного аналгетического эффекта периперационной внутривенной инфузии лидокаина (ВИЛ) были впервые опубликованы в 1951 году [383]; впоследствии последовало много более восторженных сообщений. Послеоперационные формальные клинические оценки в периперационном периоде были проведены в конце 1950-х годов, когда было показано, что ВИЛ имеет послеоперационный аналгетический эффект без риска угнетения дыхания, снижения частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты (PONV), и помощь пациентам в быстром течении послеоперационного восстановления [259]. ВИЛ также усиливал глубину анестезии и приводил к лучшей переносимости эндотрахеальной интубации у женщин, перенесших внутрибрюшинные тазовые процедуры под тиопентал / закись азота / - сукцинилхолиновой анестезией [380].

Со времени предварительных отчетов по этой теме было опубликовано более 2000 статей, которые внесли огромный вклад в наше понимание лидокаина. Между тем, разработка новых внутривенных и ингаляционных анестетиков с лучшим фармакологическим эффектом и переносимостью у пациентов отодвинула применение лидокаина в общих периперационных протоколах. С появлением концепции «дневной хирургии» и высокими ожиданиями от программ «Улучшенное восстановление после операции» (ERAS), ВИЛ может сыграть ключевую роль [158]. Например, исследования с умеренным качеством доказательств показывают, что у пациентов, перенесших абдоминальную хирургию и получающих инфузию ВИЛ, могут быть более низкие относительные болевые показатели, меньше послеоперационных анальгетических требований,

более низкая частота тошноты и более быстрое восстановление функции кишечника [282].

Одновременно из-за его анальгетических свойств можно ожидать, что ВИЛ приведет к снижению побочных эффектов, связанных с опиатами, которые могут препятствовать процессу послеоперационного восстановления [467, 520]. Наконец, инфузия лидокаина - это метод, который может помочь в дальнейшем развитии «безопиатной анестезии», хотя ее относительный вклад еще предстоит изучить [396, 465].

Несмотря на накопление данных клинических испытаний и рекомендаций экспертных консенсусных групп, ВИЛ остается недостаточно используемым. Недавний опрос, проведенный во французских университетских отделениях абдоминальной хирургии, показал, что только 64% использовали ВИЛ для улучшения послеоперационного обезболивания и выздоровления [382]. Это значение, вероятно, еще ниже в других европейских соседних странах. Недостаточные знания об основной фармакологии и свойствах ВИЛ являются одним из основных факторов, сдерживающих более широкое внедрение ВИЛ в обычную хирургическую практику. Кроме того, некоторые авторы подтвердили довольно частое использование ВИЛ в периоперационном периоде [342], что указывает на необходимость дальнейшего анализа препятствий, мешающих его использованию в обычной практике.

Основные клинические свойства ВИЛ:

- лидокаин действует в основном как блокатор открытых инактивированных потенциал-зависимых натриевых каналов [163];
- лидокаин обладает дополнительными молекулярными свойствами - он может блокировать внутренние каналы калия в кардиомиоцитах, а также взаимодействовать с рецепторами ацетилхолина и 5-гидрокситриптамина (5НТ-3) [190]. Молекулярный эффект зависит от концентрации;
- низкие дозы лидокаина ингибируют глицин-эргическую систему, некоторые калиевые каналы и $G_{\alpha q}$ -связанные белковые рецепторы;

- более высокие концентрации лидокаина блокируют калиевые и кальциевые каналы, а также рецептор N-метил-d-аспартата (NMDA) [568].

Обезболивающий эффект лидокаина, обусловлен системным действием как на периферическую [267], так и на центральную нервную систему [389]. У здоровых добровольцев интенсивность боли, вызванной стимуляцией межпальцевого сдавления, значительно снижается при внутривенном введении лидокаина [423]. Однако, этот эффект имеет умеренную величину. Наиболее важным эффектом был контроль боли после многократных стимуляций, что указывало на предотвращение гиперчувствительности и серьезный антигипералгезический эффект ВИЛ. Kawamata et al. показали, что лечение лидокаином до хирургического разреза уменьшало чрезмерную болезненность от поврежденных периферических нервов, как следствие, подавляя образование и вторичную гипералгезию через комбинацию периферических и центральных механизмов [279,325]. Также было показано, что ВИЛ подавляет болевую сенсibilлизацию, вызванную инфузией ремифентанила [557]. В элегантной экспериментальной модели, позволяющей проводить различие между центральным и периферическим компонентами, было показано, что большая часть воздействия лидокаина приписывается центральным механизмам [429]. Периферическое действие, хотя и имеет меньшую величину, чем центральный компонент, характеризуется использованием аналога лидокаина QX-134, который не проникает через гематоэнцефалический барьер [312].

Механизм действия системного лидокаина для предотвращения острой боли в периоперационном периоде до сих пор полностью не изучен и вряд ли будет основан исключительно на известном действии блокады натриевых каналов [410]. Как упоминалось выше, лидокаин ингибирует глицинергическую систему, некоторые калиевые и кальциевые каналы, Gαq-связанные белковые рецепторы и NMDA-рецепторы. Серотониновые рецепторы также участвуют, потому что 5-HT₃ антагонист ондансетрон ингибирует сенсорный блок, индуцированный интратекальным лидокаином. Кроме того, ВИЛ может даже действовать напрямую через стимуляцию опиатных рецепторов [237, 375]. Было

продемонстрировано, что в соответствии со своим местным анестезирующим действием парентеральный лидокаин способен непосредственно снижать возбудимость и проводимость немиелинизированных С-волокон после различных болезненных стимуляций. Кроме того, ВИЛ способен подавлять полисинаптические рефлексy в спинном роге позвоночника [603]. Центральные антиноцицептивные эффекты, продуцируемые системно вводимым лидокаином, опосредованы действием на мускариновые и никотиновые рецепторы, которые, следовательно, увеличивают внутриспинальное высвобождение ацетилхолина, которое, как ранее было известно, усиливает тормозящий путь нисходящей боли [162]. Кроме того, ингибирование NMDA-рецептора, по-видимому, является основным триггером антигипералгезических эффектов. Снижение прямой или синаптически управляемой NMDA и опосредованной нейрокинином рецепторной постсинаптической деполяризации хорошо продемонстрировано [186, 453, 552].

Противовоспалительные свойства лидокаина хорошо описаны [362,576]. Лидокаин, как и другие амидные местные анестетики, ингибирует активацию лейкоцитов и адгезию к месту повреждения как на моделях *in vitro*, так и *in vivo*. Лидокаин защищает клетки от воспаления, блокируя праймирование нейтрофилов и, следовательно, ингибируя высвобождение супероксидных анионов [415] и интерлейкина-1В [372].

Помимо влияния лидокаина на адгезию, лидокаин также снижает активированную миграцию лейкоцитов [415]. В хирургических ранах у больных при использовании лидокаина было продемонстрировано значительное уменьшение количества лейкоцитов до 72 ч после операции по сравнению с контрольной группой [319].

Лидокаин участвует в многочисленных противовоспалительных механизмах, в том числе через лейкоциты, такие как нейтрофилы и макрофаги. Отсутствие потенциал-зависимых натриевых каналов на нейтрофилах и макрофагах позволяет предположить, что ВИЛ действует на эти клетки по другому механизму, чем натриевые каналы. До сих пор был предложен Gprot-q-связанный сигнальный путь в качестве механизма производства супероксидного

аниона активированными нейтрофилами [578]. Кроме того, защита эндотелиальных клеток во время эндотоксемии связана с уменьшением митохондриальной кальциевой перегрузки посредством активации митохондриальных калий-АТФ-каналов [414].

С клинической точки зрения противовоспалительный эффект лидокаина был подчеркнут в нескольких ситуациях. Хотя исследования на людях, документирующие противовоспалительные эффекты лидокаина, недостаточны, некоторые клинические исследования показали, что периоперационное введение лидокаина было значительно связано с ослаблением индуцированного хирургическим путем выделения про-воспалительных цитокинов, например, IL-6 и IL-8, и / или снижением уровня С-реактивного белка [233, 242, 300, 303, 378, 564].

Лидокаин оказывает очень умеренное влияние на сердечную функцию в дозах, используемых для обезболивающих целей в клинической практике. Наблюдается незначительное отрицательное хронотропное влияние на частоту сердечных сокращений. Однако в условиях повышенной вагусной активности с помощью ВИЛ был продемонстрирован антивагальный эффект, способный повысить частоту синусового ритма. Воздействие на внутрисердечную проводимость и инотропную депрессию миокарда незначительно и наблюдалось только в надклинических концентрациях.

Лидокаин оказывает двухфазное действие на гладкую мускулатуру периферических кровеносных сосудов с вазоконстрикцией в низких концентрациях и вазодилатацией в более высоких концентрациях. Когда низкие концентрации лидокаина вводятся непосредственно в лучевую артерию, это вызывает сужение сосудов. При более высоких концентрациях лидокаин проявляет дозозависимый сосудорасширяющий эффект, особенно на предварительно сокращенных сосудах. В интактных изолированных кольцах аорты крысы, предварительно сокращенных норэпинефрином, лидокаин вызывал зависимую от концентрации релаксацию [191, 522].

Хорошо известно, что ВИЛ ускоряет разрешение послеоперационной кишечной непроходимости [221]. Патофизиология послеоперационной кишечной непроходимости сложна и многофакторна. Это комбинация активации ингибирующих симпатических ресурсов, высвобождения местных и системных медиаторов аммиака, а также ингибирующих желудочно-кишечных пептидов. Такие факторы, как опиоид-индуцированное подавление моторики желудочно-кишечного тракта и повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, также могут способствовать возникновению послеоперационной кишечной непроходимости [363], которая потенциально может быть улучшена с помощью ВИЛ. Недавние исследования определили, что тракции и маневрирование кишечника во время операции являются основным фактором риска возникновения кишечных расстройств. Этот локальный воспалительный процесс активирует тормозные нервные пути и, следовательно, нарушает сократительную активность манипулируемой кишки [217], потенциально увеличивая риск развития кишечной непроходимости. Макрофаги, находящиеся в *muscularis externa*, и тучные клетки, находящиеся в брюшине, являются ключевыми игроками в этом воспалительном каскаде.

Точный механизм действия ВИЛ в отношении моторики кишечника кажется многофакторным и еще не полностью понят. ВИЛ может косвенно участвовать в восстановлении послеоперационной функции кишечника путем уменьшения интенсивности боли и потребления опиатов. Однако следует рассмотреть и другие фармакологические механизмы. Большая часть понимания этих механизмов основана на исследованиях, посвященных непосредственному сократительному действию лидокаина на круговые и продольные кишечные гладкие мышцы [370]. Этот эффект, по-видимому, не опосредован кишечной нервной системой. Наличие потенциал-управляемых натриевых каналов на гладкомышечных клетках кишечника человека хорошо описано, но, ВИЛ, по-видимому, действует различными путями. Хотя прямая роль ВИЛ в послеоперационной кишечной непроходимости не была четко установлена, косвенный противовоспалительный эффект лидокаина на эпителиальные клетки

кишечника, через установленное ингибирование продукции интерлейкина, является правдоподобным [410]. Соответственно, ВИЛ снижает проницаемость липополисахаридов у тощей кишки с ишемической травмой и ускоряет восстановление барьера слизистой оболочки [197]. Помимо этих прямых эффектов, предполагалось, что ВИЛ сможет снизить возбудимость и проводимость в нервных окончаниях кишечной нервной системы, подтверждая гипотезу о том, что лидокаин подавляет активность первичных и других нейронов, участвующих в ингибировании моторики кишечника.

Местные анестетики в целом значительно ингибируют агрегацию тромбоцитов. Среди различных местных анестетиков, лидокаин был наиболее эффективным, антиагрегирующим тромбоциты, средством и имел более длительное время контакта и концентрацию, что соответствует более сильному действию [518].

Противомикробные эффекты лидокаина были продемонстрированы в условиях *in vitro* [393]. Было показано, что лидокаин ингибирует рост грамположительных, грамотрицательных микобактерий и различных грибов. [332]. Наконец, лидокаин также обладает прямым противовирусным действием против вируса простого герпеса типа 1 [188].

Прямые и непрямые противоопухолевые эффекты лидокаина были продемонстрированы в условиях *in vitro* [227]. Лидокаин увеличивает экспрессию рецепторов лектиноподобных рецепторов D (NKG2D) клеток-киллеров и стимулирует функцию клеток-киллеров (NK) против клеток рака яичника и рака поджелудочной железы. Это также увеличивает цитолитическую активность NK-клеток у пациентов, перенесших онкологические операции [411]. Было показано, что в клинически значимых концентрациях лидокаин деметилирует ДНК в раковых клетках молочной железы, делая их более чувствительными к генам-супрессорам опухоли и, следовательно, ингибируя рост опухоли *in vitro* [408]. Дополнительные механизмы включают ингибирование фосфорилирования тирозинкиназы Src и ICAM-1 с клинически значимыми концентрациями (Src-зависимые события воспалительной сигнализации), способствующие

ингибированию адгезии, миграции и эндотелиальной проницаемости, тем самым предотвращая развитие метастазирования при клинически значимой концентрации [185]. Этот эффект, по-видимому, не зависит от торможения потенциал-зависимых натриевых каналов. Было показано, что при гепатоцеллюлярной карциноме лидокаин увеличивает белок Вах и активирует каспазу-3, которая ингибирует рост опухолевых клеток, блокируя репликацию и вызывая возможный апоптоз в зависимости от времени и дозы [409]. Кроме того, уровни мРНК ключевых регуляторов опухолевых клеток существенно снижаются с помощью лидокаина, что приводит к прямым цитостатическим эффектам и апоптозу в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [416]. Клиническую значимость таких наблюдений в настоящее время трудно оценить. Тем не менее, использование местных анестезирующих средств всегда рассматривается как способное влиять на развитие рака посредством анестезии и может способствовать будущим исследованиям рака [222]. В экспериментах *in vivo* было показано, что лидокаин подавляет развитие опухоли [187].

Улучшение послеоперационного восстановления

Общее влияние ВИЛ на боль, потребление опиатов, возврат функции кишечника, продолжительность пребывания в стационаре и профиль безопасности были оценены в первоначальном обзоре Кокрейновской группы [245, 315]. Кроме того, при использовании ВИЛ были продемонстрированы доказательства положительных вторичных исходов, таких как уменьшение средней продолжительности пребывания в стационаре, послеоперационная тошнота а также интраоперационные и послеоперационные потребности в опиоидах в раннем послеоперационном периоде. Этот конкретный обзор был недавно обновлен той же группой [245], добавив 23 исследования, в общей сложности 68 исследований (22 открытые операции на брюшной полости, 20 лапароскопических операций и 26 других операций неабдоминальной хирургии), включающие 2254 человека в группе лечения по сравнению с 2271 субъект в контрольной группе.

Несмотря на эти результаты, которые необходимо проанализировать, принимая во внимание очень низкого качества доказательств пользы ВИЛ, все же может оказаться целесообразным более точно пролить свет на различные виды хирургических процедур. Недавний обзор подчеркнул периоперационную пользу ВИЛ для улучшения послеоперационного выздоровления с учетом типа операции [282].

Значительные клинические преимущества периоперационной ВИЛ в снижении интенсивности боли, тошноты, продолжительности пареза кишечника, послеоперационных потребностей в опиоидах и средней продолжительности пребывания в стационаре после операции на брюшной полости, были продемонстрированы во многих рандомизированных контролируемых исследованиях и всех мета-анализах за последнее десятилетие, с фокусировкой на операции на брюшной полости [177, 316].

У пациентов с ожирением, перенесших лапароскопическую бариатрическую хирургию, ВИЛ была связана со снижением потребления опиатов в послеоперационном периоде и улучшением качества выздоровления через 24 ч после операции [558].

Рекомендуемая дозировка ВИЛ для улучшения послеоперационного восстановления

Существует много нерешенных вопросов, касающихся оптимальных методов введения ИВЛ. Согласно опубликованной литературе [245], системное введение лидокаина обычно начиналось за 30 мин до индукции, при индукции или после индукции анестезии, не позднее, чем за 30 мин до разреза кожи. В 69% исследований введение ВИЛ было начато с болюсной дозы 1-3 мг/кг массы тела, при этом 1,5 мг/кг была наиболее распространенной дозой. Доза инфузии лидокаина варьировала между исследованиями от 1 мг/кг/час до 5 мг/кг/час. Непрерывную инфузию лидокаина прекращали либо в конце хирургической процедуры, либо с закрытием кожи, через 30 минут после прибытия в отделение послеоперационной анестезии (PACU), через 1 час после окончания операции / закрытия кожи, через 1-2 часа после прибытия в PACU или при выписке из PACU.

В некоторых исследованиях инфузия ВИЛ продолжалась до 4 или 8 часов после операции, в общей сложности через 12 часов, через 24 часа после операции, через 48 часов после операции или в день восстановления функции кишечника, или не позднее пятого послеоперационного дня. Один метаанализ семи РКИ, включающих 362 пациента [177], был направлен на оценку подходящего времени окончания интраоперационной инфузии ИВЛ в хирургии кишечника. Мета-анализ показал, что не было никаких дополнительных преимуществ расширения инфузии ВИЛ за 1 ч после операции. Во время лапароскопической операции на толстой кишке следует отметить, что анальгетический эффект ВИЛ не наблюдался, если введение было ограничено послеоперационным периодом [223].

Безопасность

Местные анестетики, действуя на натриевые и калиевые каналы, могут вызывать системную токсичность (соответствующую так называемой LAST: местной анестетической системной токсичности) [574]. LAST является, главным образом, следствием распространения импульса на центральную нервную систему и ткань проводимости миокарда. Ранними симптомами являются дисгезия (металлический привкус), периоральное онемение, парестезия языка, головокружение, шум в ушах и помутнение зрения. Тяжелая интоксикация сопровождается возбуждающими признаками (возбуждение), которые могут прогрессировать до судорог, остановки сердца (атриовентрикулярная блокада сердца и аритмии) и даже смерти. Обычно считается, что лидокаин обладает большей безопасностью, чем другие местные анестетики, но прямое внутривенное введение ставит вопрос о его переносимости. Как указано выше, средняя доза, связанная с возникновением неврологических симптомов у здоровых добровольцев, составляет около 8 мг/кг, что соответствует плазменному значению около 15 мкг/мл. Первые признаки кардиотоксичности наблюдались при концентрации в плазме выше 21 мкг/мл. Эти токсические пороги намного выше концентрации в плазме, обычно наблюдаемой после обычного введения в периоперационном периоде. Тем не менее, для профилактики LAST следует принимать во внимание другие условия, такие как одновременный прием других

местных анестетиков для местно-регионарной аналгезии (токсичность является аддитивной), наличие сопутствующих заболеваний и малый возраст пациента. Лечение LAST в настоящее время четко кодифицировано, сочетая симптоматические меры (кислород, бензодиазепины) и инъекцию липидной эмульсии.

Влияние внутривенного введения лидокаина на развитие побочных эффектов по сравнению с плацебо является неопределенным, так как только небольшое количество исследований систематически анализировало возникновение побочных эффектов (доказательства очень низкого качества). Однако анализ имеющихся данных с использованием общепринятых протоколов введения показывает, что не было никаких доказательств того, что ИВЛ была связана с повышенным риском побочных эффектов. Сообщалось о некоторых нейропсихологических нарушениях, включая головокружение, нарушения зрения, сонливость и седативный эффект, но с такими же или даже более высокими частотами в контрольной популяции. Соответственно, в одном исследовании была представлена подробная сводная таблица с многочисленными наблюдаемыми нежелательными явлениями, но не выявлено значимых различий в их распространенности между группой лечения и контрольной группой [381]. В заключение, что касается общих протоколов введения, никаких серьезных побочных эффектов из-за системного введения лидокаина в периоперационном периоде обнаружено не было.

Наконец, лидокаин может быть связан с аллергическими реакциями. Иммунологически опосредованные реакции гиперчувствительности типа 1 с положительными реакциями при внутрикожном введении были описаны в прошлом, но они встречаются крайне редко [525]. Другие ингредиенты в местных анестезирующих препаратах должны рассматриваться как элиситоры, например консерванты, такие как бензоаты или сульфиты, или латексные примеси во флаконах для инъекций. В течение двухлетнего периода исследования, проведенного во Франции, истинная анафилаксия на лидокаин встречалась только в одном случае [441]. Следует отметить, что перекрестная реактивность кожи

между различными местными анестетиками амидного типа наблюдалась не в каждом случае [333]. Положительная анафилаксия в анамнезе должна сопровождаться обширным тестированием на амидные семейства лекарств.

Таким образом, начиная с его внедрения в клиническую практику, ВИЛ был предметом многих оценок. Метаанализ, посвященный операциям на брюшной полости, продемонстрировал положительное влияние на лечение боли, потребление опиатов, послеоперационную кишечную непроходимость, частоту PONV и продолжительность пребывания в стационаре. При внебрюшных операциях, результаты имеют более дискуссионный характер. Другой недавний метаанализ, объединяющий данные исследований с различными видами операций, показал общую неопределенность при использовании ВИЛ, но также показал, что ВИЛ оказывает благотворное влияние на показатели боли в ранней послеоперационной фазе и на восстановление желудочно-кишечного тракта после операции. Качество доказательств в этом мета-анализе было ограничено из-за непоследовательности, неточности и качества включенных исследований. Помимо общеизвестных анальгетических и противовоспалительных свойств, ВИЛ может оказывать дополнительное влияние на реактивность бронхов, частоту венозных тромбозов. Учитывая профиль безопасности ВИЛ при обычной дозе, преимущества могут перевесить риски по сравнению с другими анальгетическими стратегиями. Глубокое знание его фармакокинетических и фармакодинамических свойств может помочь врачам лучше понять эффекты ВИЛ и использовать его наиболее подходящим образом.

Бензодиазепины обладают широким спектром фармакологического действия, включающим анксиолитическое, седативное, снотворное, миорелаксирующее, противосудорожное, амнестическое и др. [99, 167]:

1. Анксиолитическое действие проявляется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной напряженности, вызывая состояние успокоения. Препараты данной группы обладают дозозависимым седативным действием, индуцируют ретроградную амнезию, оказывают легкое снотворное действие, снижают агрессивность.

2. Увеличивая порог судорожной реакции, препараты обладают противосудорожной активностью и слабым миорелаксирующим действием.

3. Незначительно снижают артериальное давление, частоту дыхания, способны вызывать аллергию, фотосенсибилизацию, головокружение.

4. Вызывают сонливость в течение дня, вялость, адинамию, мышечную слабость, легкую заторможенность.

5. Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока [250]. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге.

Мидазолам (дормикум) – бензодиазепиновое производное с быстрым началом действия, даже в низких дозах вызывает антеградную амнезию, оказывает преимущественно неспецифическое воздействие на механизм антиноцицептивной защиты организма с выраженным подавлением эмоциональной окраски висцеральной боли в коре головного мозга за счет снижения кортикальной активности уже в средних дозировках [45, 157, 295, 335]. Преимуществом мидазолама являются его водорастворимость, быстрое распределение (20 мин), короткий период полувыведения (90 мин), а также отсутствие активных метаболитов [105]. Некоторые исследователи указывают, что большинство преимуществ мидазолама может утрачиваться, когда его назначают в виде инфузии пациентам, находящимся в критическом состоянии. Это связано с тем, что метаболизм мидазолама существенно нарушается у многих пациентов ОРИТ за счет изменения функциональной активности ферментов (цитохром Р450). Функциональную активность ферментов подавляют такие факторы, как гипоксия, медиаторы воспаления. В этих условиях период полувыведения может удлиняться до 21 часа, появляются клинически значимые признаки кумуляции [105]. Эта проблема может быть уменьшена путем ежедневного прерывания седации совместно с сокращением скорости введения. «Окна» для диагностических потребностей достигаются введением антагониста флумазенила (анексата). Флумазенил является производным

имидазобензодиазепинов, подавляет эффекты препаратов, действующих на бензодиазепиновые рецепторы ЦНС. Препарат не вступает в антагонизм с действием других препаратов, которые не влияют на рецепторы бензодиазепа, такими как наркотики, барбитураты, циклические антидепрессанты и этанол. Однократная доза анексата способна поддерживать восстановление сознания в течение 45-60 минут, после чего пациент вновь возвращается в состояние седации [105, 551]. Таким образом, мидазолам и флумазенил могут быть препаратами выбора для проведения управляемой седации [39, 50, 69, 94, 155]. Инфузия мидазолама вместе с фентанилом обеспечивала достаточный уровень седации, который оценивался как с помощью клинических шкал, так и по бисспектральному анализу [376]. Особенно рекомендуют сочетанное введение мидазолама с фентанилом для седации у пациентов с тяжелой травмой [244, 476]. Параллельное назначение аденозина (АТФ) потенцирует седативный и гипнотический эффекты мидазолама и одновременно устраняет депрессию дыхания, вызываемую мидазоламом [171, 358]. Мидазолам снижает потребление кислорода мозгом на 30-40% [167].

Мидазолам является седативным средством, обычно используемым при региональной анестезии, хотя в некоторых исследованиях отмечается, что он может вызывать делирий и ПОКД, особенно у пожилых пациентов [272, 428].

Следует отметить, утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно, что несколько увеличивает риск гипоксии и гиперкапнии [235]. Бензодиазепины снижают сократительную способность миокарда, что проявляется в гипотонии, особенно выраженной на фоне тяжелой гиповолемии, а также в сочетании с опиоидами, вследствие угнетения симпатического тонуса и выброса катехоламинов [207]. Ряд авторов утверждают, что бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКТГ, а также влияют на выработку некоторых цитокинов [490, 491]. В то же время, в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов [593].

Подобно пропофолу, мидазолам также действует на рецепторный комплекс ГАМКА и широко используется как в целях анестезии, так и для седации [125, 538]. Даже высокие концентрации мидазолама (>25 мкг/мл) не вызывают никакого действия на дифференцировку нейронов и их выживание. Причина для этого различия неясна, но может быть объяснена различным местом действия этих молекул на рецепторный комплекс ГАМКА. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС [490]. Авторы показали, что, несмотря на недостаточную анестезию, вызывается значительная нейроапоптотическая реакция в коре головного мозга, а также в базальных ганглиях. В противоположность, Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но суб-тип умирающих нейронов не был идентифицирован [490].

Также в рандомизированных клинических исследованиях последнего времени доказано, что мидазолам в наибольшей степени ухудшает когнитивную функцию по сравнению с пропофолом и дексмедетомидином [309] за счет более глубокого угнетения слуховых сигналов в коре головного мозга [335]. В связи с этим трудно обеспечивать постоянную седацию мидазоламом согласно имеющимся шкалам седации [588].

Тиопентал натрия – производное барбитуровой кислоты. Впервые для общей анестезии путем внутривенного введения был использован в 1936 году Макинтошем [17]. Оказывает снотворное и наркотическое действие, вызывает более сильное мышечное расслабление, чем гексенал. Вторичный сон длится 3-4 часа. Вызывает центральное угнетение дыхания, зависящее от скорости и концентрации препарата. Ряд исследователей указывают на возможность возникновения инфекционных осложнений со стороны легких при проведении седативной терапии тиопентал натрием [476], что может быть связано с мощным иммуносупрессивным эффектом [105]. При использовании в качестве седативного средства, тиопентал натрия вызывает сужение сосудов головного мозга, что снижает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Внутричерепное давление снижается сильнее, чем артериальное, поэтому церебральное

перфузионное давление обычно повышается и улучшается неврологический исход [13, 99]. Указывается на снижение метаболизма мозга (определялось путем использования церебрального оксиметра) при операции реконструкции сонных артерий и использовании на основном этапе тиопентал натрия [51]. Эти свойства тиопентал натрия используются с целью защиты головного мозга от преходящей очаговой ишемии – так называемая «мозговая реанимация», а также для снижения внутричерепного давления в нейрохирургии и нейрореанимации. Однако отдельные авторы сообщают, что применение барбитуратов с целью нейропротекции у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и с черепно-мозговой травмой в плане прогноза не убедительно [18].

Тиопентал натрия снижает потребление кислорода мозгом примерно на 50% [524], то есть в большей степени, чем мидазолам и диазепам.

Пропофол – химически инертное производное фенола. Механизм действия пропофола, как и большинства средств для внутривенной анестезии до конца не известен [62, 394]. Предполагают, что в механизме действия препарата имеет место ингибирование ГАМК-медиаторной трансмиссии, как и при действии бензодиазепиновых препаратов. Ввиду хорошей растворимости в липидах пропофол легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, с последующим быстрым началом действия и перераспределением в периферических тканях. В ткани головного мозга пропофол ингибирует стимулируемый глутаматом и НМДА синтез цГМФ, следовательно, ингибирует и синтез оксида азота, который участвует в процессах первичной и вторичной гипералгезии [91]. Индуцируемая пропофолом гипотензия и брадикардия являются следствием снижения тока ионов Ca^{2+} через мембранные каналы, что уменьшает выделение норадреналина и стимулирует выделение ацетилхолина [565]. Пропофол часто используется для медикаментозной седации и адаптации пациентов к искусственной вентиляции легких [82, 132, 149]. Пропофол снижает потребление мозгом кислорода на 36% при одновременном снижении кровотока на 51%. Появились отдельные экспериментальные исследования, проведенные на модели собак [168], которые доказали, что пропофол может вызывать острую гипоксию без развития

признаков анаэробного фосфорилирования (отсутствие избытка лактата). Помимо снижения потребности мозга в кислороде он оказывает прямое вазоконстрикторное действие, сохраняя способность сосудов мозга реагировать на изменения PaCO_2 и перфузионного давления [105, 106, 431]. Пропофол подавляет относительную скорость метаболизма глюкозы в неокортексе [241] влияет на функциональную активность центральной нервной системы [463]. Также пропофол вызывает более выраженное, чем барбитураты, снижение внутричерепной гипертензии [61], что делает его препаратом выбора у пациентов с острым поражением головного мозга, как изолированного генеза, так и при политравме [506]. Пропофол эффективен для купирования астматического статуса, причем таких тяжелых форм, когда неэффективны ингаляции фторотана [128]. На примере кардиохирургических пациентов показано, что седация пропофолом сокращает длительность пребывания пациентов в клинике и снижает стоимость лечения [448]. Восстановление уровня сознания после прекращения введения пропофола происходит быстро (< 30 мин). Пропофол сам по себе обладает антиоксидантной активностью и способностью тормозить перекисное окисление липидов. Пропофол ограничивает вход ионов кальция в клетки через кальциевые каналы. Поскольку значительное повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция вызывает клеточную дисфункцию и тканевое повреждение [87], можно предполагать, что пропофол обладает органопротективными свойствами. За счет способности вызывать вазо- и бронходилатацию пропофол уменьшает повреждение легких, вызванное ИВЛ, а за счет иммуномодулирующей активности – снижает проявление системного воспалительного ответа [106]. ЭДТА, входящая в состав Диприван-ЭДТА, является хелатором двухвалентных ионов, таких как ионы кальция и магния. Образование хелатных соединений и выведение их из организма способно ограничить проявления системного воспалительного ответа и снизить образование свободных радикалов [106, 243]. С появлением в распоряжении клиницистов пропофола появилась возможность сделать вынужденное пребывание пациента в ОРИТ комфортным, а седацию – легко управляемой [61].

Показано, что назначение Дипривана-ЭДТА обеспечивает ряд преимуществ у пациентов при проведении седативной терапии [61]:

- ускорение и облегчение подбора необходимой дозировки;
- повышение качества седации;
- обеспечение быстрого и более предсказуемого прекращения эффекта;
- уменьшение времени проведения ИВЛ.

При проведении длительной седативной терапии пропофолом у пожилых пациентов реже развиваются постоперационные когнитивные нарушения по сравнению с мидазоламом и дексметомидином [309], частично можно объяснить более мягким угнетающим эффектом на кору головного мозга, оцениваемой по обработке слухового сигнала [335].

Некоторые авторы обращают внимание на возможность увеличения в сыворотке крови триглицеридов, что может настораживать у пациентов со скелетной травмой в плане повышения риска жировой эмболии [476]. Длительная инфузия пропофола в некоторых ситуациях может привести к развитию ряда метаболических расстройств, объединяемых под названием «пропофол-инфузионного-синдрома», который характеризуется метаболическим ацидозом, брадиаритмией, недостаточностью кровообращения [105]. Большинство специалистов полагает, что преимущества использования пропофола для седации в условиях ОРИТ перевешивают гипотетическую и крайне малую вероятность развития вышеуказанного осложнения [105].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* предполагают, что пропофол ослабляет врожденный иммунный ответ и, таким образом, может оказывать противовоспалительное действие [531]. Однако имеются противоречивые данные о том, что пропофол усиливает провоспалительный ответ при эндотоксемии [523]. Пропофол значительно повышает уровни IL-5, IL-7, IL-17 и PDGF. Эти провоспалительные интерлейкины играют существенную роль в адаптивном иммунном ответе. Однако пропофол также снижает уровни противовоспалительного HGF, IP-10 и MIG. Таким образом, выводы по пропофолу несколько противоречивы. Увеличение концентрации многих

провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о том, что пропофол может оказывать провоспалительное действие на иммунную систему, главным образом, за счет увеличения активации лимфоцитов и, следовательно, адаптивного иммунитета. Тем не менее, пропофол также, по-видимому, оказывает небольшое подавляющее действие на врожденный иммунитет, уменьшая уровни некоторых провоспалительных хемокинов. Снижение уровней HGF, IP-10 и MIG представляет особый интерес. Кроме того, IP-10 и MIG также связаны с развитием опухоли и исследуются в качестве возможных целей лечения в исследованиях рака [253, 254]. Существуют доказательства того, что пропофол может превосходить ингаляционную анестезию у онкологических больных [467, 561, 599, 607]. В обширном ретроспективном анализе повышенное отношение риска смерти наблюдалось у пациентов, получающих ингаляционную анестезию по сравнению с пропофолом [599]. Противовоспалительные свойства ингаляционных анестетиков хорошо известны [607] и, как показано, ускоряют рост опухолевых клеток и усиливают метастазирование [401]. Следовательно, пациенты, страдающие от рака, могут извлечь пользу из индивидуального выбора определенного анестезирующего средства [477, 527]. Смешанный про- и противовоспалительный ответ, который, по-видимому, вызывает пропофол, может быть полезным для больных раком. Тем не менее, данные в настоящее время весьма противоречивы [304, 371] и необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы установить влияние различных анестетиков на онкологические результаты.

Li et al. в исследовании обнаружили, что пропофол (2–10 мкг/мл) значительно подавляет миграцию и инвазию раковых клеток MDA-MB-231. [505]. Кроме этого, они продемонстрировали, что применение пропофола снижает экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) 2 и 9, которые гидролизуют коллаген IV типа — основу базальных мембран, способствуя инвазии и метастазированию раковых клеток [97, 200, 263]. Помимо этого MMP 2 и 9 высвобождают ряд ангиогенных факторов, таких как VEGF, способствуя ангиогенезу опухолей.

Melamed et al. продемонстрировали на крысах, что кетамин, тиопентал натрия и галотан, но не пропофол, уменьшают количество циркулирующих NK-клеток и снижают цитотоксичность NK-клеток [553].

Пропофол вызывает противоопухолевые эффекты и способствует поддержанию противоопухолевого иммунитета путем положительного воздействия на активацию и дифференцировку Т - лимфоцитов хелперов [280, 402, 502].

В исследовании Тао Yan et al. изучалось влияние препаратов анестезии на концентрацию сывороточного VEGF. Было выявлено, что во время хирургических вмешательств при раке молочной железы, ТТВА на основе пропофола / ремифентанила может эффективно ингибировать увеличение концентраций сывороточного VEGF после операции по сравнению с ингаляционной анестезией на основе севофлурана. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение пропофола у онкологических пациентов предпочтительно благодаря его противоопухолевым эффектам [310].

Minna Kallioinen et al. в исследовании выявили, что пропофол значительно повышает уровни IL-5, IL-7, IL-17 и PDGF. Эти провоспалительные интерлейкины играют существенную роль в адаптивном иммунном ответе. Однако пропофол также снижал уровни противовоспалительного HGF, IP-10 и MIG. Таким образом, выводы по пропофолу несколько противоречивы. Кроме того, IP-10 и MIG также связаны с развитием опухоли и изучаются как возможные цели лечения в исследованиях рака [253, 254]. Интересно, что, хотя пропофол повышает уровни нескольких провоспалительных цитокинов, он существенно не сдвигает баланс Th1 / Th2 в любую сторону.

У пациентов с сепсисом пропофол может быть неблагоприятным, поскольку он может ухудшить эндотоксемию за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов [299].

Дексмететомидин является селективным агонистом центральных альфа2-адренорецепторов и обладает широким спектром фармакологических свойств [173, 258]:

- обладает симпатолитическим эффектом, благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. При низкой скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления; при использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии.

- седативный эффект связан в первую очередь со стимуляцией альфа2-адренорецепторов, расположенных в области голубого пятна ствола головного мозга в результате чего открываются трансмембранные калиевые каналы и развивается гиперполяризация мембран норадренергических нейронов. Такое стимулирующее воздействие нарушает адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам в вентролатеральном преоптическом ядре таламуса, что, в свою очередь, приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-эргического торможения. Одновременно, ингибирование кальциевых каналов N-типа блокирует пресинаптическое высвобождение норадреналина. В этой связи важно, что ядро, называемое голубым пятном, является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции сна-бодрствования. Механизм седативного действия дексмететомидина принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны. Седация, вызываемая дексмететомидином, напоминает 2- стадию медленного сна.

Из вышеперечисленного следует, что воздействие дексмететомидина максимально точно соответствует естественному механизму сна человека, что определяет своеобразную картину седации, отличную от прочих анестетиков и гипнотиков [75]. Среди пациентов, получавших длительную ИВЛ, дексмететомидин не уступал мидазоламу и пропофолу в поддержании седации от легкой до умеренной. Дексмететомидин уменьшал продолжительность ИВЛ по сравнению с мидазоламом и улучшал способность пациентов сообщать о боли по сравнению с мидазоламом и пропофолом. Но, при глубокой седации

увеличивалось количество побочных эффектов, связанных с дексмететомидином: гипотензия или гипертензия, брадикардия [173]. У кардиохирургических пациентов с делирием использование дексмететомидина обеспечивает наиболее оптимальный уровень седации в сравнении с другими комбинациями препаратов (галоперидол, мидазолам, пропофол) в раннем послеоперационном периоде и не вызывает угнетение функциональной активности почек [44]. Препарат обеспечивает дозозависимый уровень седации и ретроградной амнезии при сохраненном вербальном контакте с пациентом [43, 44].

Седация, вызываемая дексмететомидином, характеризуется более легкой пробуждаемостью пациентов, обеспечивающей их более эффективное взаимодействие и общение с медицинским персоналом, а также более высокую степень осознания своего окружения, по сравнению с седацией, обеспечиваемой стандартными ГАМК-эргическими средствами, в том числе бензодиазепинами и пропофолом [34]. Седация дексмететомидином характеризуется значительным уменьшением продолжительности ИВЛ по сравнению с использованием мидазолама [34, 44]. Дексмететомидин является эффективным и безопасным препаратом для одновременного обезболивания и седации пациентов, не требующих проведения ИВЛ после хирургических операций на брюшной полости [35].

Дексмететомидин может оказывать защитное действие на некоторые когнитивные функции у пожилых людей [143, 309], в том числе за счет обработки слухового сигнала [335].

По данным одних авторов, инфузия дексмететомидина, видимо, не вызывает подавления болевой чувствительности, однако изменяет отношение к боли у пациентов за счет анксиолитического действия, то есть повышает толерантность, но не болевой порог [35, 75]. Выраженность анальгетического эффекта препарата невелика по сравнению с аналогичным эффектом опиатов [268]. По данным других исследователей, препарат оказывает самостоятельное анальгезирующее действие [44]. На небольшом числе случаев (4 пациента) авторы говорят о достаточном седативном и анальгетическом эффекте дексмететомидина при умеренно

травматичных операциях, а также при травматичных вмешательствах, при которых неприемлемо использование региональных блокад. Авторы отмечают, что интраоперационное использование дексмететомидина создает основу для безопиоидного послеоперационного обезболивания в первые 4-5 часов. Эти же авторы назвали метод с использованием дексмететомидина «безопиоидной анестезией/аналгезией и седацией» [13, 462]. Не исключено, что отсутствие или наличие аналгетического эффекта у дексмететомидина зависит от используемой дозы. Теоретически препарат должен обладать аналгетическими свойствами, поскольку дексдор более селективен и в 8 раз более активен по воздействию на центральные альфа2-адренорецепторы, чем клонидин (клофелин).

Системное введение дексмететомидина приводит к снижению внутричерепного давления и повышению церебрального перфузионного давления [530]. Отмечается снижение уровня мозгового кровотока и уменьшение потребления мозгом кислорода на 10-15% за счет ингибции путей N-kB/COX-2 в головном мозге [456].

Влияние дексмететомидина на систему кровообращения характеризуется дозозависимым эффектом: при меньших концентрациях (до 0,8-0,9 мкг/кг/ч) преобладают центральные симпатолитические эффекты – снижение ЧСС и АД [34, 75]. При более высоких скоростях инфузии (свыше 1,00 мкг/кг/ч) возможна вазоконстрикция с увеличением АД, но дальнейшим снижением ЧСС [34, 44]. Это свойство дексмететомидина интересно с точки зрения возможности дозирования препарата, как и пропофола, то есть наличие брадикардии менее 50 уд/мин является сигналом к снижению скорости инфузии.

West et al. провели исследование, в котором сравнивали дексмететомидин и пропофол для седации пациентов в ОИТ с учетом их гемодинамического эффекта [270]. В ходе исследования было выявлено, что применение дексмететомидина вызывало более значительную брадикардию, в отличие от пропофола. В свою очередь пропофол вызывал более выраженную гипотонию, в отличие от дексмететомидина. Кроме того, не было существенной разницы в длительности пребывания в ОИТ, длительности пребывания в больнице или выживаемости

среди пациентов обеих групп. Следовательно, учитывая полученные данные, подбор препаратов для седации пациентов в ОИТ должен быть выполнен с учетом их влияния на гемодинамику.

Yuan Han et al. в исследовании выявили, что нагрузочная доза дексдора в сочетании с пропофолом или севофаном в периоперационном периоде способны влиять на гемодинамику [240]. При этом было выявлено, что введение нагрузочной дозы дексдора в комбинации с пропофолом значительно повышает систолическое, диастолическое и среднее АД на 5-й и особенно на 10-й минуте введения. Тем не менее, при введении дексдора в комбинации с севофлюраном подобного эффекта не наблюдалось. Аналогичная реакция наблюдалась при введении только пропофола или только севофлюрана. Помимо АД исследовалось их влияние на ЧСС. Было установлено, что введение дексдора в сочетании как с пропофолом, так и с севофлюраном, вызывало снижение ЧСС. Причем, степень выраженности снижения ЧСС была пропорциональна времени инфузии препаратов.

Седация пациентов дексметомидином не вызывает угнетения дыхания [13, 34, 35, 44].

Использование дексметомидина с целью седации у пациентов с острым панкреатитом снижает частоту возникновения полиорганной недостаточности [37].

Одновременное применение дексметомидина с анестетиками, седативными, снотворными препаратами и опиатами приводит к усилению их эффекта. Специальные исследования выявили усиление эффекта дексметомидина для [533]:

- изофлурана
 - пропофола;
 - алфентанила;
 - мидазолама.
-

Дексмететомидин, по-видимому, обладает противовоспалительным эффектом более выраженным у седативных септических пациентов [297, 554]. Тем не менее, влияние дексмететомидина на цитокины, хемокины и факторы роста систематически не изучалось.

Minna Kallioinen et al. обнаружили, что дексмететомидин снижает концентрацию IL-18, IL-2R α , SCF, SCGF и VEGF у здоровых добровольцев [569]. Ими также было установлено, что только дексмететомидин значительно снижал концентрацию эотаксина. Эотаксин является мощным эозинофильным хемоаттрактантом, который обеспечивает рекрутирование лейкоцитов при аллергических заболеваниях, таких как астма [528]. Тем не менее, эотаксин также широко экспрессируется в тканях, лишенных эозинофилов, и играет регуляторную роль в модели сепсиса у мышей [229], что предполагает, что эотаксин может иметь ранее неизвестные функции. Ранее эотаксин был идентифицирован как важный фактор, ответственный за связанное со старением, снижение нейрогенеза гиппокампа, а также обучения и памяти [559]. Это открытие может быть важным, учитывая, что дексмететомидин снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции [567].

Более ранние исследования на хирургических пациентах показали, что дексмететомидин снижает послеоперационные уровни провоспалительных цитокинов [175, 306]. Кроме того, дексмететомидин, как было показано, обладает заметными противовоспалительными свойствами [590], также по сравнению с пропофолом [523]. В исследованиях на животных показано, что дексмететомидин ослабляет иммунный ответ и улучшает выживаемость при экспериментальном сепсисе [226, 279, 281]. Эти свойства, скорее всего, обусловлены симпатолитической активностью дексмететомидина, что продемонстрировано Hofer et al. [226] и Xiang et al. [273].

Интересно, что у пациентов с сепсисом применение дексмететомидина было связано с более низким провоспалительным ответом и лучшим исходом по сравнению с пропофолом [554]. Тем не менее, результаты противоречивы, и в недавно опубликованном исследовании Shehabi et al., изучавшем эффекты ранней

седации дексметомидином у критических пациентов, не было различий в 90-дневной смертности между дексметомидином и обычным лечением [286]. Кроме того, в группе дексметомидина было больше побочных эффектов.

В исследованиях на грызунах было показано, что дексметомидин способствует метастазированию при раке молочной железы, легких и толстой кишки [276]. Соответственно, в недавнем ретроспективном клиническом исследовании интраоперационное применение дексметомидина было связано с уменьшением общей выживаемости после операции по поводу рака легких [379]. Этот неблагоприятный эффект может быть связан с прямой стимуляцией раковых клеток дексметомидином или индукцией иммуносупрессии. Аналогичным образом, для подтверждения этих результатов необходимы проспективные клинические исследования.

Riker и соавторы [278] продемонстрировали, что пациенты, получавшие дексметомидин, в отделениях интенсивной терапии реже страдают делирием, чем пациенты, получавшие мидазолам. Djaiani G. и соавторы [277] сообщили, что по сравнению с пропофолом, седация дексметомидином не только снижает частоту, но также вызывает отсроченное начало и сокращенную продолжительность послеоперационного делирия у пожилых пациентов после операции на сердце.

Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию [542], величина которой зависит от типа операции и степени повреждения ткани [356]. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что, в свою очередь, предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису [182]. Кроме того, иммуносупрессия также вызывается летучими анестетиками [400, 401]. Влияние анестетиков на воспалительные цитокиновые профили ранее было определено в основном у хирургических больных или пациентов с критическими заболеваниями, когда иммунологический статус неизбежно был изменен из-за хирургического вмешательства, совместного лечения и / или основного заболевания [357, 367, 531]. Кроме того, поскольку почти все

исследования воздействия анестетиков на иммунологические реакции проводились в клинических условиях, пациенты получали различные комбинации и концентрации других препаратов, таких как опиоиды, которые также влияют на гуморальный и клеточный иммунологические ответы [604]. Учитывая влияние нескольких смешивающихся факторов и широкий методологический разброс между исследованиями, неудивительно, что были получены противоречивые результаты [608].

Интересны данные, полученные американскими исследователями, о связи частоты развития полиорганной недостаточности с глубиной седации, как во время анестезии, так и в послеоперационном периоде. Группа авторов из университета Вандербильта, Теннесси, США, в своем обзоре [170, 252, 256, 260, 313, 365, 398, 419, 472, 535, 550, 576], отметила, что у пациентов отделений интенсивной терапии, в том числе и на длительной ИВЛ, на фоне продолжающейся седации возрастает риск развития полиорганной недостаточности и летальности, по сравнению с пациентами с минимальной седацией. Большое проспективное исследование маркеров и нейрогормонов позволило выяснить, что седативные препараты воздействуют «больше, чем на мозг» и угнетая центральное норадренэргическое звено приводят к развитию нарушения органного кровотока и способствуют развитию полиорганной недостаточности (прежде всего почечной).

Неповрежденная и здоровая иммунная система по умолчанию необходима в борьбе с болезнями и инфекциями. Острый эпизод сепсиса характеризуется обширным выбросом цитокинов и других медиаторов, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа, приводящего к повреждению органов или даже смерти. Теоретически, ослабление этого иммунного ответа может быть полезным на ранних стадиях сепсиса, чтобы избежать повреждения органов и неблагоприятного исхода. Дексмететомидин и пропофол влияют на уровни нескольких воспалительных цитокинов. Цитокины являются хемоаттрактивными веществами, которые в первую очередь регулируют миграцию периферических иммунных клеток [204]. Баланс Th1 / Th2 может указывать на состояние и

готовность иммунной системы реагировать на патогены. Однако не обнаружено значительных изменений в соотношении Th1 / Th2 ни с одним из препаратов. В клинических ситуациях, когда иммунная система уже модифицирована хирургическим вмешательством или основным заболеванием, таким как сепсис или рак, невозможно определить иммунологические эффекты, вызванные исключительно анестезирующим средством.

Таким образом, оценку эффективности, безопасности и полезности аналгоседации, актуально проводить с точки зрения оценки влияния препаратов для аналгоседации на иммунную и стрессовую системы пациентов, с учетом индивидуальных изменений, характерных для того или иного критического состояния и индивидуального ответа пациента.

1.4. Хронофизиологические аспекты проведения седативной терапии

Любые поведенческие акты и проявления биологической активности в той или иной мере отражают в своей структуре характеристики внешних, в том числе периодических воздействий среды. Процесс организации ритмов в процессе эволюции функций является одним из ведущих механизмов приспособления органической природы к неорганической среде [9, 12, 27, 193].

Наибольшее распространение получило деление биоритмов в зависимости от их периода (частоты). Ритмические процессы, происходящие в организме человека, делятся на три основные группы [349]:

- 1) ритмы высокой частоты с периодом до 0,5 часа;
- 2) ритмы средней частоты с периодом 0,5 часа – 6 дней, куда входят ультрарадианный ритм (период 0,5 часа – 20 часов), циркадный (период 20-28 часов), инфрадный (период 28 часов – 6 дней);
- 3) ритмы низкой частоты, включающие циркосептанный (недельный) ритм, цирковижинтанный (двадцатидневный); циркотригигтанный ритм (лунный) с периодом около 30 дней и цирканный (годовой) ритм.

Внимание исследователей, как биологов, так и клиницистов, привлекают в большей мере циркадные (суточные) ритмы, которым подвержены практически все процессы и параметры в организме животных и человека [38]. Выделены направления исследований: суточная периодика функций (хронофизиология); ритм труда, быта, изменение общих социальных условий (хроногигиена); эффективность лечения путем рационализации его во времени (хронотерапия); изменение состояния организма под влиянием нарушения ритмов (хронопатология или хронопатофизиология) [2, 68, 145]. Пациенты в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет рассинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции, связанной с аномальной секрецией мелатонина [369]. Клинические последствия этого аспекта критического состояния - два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия [164, 202, 474].

Нарушенный сон – это не только проявление циркадной дистимии, а и дальнейший беспорядок в периферических часах [133, 384], который создает «порочный круг» для срыва адаптации. Из многих последствий нарушения сна, нарушения в иммунной системе имеют наиболее очевидные последствия для восстановления пациентов в ОРИТ [311].

Циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествуют делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [137, 292]. Многие эффекты расстройств циркадного ритма, возможно, не являются клинически выраженными, но помимо явных симптомов нарушения формулы сна, мы видим различные последствия в развитии когнитивных нарушений. Например, митохондриальное окислительное фосфорилирование напрямую зависит от циркадных ритмов [232, 430], нарушение которых может привести к нарушению клеточной энергетики нейроцитов, в частности. У пациентов с

сепсисом, у которых клеточная биоэнергетика уже нарушена [196], такой гипнотик, как, например, пропофол, подавляет митохондриальное дыхание [532].

На фоне адекватной аналгезии, седативные препараты, обычно вводимые путем непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивают комфорт и позволяют проводить процедуры, являясь бесценным средством во время пребывания в реанимации. Однако они имеют ряд побочных эффектов [374, 516]. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности [510].

В последнее время, например, выявлено, что введение седативных средств у тяжелобольных пациентов ухудшает качество сна и само по себе ведет к развитию делирия, что связывают с нарушениями циркадного ритма [308, 470]. Так, бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений [419]. Такой вывод связан с тем, что бензодиазепины вызывают фазовый сдвиг «циркадных часов», в зависимости от времени суток, в которое их вводят [420], и, таким образом, эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе пациента.

Для оценки функционального состояния организма важны изменения биоритмологических показателей кардиореспираторной системы [140].

Наиболее хорошо изучены циркадные ритмы функционирования практически всех эндокринных желез и эндокринных систем в организме человека и животных [55, 291, 346], от чего зависит ритмическое функционирование всех метаболических и функциональных процессов [38], в том числе и изменение устойчивости организма к гипоксии в разное время суток [38]. При травматических повреждениях головного мозга, наоборот, регистрируется исчезновение циркадианного ритма кортизола [421].

С момента начала исследования биологических ритмов закономерно возник вопрос, генерируются ли эти ритмы самим организмом (гипотеза эндогенных часов) или они являются следствием влияния импульсов, постоянно поступающих

из внешней среды (гипотеза экзогенных часов) [93]. В конце 80-х годов прошлого столетия сформировалось единое мнение, что циркадный ритм является эндогенным [38, 93]. На роль регулятора эндогенного циркадного ритма претендовала гипоталамо-гипофизарная система [63], хотя позже большинство исследователей склонялись к мнению, что своеобразными эндогенными циркадными «часами» в организме является эпифизарная система [55, 134, 127]. Это мнение основывалось на том, что эпифизарная система продуцирует в дневное время суток гормон серотонин (названный гормоном «бодрости»), а в ночное время суток – гормон мелатонин (названный гормоном «сна» или «гормоном ночи», «Дракула-гормоном» или «биохимическим аналогом темноты») [80, 88, 92, 114, 134, 150, 198, 397, 438]. Снижение уровня сывороточного серотонина наблюдается у пациентов с выраженными клиническими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств [144]. Повышение секреции серотонина приводит к развитию, так называемого, серотонинового синдрома (резкое повышение нейромышечного тонуса), в лечении которого эффективно применение пропофола с рокурением [514]. Высокие уровни мелатонина в крови, зарегистрированные с помощью радиоиммунного метода, отмечались в 20:00, 24:00 и в 4:00, а низкие – в 8:00, 12:00 и в 16:00. Пик концентрации мелатонина приходится на 4:00, а самый низкий уровень – в 16:00. Наоборот, уровень серотонина в крови был высоким в 16:00 и в 8:00, низким – в 4:00 и в 20:00. Наибольшая концентрация серотонина приходится на 8:00, наименьшая – на 20:00 [148, 471]. В ночное время синтез мелатонина в эпифизе под влиянием системы АЦ-цАМФ-протеинкиназы возрастает в 30-50 раз [198].

В 1958 году из эпифиза было выделено индольное соединение, названное мелатонином, которое идентифицировано как N-ацетил-5-метокситриптамиин, а позже мелатонин был отнесен к гормонам [150]. Именно этот гормон представляет наибольший интерес для анестезиологии и интенсивной терапии.

Мелатонин является многофункциональным гормоном. Повышение концентрации мелатонина в крови и цереброспинальной жидкости с

наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон, а также незначительно угнетает функцию половых желез, что отражается в задержке пролиферации опухолевых клеток молочной и предстательной желез [80]. Снижение секреции мелатонина в ночное время нарушает структуру сна у пациентов с психосоматической инсомнией [144]. Мелатонин способен связывать свободные радикалы (гидроксил, свободный кислород, пероксинитрит) и стимулировать активность антиоксидантной системы (ферменты супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, глутатион редуктаза, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), ингибировать процессы перекисного окисления липидов (снижается содержание диеновых конъюгатов, кетодиенов и триенов), то есть обладает выраженным антиоксидантным действием [23, 41, 42, 80]. За счет наличия антиоксидантной активности мелатонин обладает кардиопротективными свойствами, что показано как в экспериментах на животных, так и в исследованиях на людях с сердечной патологией [8]. Введение мелатонина предотвращает реперфузионное повреждение почек [364]. Мелатонин обеспечивает защиту клеток мозга, по меньшей мере, двумя способами: разложением пероксида водорода до воды и утилизацией свободных гидроксильных радикалов [80].

Доказанные биологические эффекты мелатонина многообразны. Мелатонин обладает следующими установленными эффектами:

- снотворным [80, 92, 404];
- гипотермическим [80];
- антиоксидантным [6, 41, 42, 123];
- противоопухолевым [153, 405, 548];
- адаптогенным [92, 134];
- противошоковым [23, 24];
- иммуномоделирующим и иммунорегулирующим [80, 153, 298, 427];
- синхронизационным [22, 90, 121, 134, 199];
- кардиопротективным [8].

В проведенных рандомизированных исследованиях доказано, что мелатонин не только способствует более быстрому засыпанию, но и улучшает структуру и качество сна [485]. В недавно опубликованном исследовании [5] показано, что мелатонин (в виде препарата Мелаксен) в дозе 3 мг может быть использован в качестве средства для премедикации, особенно в хирургии «одного дня», так как он обладает достаточным седативным и анксиолитическим эффектом. В выполненном метааналитическом обзоре, включающем 1634 пациента, продемонстрировано, что мелатонин предотвращает развитие делирия у госпитальных пациентов [458]. Также появились первые результаты, указывающие на возможность использования мелатонина в качестве гипнотика у пациентов в периоперационном периоде [315].

Для обсуждаемой проблемы важно то обстоятельство, что мелатонин обладает снотворным эффектом. Из этого вытекают несколько принципиальных вопросов:

1. Если в ночное время в организме секретируется значительное количество эндогенного мелатонина, который вызывает сон, то может ли это обстоятельство усиливать действие седативных препаратов? Известно, что некоторые медикаменты, например, антидепрессанты, способствуют усилению секреции мелатонина [189], а у пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, нарушается синтез мелатонина [130]. Особенно это касается пациентов, находящихся на ИВЛ и получавших плановую седативную терапию [165]. Также использование искусственного света и мониторов, излучающих красный, а не синий свет в ночное время, может ингибировать секрецию мелатонина. Учет циркадианных ритмов при выполнении различных манипуляций в отделениях ОРИТ не нарушает синтеза мелатонина и снижает число делириозных состояний [66]. Синтез мелатонина извращается у больных с сепсисом – происходит увеличение синтеза мелатонина преимущественно в дневное, а не в ночное время. Аномальный синтез мелатонина может приводить к активации воспалительной реакции, что важно для

критических пациентов [369]. Мелатонин удлиняет снотворный эффект барбитала [92].

Кетамин и фенobarбитал снижают уровень секреции мелатонина эпифизом в послеоперационном периоде в течение примерно 24 часов [444].

У ряда хирургических больных, особенно у тех, у кого был нарушен режим смены дня и ночи за счет освещения в палатах, в большей степени развиваются когнитивные дисфункции и симптомы депрессии [352].

2. Доказано, что в ночное время эффект ряда препаратов может изменяться не только в количественном (сильнее - слабее), но и в качественном отношении [4]. Может ли подобное действие относиться к седативным препаратам, используемым в отделениях интенсивной терапии? Может ли это относиться к инфузионным средам, препаратам для нутритивной поддержки, аналгетикам и, в свою очередь, может ли учет биологических ритмов при назначении инфузионной, нутритивной и аналгетической терапии влиять на качество седативной терапии?

3. В настоящее время при проведении ИВЛ у критических пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, безусловно, необходимо проведение седативной терапии. При этом необходим метод объективного контроля над глубиной седации. Таковым методом, на сегодняшний день, является BIS-монитор, который позволяет в режиме on-line оценивать уровень сознания и помогает, при необходимости, создавать «неврологическое окно» для оценки неврологического статуса пациента. Однако, в литературе нет четких указаний на верификацию оптимального уровня глубины седации по данным BIS-мониторинга. Является ли одна и та же глубина уровня седации оптимальной для пациента в дневное и ночное время? Вряд ли это будет правильно, поскольку все функции организма подвержены суточному биоритму. Особенно это обстоятельство относится к деятельности центральной нервной системы с наличием цикла «сон-бодрствование». Следовательно, можно предполагать, что действие используемых в ОРИТ седативных препаратов будет по-разному менять глубину уровня сознания в разное время суток. Подобных

систематизированных исследований в области анестезиологии и интенсивной терапии не проводилось, что и определило основной вектор нашего исследования.

Биотравма легких, ИВЛ, антибактериальная терапия, дисбиоз кишечника и нейровоспаление – звенья в цепи для обязательного учета при формировании стратегии аналгоседации!

Хотя высокий дыхательный объем (Стратегия V_T) использовался в течение многих лет, последние данные свидетельствуют о том, что защитная вентиляционная стратегия (прогнозируемая масса тела $V_T = 6-8$ мл / кг, положительное давление в конце выдоха и спасательные маневры) также могут играть роль в выживаемости пациентов.

Длительная ИВЛ связана с повышенным риском развития повреждения легких, связанного с ИВЛ, ОРДС, пневмонии и нейрогенного отека легких [67, 192].

Острое повреждение легких само по себе приводит к нейропатологическим изменениям независимо от возникновения гипоксемии. Легкие могут связываться с мозгом через вегетативную и симпатическую нервную систему, что приводит к нейровоспалительному процессу, который запускает активацию цитокинов и каскадов комплемента [122, 457, 592], способствуя тем самым развитию отека мозга и апоптотической гибели клеток.

Симпатическая реакция с повышенной экспрессией медиаторов воспаления и активацией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник вызывает повышенную секрецию глюкокортикоидов, что может быть связано с вторичными инфекциями и плохим исходом [344].

Роль вагусных путей в развитии повреждения легких

Здоровый мозг может контролировать избыточную выработку цитокинов через воспалительный рефлекс блуждающего нерва (путем активации афферентного блуждающего нерва через чревной ганглион). Стимуляция блуждающего нерва с помощью никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) регулирует активацию микроглии в мозге, защищает нервные клетки

от окислительного стресса и улучшает функциональное восстановление, способствуя иммуносупрессии. Экспрессия nAChR α 7 на альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках вызывает уменьшение воспаления в легких и, подавляя выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) через липополисахариды (LPS) и ядерный фактор Каппа-энхансер легкой цепи активированных В-клеток (NFK-B) ухудшает защиту хозяина при воспалительных состояниях [220].

Повышение системных медиаторов воспаления, продуцируемых легкими во время ИВЛ ("биотравма") [353], были обнаружены в нескольких доклинических исследованиях и включают TNF-alpha, IL6, IL10, IL1 beta, MCP1 и MIP2, которые имеют доказанную нейровоспалительную роль [373, 424, 579]. Кроме того, ИВЛ непосредственно запускает воспаление мозга, индуцируя церебральную экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF-альфа, IL-1beta и IL-6) и активацию микроглии [141, 431, 501]. Следует отметить, что увеличение некоторых церебральных воспалительных медиаторов (TNF-alpha) доказано выше, когда применяется больший дыхательный объем [373]. Также, иммунная система модуляции играет ключевую роль в ИВЛ-индуцированном нейровоспалении [579]. Следует отметить, что увеличение концентрации цитокинов плазмы и гиппокампа (IL1beta, IL6, TNF alpha) предсказывает степень нарушения памяти [579]. Легочно-мозговой рефлекс блуждающего нерва, индуцированный ИВЛ, также может способствовать активации дофаминовых рецепторов типа 2 (DRD2) в гиппокампе и приводить к апоптозу нейронов [436]. Применение селективного DRD2-блокатора (галоперидола) успешно апробировано на экспериментальных животных и доказано восстановление активности путей выживания клеток в гиппокампе, потенциально снижающих апоптоз нейронов [436]. Защитная (протективная) вентиляция легких, с использованием низкого объема у пациентов, госпитализированных в ОИТ, ассоциируется с лучшим нейрокогнитивным исходом [328].

Таким образом, учет «биотравмы» легких у пациентов, госпитализированных в ОИТ, для предупреждения (или как первой фазы?) ОРДС

и/или вентилятор – ассоциированной пневмонии является актуальным. При этом, кроме протективных технологий ИВЛ, перспективно учитывать влияние препаратов для седации на иммунный статус, нейровоспаление, также как профилактику осложнений биотравмы легких. Одним из направлений, также следует считать применение препаратов с антивагальным эффектом, например, лидокаина.

Процесс отлучения от респиратора представляет собой важный шаг для пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии и требующих искусственной вентиляции легких. Отказ от ИВЛ связан с плохими исходами, а длительное отлучение от ИВЛ - с повышенным риском смерти [33, 228, 322, 495]. Стандартизированные протоколы отлучения от ИВЛ с использованием исследований спонтанного дыхания (SBT), по-видимому, сокращают продолжительность искусственной вентиляции легких и могут помочь врачу тщательно изучить причины неудачи отлучения от респиратора [585].

Важным моментом являются критерии экстубации и перевода на самостоятельное дыхание. Пациентами, имеющими показания для экстубации, являются больные, переведенные на ИВЛ в течение не менее 24 часов с настройками вентилятора, позволяющими инициировать процесс отлучения от ИВЛ: $SpO_2 > 90\%$ или $PaO_2 / FiO_2 \geq 150$ мм рт.ст. с долей вдыхаемого кислорода (FiO_2) $\leq 40\%$ и положительным давлением в конце выдоха (PEEP) ≤ 8 см H_2O . Критерии исключения включают: решение о прекращении жизнеобеспечения, нестабильность гемодинамики при значительных дозах вазопрессоров (дофамин или добутамин > 10 мкг / кг / мин, адреналин или норэпинефрин $> 0,5$ мг / ч), пациенты с глубокой комой или седацией, и экстремальная температура ($< 36^\circ C$ или $> 39^\circ C$). Критериями неадекватности самостоятельного дыхания являются: частота дыхания ≥ 35 вдохов / мин или увеличение $\geq 50\%$, $SpO_2 \leq 90\%$ или $PaO_2 \leq 50$ мм рт. ст. (с $FiO_2 \geq 50\%$), частота сердечных сокращений ≥ 140 ударов / мин, суправентрикулярная или желудочковая аритмия, систолическое артериальное давление > 180 или < 90 мм

рт.ст., изменение сознания и потливость или любые признаки респираторного дистресса [326, 596].

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является еще одной важной проблемой, как причина заболеваемости и смертности у пациентов на ИВЛ, и отвечает за 24 - 47% инфекций, полученных в ОИТ [591]. Несмотря на множество существующих стратегий профилактики ВАП, результаты были разочаровывающими [499]. В настоящее время большое количество исследований сосредоточено на применении пробиотиков для профилактики ВАП [348, 600]. Однако, несмотря на оптимистические результаты, некоторые считают, что растущий интерес к микробиоте породил ряд вопросов для понимания сущности явления. Следовательно, ключевые вопросы требуют ответов: работает ли оно? А если да, то каков механизм? И самое главное, безопасно ли это?

Это работает? За последние годы было опубликовано несколько клинических испытаний и мета-анализ, посвященных пробиотикам и критическим заболеваниям, и прежде всего ВАП [497]. Кокрейновское исследование пробиотической терапии для ВАП показало снижение заболеваемости, хотя данные были низкого качества [498]. Совсем недавно, Shimizu et al. оценивали способность синбиотиков (то есть пребиотиков плюс пробиотиков) уменьшать осложнения при ВАП и модулировать микробиоту кишечника [556]. К сожалению, по-видимому, более низкая частота ВАП не привела к более низкому использованию антибиотиков, различиям в бактериемии, длительности искусственной вентиляции легких, или смертности.

Безусловным является то, что роль кишечника, как мотора любого неотложного состояния уже не оспаривается.

Прошло более 100 лет с тех пор, как Мечников впервые выдвинул гипотезу о том, что большое потребление йогурта бельгийскими крестьянами может как-то объяснять их замечательное здоровье и долголетие [449]. Сегодня пробиотики-это крупный бизнес, объем продаж которого по всему миру превышает 30 миллиардов долларов [449].

Прежде, чем преступить к рассмотрению проблемы регуляции кишечника у пациентов на ИВЛ, необходимо осветить проблему, непосредственно связанную как с ИВЛ, так и с ВАП. Это касается антибиотикотерапии и ее роли в заболеваемости и смертности.

Интересны данные, рекомендующие выбор антибактериальных препаратов при вентилятор-ассоциированной пневмонии, основанные на результатах бакпосевов (Таблица 1.7).

Таблица 1.7

Антибиотики по рейтингу по спектру активности против грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, связанных с пневмонией [326].

Грам-отрицательный антибиотик	Грам-положительный антибиотик
Карбапенемы	Ванкомицин, линезолид, цефтаролин
Цефепим	
Уреидопенициллин монобактам	
Хинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин)	
Цефтриаксон	

Исходя из данных таблицы, наиболее назначаемыми являются цефалоспорины 3 поколения. Хотя их влияние, не только как антибактериальных средств, выходит далеко за рамки и состоит в серьезном влиянии на кишечную микробиоту. Результаты, представленные в таблице характерны, наверное, для большинства ОРИТ. С точки зрения этиопатогенетической де-эскалационной терапии все правильно. Но все – ли так с другими аспектами антибактериальной терапии.

Потенциальный вклад двусторонней связи между кишечником и мозгом для здоровья человека был доказан на связи между ЖКТ и расстройствами настроения и поведения [385, 455]. Новые данные свидетельствуют о том, что Ось «микробиота-кишечник-мозг» играет важную роль в когнитивной дисфункции [541]. Истощение в кишечнике микробного сообщества (дисбактериоз) в результате сочетания многих антибиотиков в течение длительного времени может

ухудшить когнитивные функции [236]. Некоторые антибиотики, такие как миноциклин, обладают противовоспалительным эффектом [552]. Нейровоспаление является ведущим патологическим процессом для развития ПОКД [204, 610]. Микробиота играет важную роль в нормальном развитии мозга [336, 391, 435]. Изменения микробиоты с возрастом может способствовать старению клеток мозга, включая обучение и снижение памяти. Когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста также связана с составом микрофлоры кишечника [496]. Разница в микробиоте была найдена между здоровыми людьми и пациентами с нейродегенеративными заболеваниями, депрессией и аутизмом [347, 571, 582]. Результаты показывают, что системное использование цефалоспоринов, ампициллина, бацитрацина, меропенема, неомицина, и ванкомицина в течение 11 дней для уменьшения хирургической инфекции, вызывает острые изменения в микробиоте кишечника, воспалительные реакции в кишечнике и мозге, а также дисфункцию обучения и памяти [236].

Исследования также предполагают, что даже рутинное системное использование одного антибиотика нарушает микробиоту кишечника, что может привести к воспалительной реакции кишечника и когнитивной дисфункции.

Таким образом, применение антибактериальных препаратов, которое неизбежно на фоне ИВЛ, будет приводить к дисбактериозу кишечника, вздутию кишечника (вплоть до компартмент-синдрома), снижению вентилируемой поверхности легких, раздражению чревного сплетения с патологическими вагальными реакциями, приводящими к патологическому кругу нарушений с повторным поражением легких и уже формированием ВАП и ОРДС (переход от биотравмы) и прогрессированием церебральных нарушений с когнитивной дисфункцией.

Возможными направлениями решения данной проблемы, кроме регуляции функции кишечника, будет являться адекватный выбор режимов антибактериальной терапии; сокращение времени ИВЛ, за счет подборов режимов седации; выбор режимов седации с минимальным иммунодепрессивным эффектом.

Нейровоспаление - это реакция центральной нервной системы на события, которые нарушают гомеостаз тканей и являются общим знаменателем практически при всех критических состояниях [178, 238]. Активация микроглии, главных иммунных эффекторных клеток головного мозга, способствует повреждению нейронов путем высвобождения нейротоксичных продуктов [395]. Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), экспрессируемый на поверхности микроглии, играет важную роль в опосредовании липополисахарид-индуцированной активации микроглии и воспалительной реакции [572]. Доказано, что куркумин и некоторые его аналоги, содержащие α , β -ненасыщенный 1,3-дикетонный фрагмент, способные координировать ионы магния, могут мешать передаче сигналов LPS-опосредованной TLR4-миелоидной дифференцировки белка-2 (MD-2) [251, 446, 487]. Антибиотики Fluoroquinolone (FQ) – фторхинолоны (ФХ), представляют собой соединения, которые содержат кето-карбонильную группу, которая связывает двухвалентные ионы, включая магний. В дополнение к их противомикробной активности, фторхинолоны наделены иммуномодулирующими свойствами, но механизм, лежащий в основе их противовоспалительной активности, еще предстоит определить [540].

Ципрофлоксацин и Левофлоксацин ингибируют LPS-индуцированный провоспалительный ответ в клетках микроглии. В дополнение к их противомикробной деятельности, много FQs прилагают значительное иммуномодулирующее влияние в периферийных иммунных клетках [184].

Хотя механизмы антибактериальной активности ФХ были широко исследованы *in vitro* и *in vivo*, данные о точных молекулярных механизмах, лежащих в основе их иммуномодулирующей активности, по-прежнему отсутствуют. Предыдущие исследования показали, что лечение ФХ приводит к снижению регуляции провоспалительных цитокинов, индуцируемой синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2, а также к повышению экспрессии IL-10 [366]. Однако в настоящее время все еще неясно, какие факторы транскрипции опосредуют эти эффекты. Одним из ключевых факторов, регулирующих различные гены, участвующих в различных процессах воспалительного ответа,

является фактор транскрипции NF-kB, который контролирует конечный иммунный ответ посредством экспрессии мРНК массива воспалительных цитокинов и хемокинов [425].

Таким образом, применение фторхинолонов (ципрофлоксацина или левофлоксацина) может быть перспективным новым вариантом антибактериальной терапии у пациентов с биотравмой легких, имеющих риск развития дисбиоза, ВАП и последующих когнитивных расстройств.

Стресс, критические состояние и ЖКТ

В течение последнего десятилетия понимание метаболических изменений, связанных с критическими заболеваниями, развивалось после достижений, основанных на новых открытиях и клинических данных проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Почти 100 лет назад Дэвид Катбертсон и Фрэнсис Мур описали трехфазную модель метаболического ответа на острое заболевание: ранняя острая фаза, характеризующаяся нестабильностью, устойчивостью к анаболическим стимулам и сниженным метаболизмом, сопровождается катаболической фазой в реанимации и пост-реанимационном периоде и, наконец, восстановление, анаболическая фаза. Многие из принципов, лежащих в основе этой модели, остаются верными [442]. Метаболомика, идентификация и количественная оценка метаболитов в биологической системе, является многообещающим средством для характеристики пациентов по их метаболическому профилю, выявления клинических предикторов риска, стратификации тяжести заболевания, улучшения понимания механизма заболевания и изучения реакции на лечение или вмешательство [231]. Метаболомика в основном фокусируется на конечных продуктах метаболизма, которые можно измерить на уровне органов или чаще в крови. Критическое заболевание представляет собой совокупность синдромов разных причин с отсутствием четко определенной диагностики - это усложняет метаболическую характеристику. Более фундаментально, можно сказать, что даже самые сложные исследования не смогут отличить адаптивные метаболические

реакции на критическое состояние от реакций, которые способствуют постоянному катаболизму.

Клеточный метаболизм во время стресса изменяется, чтобы способствовать доставке энергии и основных метаболических веществ в жизненно важные органы, а не в жир и мышцы, чтобы повысить шансы на выживание. Нейроэндокринный ответ на критическое заболевание характеризуется повышенным глюконеогенезом, гликогенолизом и сопутствующей резистентностью к инсулину, что может способствовать гипергликемии при тяжелых заболеваниях. Критическое состояние резко увеличивает окислительный стресс, приводя к повреждению ДНК в дополнение к окислению липидов и белков. Последующий ответ на повреждение ДНК регулируется дифференциальным фосфорилированием и убиквитинированием. Тяжелая критическая митохондриальная дисфункция, связанная с болезнью, приводит к истощению АТФ, что, как предполагается, способствует дисфункции органов [577].

Дисфункция кишечника возникает в результате острого повреждения желудочно-кишечного тракта в ответ на критическое состояние [341] и часто ассоциируется с нарушением эффективной доставки энтеральных питательных веществ. Дисфункция кишечника у тяжелобольных включает в себя: нарушение моторики кишечника, непереносимость питания, снижение всасывания питательных микроэлементов в тонкой кишке и изменение дефекации, что приводит к запорам или диарее. Расстройство кишечника (нарушение опорожнения желудка, нарушенная сократимость кишечника) часто встречается у пациентов в критическом состоянии и усугубляется синдромом внутрибрюшной гипертензии / компартмента, искусственной вентиляцией под давлением, высокими дозами катехоламинов, внутривенными наркотиками и перегрузкой жидкостью.

Уровни лактата в крови считаются надежным биомаркером измененного использования кислорода, главным образом отражая нарушенную микроциркуляцию с локальным дефицитом кислорода. Тем не менее, есть

несколько других объяснений гиперлактатемии, таких как повышенный аэробный гликолиз, эффекты катехоламинов и снижение клиренса, обычно в результате нарушения функции печени. Измерение концентраций пирувата для определения соотношения лактат / пируват может помочь дифференцировать источник лактата, но надежный анализ пирувата недоступен. И эндогенный, и экзогенный лактат могут быть предпочтительным источником энергии в критических метаболических ситуациях для нескольких органов (мозга, сердца, мышц). После инфузии лактата натрия, происходит улучшение сердечного выброса и оксигенации во время операции на сердце и у пациентов с острой сердечной недостаточностью [25, 350, 351]. Интересно, что вклад лактата в метаболизм мозга может достигать 60% [107, 562].

Проблемы с желудочно-кишечным трактом у больных в критическом состоянии являются общими и связаны с неблагоприятными исходами [1]. Гастро-интестинальный тракт считается критически важным для развития полиорганной недостаточности, связанной с бактериальной транслокацией в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) [288, 289], поэтому раннее энтеральное питание является необходимым. С другой стороны, отдельного внимания заслуживают данные о связи энтерального кормления с развитием пневмонии у пациентов на ИВЛ [386].

В недавнем консенсусе, рабочей группой Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) предложена система классификации и лечения острых желудочно-кишечных повреждений на основе текущих медицинских показаний и экспертного заключения [345].

Непереносимость кормления является маркером дисфункции ЖКТ [451], но из-за отсутствия согласованного подхода эта проблема описывается только исключительно среди исследований [57, 283, 429], но может являться причиной отказа от энтерального пути введения с переходом на парентеральный [138, 289].

Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму рекомендует: “в остром и начальном этапе критической болезни, экзогенное энергоснабжение свыше 20-25 ккал/кг массы тела в день может быть связано с

менее благоприятным исходом, в то время как на этапе восстановления, цель должна заключаться в том, чтобы обеспечить общее энергоснабжение - 25-30 ккал/кг массы тела в день” [323].

После поступления в ОИТ, если у пациента стабильная гемодинамика, и нет противопоказаний, рекомендовано получать зондовое питание в течение 24-48 ч. Питание осуществляется через назогастральный зонд. Рекомендован контроль каждые 4 ч пребывающего в назогастральный зонд остаточного объема пищи. Уровень инфузии зависит от общей суточной потребности. Начальная скорость инфузии в назогастральный зонд - 25 мл/ч, а максимальная целевая скорость инфузии определялась по кормлению. Если пациент достиг требуемого объема питания (без тяжелого вздутия живота, диареи, рвоты, или 4-х остаточных объемов в желудке <200 мл), тогда скорость введения увеличивалась на 25 мл/ч до тех пор, пока не достигала цели - 100 мл/ч. Если остаточный объем в желудке у пациентов был >200 мл, то рекомендована стимуляция перистальтики кишечника и достижение целевой калорийной нагрузки в течение 48-72 ч. [58, 117,302].

Reignier et al. [302] сообщили, что мониторинг остаточного объема желудка (ООЖ), менее 250 мл, не влияет на смертность и частоту пневмоний и инфекций, связанных с ИВЛ. Poulard et al. [368] сообщили те же результаты для частоты осложнений. Что касается критериев измерения ООЖ, то четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) показали, что частота рефлюкса, аспирации и пневмонии не увеличивалась при увеличении среза для ООЖ с 50-150 мл до 250-500 мл [460]. Кроме того, хотя интервал измерения ООЖ часто устанавливался на каждые 4-6 ч, некоторые исследования показали, что не существует фиксированного стандарта и что количество ООЖ следует оценивать на ежедневной основе [194].

Внутрибрюшное давление (ВБД) необходимо измерять как минимум два раза в день, чтобы давление было не более 12 мм. рт. ст.[468].

Раннее кормление можно начинать, как только подтверждена перистальтика. В настоящее время, однако, раннее энтеральное питание в течение 48 ч после поступления в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) может быть начато

безопасно даже без подтверждения этих признаков [115, 429]. Более того, в руководствах предписывается, что решение о начале энтерального питания не должно основываться на подтверждении перистальтики желудочно-кишечного тракта [390].

Энтеральное питание следует начинать как можно скорее, потому что оно само по себе может способствовать кишечной перистальтике. Существуют и другие причины для поддержки раннего энтерального питания. Раннее начало может предотвратить атрофию кишечной мукозы и амортизацию желудочно-кишечной перистальтики. Кроме того, считается, что раннее начало энтерального питания может предотвратить бактериальную транслокацию [433].

Во время введения энтерального питания следует оценивать и предотвращать риск рефлюкса и аспирации, особенно у пациентов с высоким риском. Аспирация является одним из наиболее тяжелых осложнений энтерального питания, особенно у пациентов с седацией и на ИВЛ [460]. Факторы высокого риска аспирации приведены в Таблице 1.8.

Таблица 1.8

Факторы высокого риска аспирации

Неспособность защитить дыхательные пути
Наличие назоентериального доступа (назогастральный зонд)
Механическая вентиляция
Возраст > 70 лет
Сниженный уровень сознания
Плохой уход за полостью рта
Неадекватное отношение медсестры к пациенту
Положение на спине
Неврологический дефицит
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Прерывистый (почасовой) режим кормления

Меры по снижению риска рефлюкса и аспирации

- Высота изголовья кровати (от 30° до 45°). У тяжелобольных пациентов подъем головного конца кровати является мерой без экономической нагрузки для снижения риска аспирации не только при ведении энтерального питания, но и при искусственной вентиляции легких [329, 580].
- Переход к непрерывному кормлению. Показано, что прерывистая инфузия энтерального питания повышает риск аспирационной пневмонии [288]. MacLeod et al. сообщает, что, хотя частота инфицирования не различались между непрерывной и прерывистым кормлением, смертность в ОИТ значительно снизилась при непрерывной инфузии (7,4% против 13,9%) [507].
- Прокинетиические лекарства или антагонисты наркотических препаратов, для повышения перистальтики. Показано, что применение прокинетиических препаратов, таких как метоклопрамид или эритромицин, улучшает опорожнение желудка и кишечную переносимость [118, 219]. Более того, по сравнению с одним только метоклопрамидом, комбинированная терапия метоклопрамидом и эритромицином значительно снизила ООЖ [500]. Однако ни одно из исследований не показало различий в смертности и заболеваемости пневмонией между этими двумя препаратами. С другой стороны, как метоклопрамид, так и эритромицин были связаны с удлинением QT, что предрасполагает к сердечным аритмиям [281, 597]. Кроме того, следует иметь в виду, что метоклопрамид был связан с неблагоприятными осложнениями экстрапирамидных симптомов и запоздалой дискинезии, и что эритромицин может способствовать ненужному использованию антибиотиков; кроме того, введение эритромицина для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта не покрывается страховкой. Поэтому, эти лекарства должны быть отменены, если они не доказывают свою эффективность.

Наркотические анальгетики могут подавлять желудочно-кишечную перистальтику. Введение налоксона через зонд или внутривенно для антагонизации этого неблагоприятного эффекта может снизить частоту пневмонии, ассоциированной с ИВЛ, уменьшить ООЖ и увеличить объем

энтерального питания [437]. По идее, антагонисты наркотических препаратов (налоксон) могут уменьшить риск рефлюкса. Однако эти препараты, как было показано, не улучшают исходы, включая смертность, продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии [385].

Таким образом, становится понятно, что проблема аналгоседации «обрастает» новыми проблемами и нерешенными вопросами, теперь уже связанными с кормлением и усвоением питания. Если вопрос с наркотическими анальгетиками становится понятным – «используйте меньше опиоидов», то вопрос с седацией остается открытым.

С этой точки зрения интересными и перспективными являются данные о центральном влиянии препаратов для седации на стимуляцию аппетита и, соответственно перистальтики.

Сигнальные системы нейропептидов гипоталамуса играют важную роль в контроле потребления пищи и расходе энергии в организме млекопитающих [216]. Эти системы включают в себя две взаимосвязанных популяции нейронов, расположенных в дугообразных ядрах (АРК), одна из них производит стимулирующий аппетит нейропептид Y (NPY), а другая - анорексигенный пептид - α -меланоцит-стимулирующий гормон, продукт Pro-opiomelanocortin (РОМС) [225, 440].

В некоторых исследованиях выявлено, что анестезирующие препараты модулируют аппетит. Пропрофол, мидазолам и фенobarбитал были показаны, как увеличивающие потребление пищи, в то время как введение изофлурана уменьшало чувство голода, по сравнению с пропофолом [489].

Бензодиазепины, к которым принадлежит мидазолам, это препараты, с анксиолитическим и седативным эффектами, которые стимулируют аппетит у человека независимо от анксиолитического эффекта [176]. Они оказывают свое действие через потенцирование активности γ -аминомасляной кислоты типа рецептор ГАМК_BР [338], который, как известно, регулирует пищевое поведение. Действительно, Stratford et al. показали, что повышение уровня ГАМК_BР

индуцирует стимуляцию аппетита [549]. Кроме того, было продемонстрировано, что введение флумазенила, специфического антагониста бензодиазепиновых сайтов на ГАМК_AР, устраняет гиперфагию в ответ на введение мидазолама [224, 328, 367].

Пропофол оказывает седативное действие за счет стимуляции ГАМК_BР [332]. Кроме того, также было показано, что пропофол стимулирует аппетит и чувство голода в послеоперационном восстановительном периоде в организме человека [417]. Можно предположить, что орексигенное действие пропофола может быть связано с ингибированием гипоталамического анорексического пути РОМС.

Тиопентал натрия также оказывает седативное действие через ГАМК_BР [332]. Тиопентал натрия, как известно, вызывает увеличение потребления пищи, но в меньшей степени, чем бензодиазепины [249]. Эти эффекты могут быть связаны со стимуляцией пути NPY.

Таким образом, данные показывают, что препараты, используемые во время анестезии, оказывают изменения в пищевом поведении, и этот эффект связан с модуляцией двух взаимосвязанных популяций нейронов (РОМС и NPY) в гипоталамической дуге. Одной из гипотез, которая могла бы объяснить эти наблюдения, была бы прямая гипоталамическая стимуляция препаратами для анестезии. Таким образом, согласно используемому анестетику, тиопентал натрия вызывает непосредственную стимуляцию NPY (стимуляция аппетита напрямую), пропофол - угнетение цепи РОМС (обратная стимуляция аппетита) или мидазолам – воздействие на обе дуги гипоталамуса (сложная стимуляция).

Исходя из того, что анестезия в хирургическом контексте, не ограничивается использованием одного анестетика, а является мультимодальной, и оказывает сложные и комбинированные эффекты на многие физиологические переменные, и, в том числе, вероятно, на пищевое поведение. Кроме того, хирургический стресс и боль определены как факторы, изменяющие индивидуально чувства голода.

Таким образом, если во время общей анестезии нельзя избежать мультимодальности, то во время послеоперационной реабилитации необходимо учитывать параметры препаратов по их влиянию на стимуляцию (или угнетение) аппетита. С этих позиций, в ранговости препаратов для послеоперационной седации первое место занимает мидазолам, затем пропофол и тиопентал натрия.

Напоследок, хотелось коснуться ранее не отраженной проблемы, на которую все больше внимания обращают исследователи. Это нарушение синтеза триптофана у пациентов с травмой, что является предиктором летального исхода [266]. Никакие предыдущие результаты не связывали этот метаболит с неблагоприятным исходом у пациентов с травмой. Последние сообщения, с точки зрения метаболономики указывают на снижение этого маркера в плазме крови пациентов с нарушением питания в послеоперационном периоде [450]. Катаболизм триптофана напрямую связан с исходом и выживаемостью [284], высокий катаболизм триптофана также был связан со смертностью у пациентов с бактериемией [360]. Уровни хинолиновой кислоты в спинномозговой жидкости, других метаболитов триптофана, имеют сильную связь с низкими шансами на выживание у пациентов с ЧМТ.

Тот факт, что метаболизм триптофана (Рисунок 1.2) повышается у пациентов с травмами, даже после внутривенной инфузии аминокислот, признан давно [452]. Поэтому, всех пациентов с тяжелой травмой необходимо считать угрожаемыми по высокому катаболизму триптофана. Данный факт также можно считать показанием для послеоперационного использования как экзогенного мелатонина, так и серотонина.

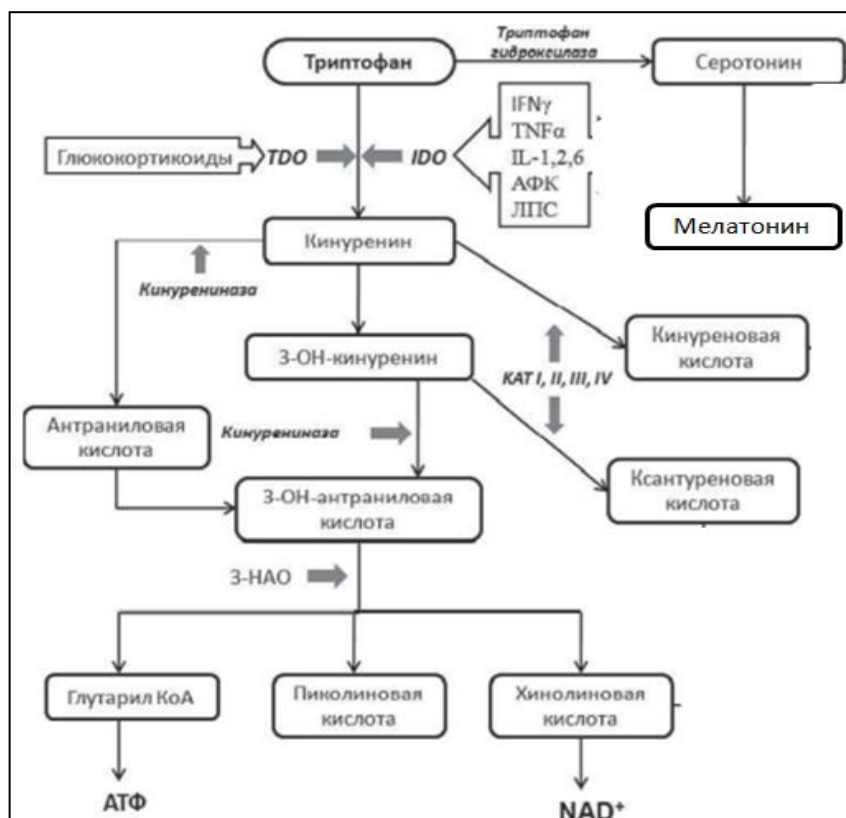


Рисунок 1.2. Активация пути кинуренина

Резюмируя данные проведенного литературного поиска, можно выделить основные факты и проблемы, позволяющие сформулировать цель и задачи исследования.

Критическое заболевание представляет собой совокупность синдромов разных причин с отсутствием четко определенной диагностики - это усложняет метаболическую характеристику. Более фундаментально, можно сказать, что даже самые сложные исследования не смогут отличить адаптивные метаболические реакции на критическое состояние от реакций, которые способствуют постоянному катаболизму.

Учет циркадных ритмов и влияния препаратов для седации на циркадные ритмы пациента является необходимым и актуальным. Любая седативная терапия в реаниматологии это «необходимое зло», а бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений, но эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе

пациента. Используя этот же принцип, можно снизить в разы дозы используемых для седации препаратов у пациентов в ОРИТ.

Ограничение использования опиоидов является современным трендом реаниматологии, но эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния. В результате, термин аналгоседация, на каком-то этапе утратил свое первоначальное значение в виде варианта мультимодальной анестезии. И врачи (к сожалению, и многие исследователи) оценивают либо седацию (на фоне базовой аналгезии), либо только анальгетики (без учета компонентов седации). Решение этой проблемы является актуальным для анестезиологии и реаниматологии. Особенно, если попытаться разглядеть звенья этой проблемы через «призму» циркадных ритмов, осложнений у пациентов на ИВЛ и нейрокогнитивных расстройств, которыми исторически «славится» пребывание пациента в ОРИТ.

Перспективным является применение адъювантов наркотических анальгетиков: парацетамола, кетамина, лидокаина, альфа-2-агонистов, дексаметазона и магния. Использование же парекоксиба, габапентиноидов и бета-блокаторов признано сомнительным.

Использование пропофола как основного препарата для седации в ОРИТ рекомендовано не дольше, чем на 2 дня и в дозе не больше чем 4мг/кг/ч.

Послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что, в свою очередь, предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису. У пациентов отделений интенсивной терапии, в том числе и на длительной ИВЛ, на фоне продолжающейся седации возрастает риск развития полиорганной недостаточности и летальности, по сравнению с пациентами с минимальной седацией. Большое проспективное исследование маркеров и нейрогормонов позволило выяснить, что седативные препараты воздействуют «больше, чем на мозг» и угнетая центральное норадренэргическое звено приводят к развитию нарушений иммунного статуса,

органного кровотока и способствуют развитию полиорганной недостаточности (прежде всего почечной).

Наиболее перспективным препаратом для обезболивания, как возможная замена наркотическим анагетикам является лидокаин, благодаря выявленным обезболивающим, антивагальным, противовоспалительным, противоопухолевым, антимикробным и иммуномодулирующим свойствам. Применение лидокаина имеет ряд ограничений. Инфузию лидокаина следует дозировать на общую массу тела и уменьшать через 24 часа, чтобы избежать передозировки и токсичности. Для поддержания постоянной концентрации в плазме рекомендуется следующая доза: внутривенное введение болюса 1,0-1,5 мг / кг лидокаина с последующей непрерывной инфузией 50 мкг / кг / мин (3,0 мг / кг) для первый час, 25 мкг / кг / мин (1,5 мг / кг) в течение второго часа, 12 мкг / кг / мин (0,7 мг / кг) в течение следующих 22 ч и, наконец, 10 мкг / кг / мин (0,6 мг / кг) от 24 до 48 ч.

Пропофол, мидазолам и дексмететомидин являются наиболее широко применяемыми седативными средствами в клинической практике. При сравнении дексмететомидина, пропофола и мидазолама, только пропофол не влиял на когнитивную функцию на фоне введения, тогда как мидазолам ухудшает ее в наибольшей степени. Дексмететомидин снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции, однако связан с прямой стимуляцией раковых клеток или индукцией иммуносупрессии.

Пропофол может оказывать провоспалительное действие на иммунную систему, главным образом, за счет увеличения активации лимфоцитов и, следовательно, адаптивного иммунитета. Тем не менее, пропофол также, по-видимому, оказывает небольшое подавляющее действие на врожденный иммунитет, уменьшая уровни некоторых провоспалительных хемокинов. Пропофол вызывает противоопухолевые эффекты и способствует поддержанию противоопухолевого иммунитета путем положительного воздействия на активацию и дифференцировку Т - лимфоцитов хелперов.

Кетамин, тиопентал и галотан, но не пропофол, уменьшают количество циркулирующих НК-клеток и снижают цитотоксичность НК-клеток.

Дексмететомидин, по-видимому, обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом, а пропофол - частично провоспалительным, но также слегка противовоспалительным действием на иммунную систему.

Бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКТГ, а также влияя на выработку ряда цитокинов.

Дельта-опиоидные пептиды, защищают от гипоксического повреждения головного мозга. Морфин значительно увеличивает раннюю выживаемость после состояния острой гипоксии.

Наиболее удачным сочетанием можно признать применение дексмететомидина в комбинации с опиоидными анальгетиками.

Учет «биотравмы» легких у пациентов, госпитализированных в ОИТ, для предупреждения (или как первой фазы?) ОРДС и/или вентилятор – ассоциированной пневмонии является актуальным. При этом, кроме протективных технологий ИВЛ, перспективно учитывать влияние препаратов для седации на иммунный статус, нейровоспаление, а также как профилактику осложнений биотравмы легких. Одним из направлений, также следует считать применение препаратов с антивагальным эффектом, например, лидокаина. Процесс отлучения от респиратора представляет собой важный шаг для пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии и требующих искусственной вентиляции легких. Отказ от ИВЛ связан с плохими исходами, а длительное отлучение от ИВЛ - с повышенным риском смерти.

Системное использование цефалоспоринов, ампициллина, бацитрацина, меропенема, неомицина, и ванкомицина вызывает острые изменения в микробиоте кишечника, воспалительные реакции в кишечнике и мозге, а также дисфункцию обучения и памяти. Однако, применение антибактериальных препаратов неизбежно на фоне ИВЛ и будет приводить к дисбактериозу кишечника, вздутию кишечника (вплоть до компартмент-синдрома), снижению вентилируемой поверхности легких, раздражению чревного сплетения с патологическими вагальными реакциями, приводящими к патологическому кругу нарушений с повторным поражением легких и уже формированием ВАП и ОРДС

(переход от биотравмы) и прогрессированием церебральных нарушений с когнитивной дисфункцией.

Возможными направлениями решения данной проблемы, кроме регуляции функции кишечника, будет являться адекватный выбор режимов антибактериальной терапии; сокращение времени ИВЛ, за счет подборов режимов седации; выбор режимов седации с минимальным иммунодепрессивным эффектом. Применение фторхинолонов (ципрофлоксацина или левофлоксацина) может быть перспективным новым вариантом антибактериальной терапии у пациентов с биотравмой легких, имеющих риск развития дисбиоза, ВАП и последующих когнитивных расстройств.

Отдельного внимания заслуживают данные о связи энтерального кормления с развитием пневмонии у пациентов на ИВЛ, что может являться причиной отказа от энтерального пути введения с переходом на парентеральный. Аспирация является одним из наиболее тяжелых осложнений энтерального питания, особенно у пациентов с седацией и на ИВЛ. Однако энтеральное питание следует начинать как можно скорее, потому что оно само по себе может способствовать кишечной перистальтике. Существуют и другие причины для поддержки раннего энтерального питания. Раннее начало может предотвратить атрофию кишечной мукозы и амортизацию желудочно-кишечной перистальтики. Кроме того, считается, что раннее начало энтерального питания может предотвратить бактериальную транслокацию. С точки зрения проводимого исследования, интересны полученные сведения о том, что пропофол, мидазолам и фенobarбитал показаны, как увеличивающие потребление пищи, в то время как введение изофлурана уменьшало чувство голода, по сравнению с пропофолом.

Таким образом, если во время общей анестезии нельзя избежать мультимодальности, то во время послеоперационной реабилитации необходимо учитывать параметры препаратов по их влиянию на стимуляцию (или угнетение) аппетита. С этих позиций, в ранговости препаратов для послеоперационной седации первое место занимает мидазолам, затем пропофол и тиопентал натрия.

Таким образом, как видно из проведенного литературного обзора, проблема аналгоседации в ОРИТ у пациентов с травматической болезнью является

нерешенной, что обуславливает актуальность разработки стратегии аналгоседации для анестезиологии и реаниматологии, и является целью исследования.

Нерешенными задачами, вытекающими из проведенного обзора, позволяющими реализовать поставленную цель являются следующие:

- уточнение особенностей витального и иммуногормонального статуса пациентов с травмой, обуславливающих исходные нарушения, необходимые для построения стратегии (исходная точка);
- определение групп пациентов, нуждающихся в применении наркотических анальгетиков и групп, нуждающихся в применении альтернативных вариантов обезболивания в виде местных анестетиков или адъювантов;
- разработка принципа выбора седативных препаратов в ОИТ, исходя из их влияния на витальный и иммуногормональный статус;
- разработка принципа сочетания анальгетических и седативных агентов с учетом их суммационного действия на витальный и иммуногормональный статус;
- разработка стратегии коррекции дозы применяемых препаратов для седации в ОИТ, в зависимости от показателей церебральной оксиметрии и BIS-индекса;
- выявление дополнительных показаний и противопоказаний для применения экзогенного мелатонина и серотонина;
- разработка стратегии аналгоседации, учитывающей исходную биотравму легких и позволяющей уменьшить риск развития ОРДС и вентилятор-ассоциированной пневмонии, за счет снижения длительности ИВЛ, выбора адекватного режима антибактериальной терапии, уменьшения центрального угнетения дыхания и снижения влияния на вагусные реакции, применения четких руководящих принципов по применению режимов питания в виде раннего энтерального или парентерального питания (конечная точка);
- снижение летальности, длительности ИВЛ и длительности пребывания ОРИТ у пациентов с травмой. Решение этой задачи является довольно сложной, потому что, как видно из результатов литературного поиска, данные проведенных РКИ не показывают достоверного снижения этих показателей при применении различных новых технологий.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Клиническая часть исследования согласно дизайну включала 4 этапа (Таблица 2.1). 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 (Таблица 2.2.).

Таблица 2. 1

Дизайн исследования

Организация основного исследования	Ретро и проспективное многоцентровое открытое исследование
1	2
Гипотеза, которая проверяется	Применение препаратов для аналгоседации базируется на исходном клинико-иммунологическом статусе пациентов с 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	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. 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. 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. IV.2. Проспективная разработка и внедрение стратегии

Продолжение таблицы 2. 1

1	2
	седативной терапии в ОИТ (как компонента аналгоседации) у пациентов с политравмой на основе оценки кислородного баланса. Оценка эффективности стратегии.
Критерии включения пациентов в исследование	Пациенты с политравмой
Критерии исключения из исследования	Критерии исключения пациентов из исследования: 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).

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. Чаще всего, продленную ИВЛ проводили у пострадавших с тяжелой травмой живота, таза, конечностей - в 70,34% случаев.

Таблица 2.2

Характеристика клинического материала

	Количество больных	возраст	APACHE II	Пол		Гиповолемический шок		Вид травмы			Методы
				ж	м	2 ст	3 ст	Торакальная травма и повреждения конечностей	Абдоминальная травма и повреждения конечностей	Множественные повреждения конечностей	
I Этап Группа сравнения	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	316	37,4±4,0	28,5±3,3	75	241	238	78	46	128	144	+ инвазивный и неинвазивный методы определения кислородного баланса
IV.2 Этап	58	42 ±5,6	28 ±2,3	19	39	38	20	21	14	21	Интегральный анализ ЭЭГ $k_{fc1} (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$
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%)	

На первом этапе исследования ретроспективно были оценены клинико-статистические особенности пациентов с политравмой. Пациенты данной группы (n=111) сформировали группу сравнения (2007-2013 гг., отделение анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (зав. отд. Осканова М.Ю.), 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 (Таблица 2.3). Полученные данные послужили основой для выявления основных направлений при разработке стратегии программной седации у пациентов, с позиции обозначения конечных точек исследования в виде задач по снижению летальности, осложнений и длительности проводимой ИВЛ.

Таблица 2.3

Сводные показатели группы сравнения (2007-2013)

Препарат, используемый для седации	Число больных (N = 111)	Доза препаратов, мкг/кг/ч	APACHE II	Пол	
				ж	м
Тиопентал натрия	41	604,3±24,3	26,3±2,3	11	30
Пропофол	30	2004,3±18,8	25,5±3,1	9	21
Мидазолам	28	84,3±7,2	23,1±2,5	9	19
Дексметомидин	12	1,10±0,20	22,5±3,3	4	8

На II этапе были ретроспективно оценены реакции висцеральных систем организма на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. В данную группу вошли 78 пациентов, у которых проводилось ПХО осколочных ранений после минно-взрывной травмы, касательных пулевых ранений, репозиции лицевого скелета. Характеристика больных представлена в Таблице 2.4.

Таблица 2.4

Характеристика больных второго этапа исследования

Количество пациентов		78
Возраст, лет (M±m)		52,2±3,5
Пол (%)	мужской	62,4
	женский	37,6

Второй этап работы включал в себя данные клинической части исследования, которое осуществлялось в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии Клинической Рудничной больницы (2009-2015 гг., зав.отд. Колесников А.Н.). [64,65].

Сбор анамнеза и жалоб пациентов, включал в себя оценку по шкалам SOFA, GCS, учитывая необходимость оценки неврологического дефицита использовалась унифицированная для взрослых и детей модифицированная шкала Рэнкин (MRS – The Modified Rankin Scale), для диагностики степени когнитивных нарушений - шкала «Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental Score Examination)».

Интерпретация результатов MMSE: результат теста получается путем суммы (сложения) результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. За относительную норму принимали оценку по MMSE более 26 баллов. Оценка 21-25 баллов – принимали за умеренные когнитивные нарушения, а менее 20 – за тяжелые когнитивные нарушения.

Модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) позволяет объективизировать динамику неврологических симптомов и функциональных нарушений. Уникальность данной шкалы состоит в возможности использования ее как у взрослых, так и у детей, а также в возможности оценивать неврологические дефициты не только после инсульта, а и после любой церебральной недостаточности.

Для описания основных функциональных систем использовали шкалу SOFA, как наиболее адаптированную к возможностям клинических лабораторий тех учреждений, где проводилось исследование.

Шкала комы Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) –использовалась в исследовании не только в составе оценки SOFA, а и как основная для нейрохирургической группы пациентов.

Забор крови для иммунологических анализов, характеризующих работу стресс-системы (кортизол, кортикотропный рилизинг фактор, β -эндорфин) проводился в утренние часы (6.00-7.00), согласно циркадного ритма.

Изучение показателей иммунной системы и цитокинового баланса является актуальным. Для более углубленной оценки, полученных результатов использовали два показателя: 1) оценка показателя в % (на 100 клеток) и, более индивидуализированный; 2) г/л (на объективный лейкоцитоз пациента).

Объем исследования иммунной системы включал в себя:

- состояние клеточного иммунитета оценивали определением популяционного и субпопуляционного содержания Т-клеток (CD3, CD4, CD8), NK-клеток (CD16) с помощью соответствующей тест-системы МКА (моноклональные антитела) производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург;

- состояние В-системы иммунитета – выявлением количественного содержания В-клеток (CD22) с использованием МКА, определением количества суммарных иммуноглобулинов классов М, G (по Mancinietal), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови;

- учитывая плейотропность влияния цитокинов, их активность учитывали как для оценки работы иммунной системы, так и для оценки активности стресс-системы. Определение концентрации интерлейкинов в сыворотке крови выполнено на тест – системах ELISA – IL-4, IL-6, TNFa, IL-1 β , IL-2 (производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), методом твердофазного ИФА;

- о состоянии фагоцитоза судили по фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный показатель или процент фагоцитоза); проценту фагоцитирующих

клеток, по интенсивности фагоцитоза (фагоцитарный индекс или фагоцитарное число); показателю завершенного фагоцитоза (среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом и по способности переваривать нейтрофилы); соотношению числа погибших микробных клеток к живым в мазке. Названные показатели определяли методом Е.А. Коста, М.И. Стенка с использованием *Stafilococcus aureus*, штамм 209. Активность нейтрофилов исследовали в тесте восстановления нитросинего тетразолия свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест) по методу В.С. Нагоева, М.Г. Шубича;

- исследование уровня С-реактивного белка (С-реактивный протеин, СРБ, CRP). Использовали тест системы BioSystems S.A. Costa Brava, 30.08030 Barcelona (Spain) для ИФА диагностики;

Изучение показателей, характеризующих работу стресс-системы включало в себя:

- уровень кортизола, который исследовали иммуноферментным методом (набор реактивов фирмы «АлкорБио», Россия, Санкт-Петербург), в лаборатории кафедры микробиологии ДонНМУ им. М. Горького. Уровень кортизола отражал реакцию периферического (надпочечникового) уровня стресс-активирующего звена стресс-системы;

- уровень кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ, кортикотропный гормон (КРГ) или кортиколиберин), который отражал активность центрального (гипоталамического) уровня активности стресс-активирующего звена стресс-системы. Исследование методами МКА и ИФА проводили в соответствии со стандартным протоколом анализа, который прилагается к набору реагентов (набор IBL ACTH ELISA);

- уровень гистамина для определения симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующей системы (парасимпатическое звено). Исследование проводилось биохимическим методом в лаборатории ДДЦ ДОКТМО, прибор для определения – Spectrofluorometer, JASCO, FP-770, Япония;

- уровень β -эндорфина – как показатель активности антиноцицептивной системы, а именно ее опиоидного звена [180], исследование проводили методами МКА и ИФА в соответствии со стандартным протоколом анализа, который идет в наборе реагентов. Определение уровней β -эндорфина проводили методом ИФА коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc.

- серотонин – как медиатор нисходящих тормозных пучков и антиноцицептивной системы, отражающий баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Исследование проводилось биохимическим методом в лаборатории ДДЦ ДОКТМО, прибор для определения – Spectrofluorometer, JASCO, FP-770, Япония;

Исследования, оценивающие степень нейродегенерации и нейрорепарации (нейроспецифические белки):

Белок S-100 (глиальный). Количественное определение опухолевого маркера белка S-100B (S-100A1B + S-100BB) в образцах сыворотки иммуноферментным методом проводится для оценивания степени нейродегенерации. Данный метод – Fujirebio S100 EIA, основывается на применении двух различных видов моноклональных антител: биотинилированных анти-S-100B, моноклональных антител S-23 и моноклональных анти-S-100B антител MAб S-53, конъюгированных с пероксидазой, специфически распознающих разные эпитопы молекулы S-100B.

- Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF), как фактор нейрорегенерации. Использовался набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit, предназначенный для количественного определения человеческого цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 8-2000 пг/мл. Аналитическая чувствительность: 8 пг/мл.

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке используя программу STATISTICA 6.0.

Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия согласия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса). Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, sd – стандартное отклонение. Также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения.

Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных независимых выборок). Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок. В случае зависимых совокупностей использовали W -критерий Уилкоксона.

Для оценки различия между группами был применен метод расчета кратности отклонения от нормы.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная частота в процентах ($P \%$) с ошибкой репрезентативности (m), также рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) относительной величины.

Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовались критерий χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса), разница 95% ДИ, а также ϕ^* -критерий Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Угловое преобразование Фишера позволяет оценить значимость различий между долями двух выборок, в которых зарегистрирован изучаемый эффект (признак).

При оценке эффективности применения модифицированного метода анестезии 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.

На III этапе исследования про- и ретроспективно оценивались 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. [10, 89, 111, 133].

Всего обследовано 116 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет ($34,4 \pm 2,1$ год), из них мужчин – 83, женщин – 33.

Обследовались больные в послеоперационном периоде с сочетанной травмой (сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей) или с множественными травмами конечностей. Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 84 больных (72,4%), минно-взрывную травму в результате террористических актов – 32 пациента (27,6%). Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, колебалась в пределах от 25 до 32 баллов, в среднем составляя $26,4 \pm 2,3$ балла. В зависимости от вида травмы, пациенты имели следующее разделение: травма грудной клетки с повреждением конечностей - 22 пациента (19,0%), травма брюшной полости с повреждением конечностей 33 пациента (28,4%) и множественные повреждения конечностей 61 (52,6%). Седативная терапия у пациентов проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 5 суток. Распределение больных в группах в зависимости от локализации травмы приведены в Таблице 2.5.

Таблица 2.5

Распределение пациентов в зависимости от локализации травмы

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

С целью определения референтных значений серотонина и мелатонина в сыворотке, дополнительно были обследованы 18 добровольцев (10 женщин и 8 мужчин) в возрасте 24-50 лет.

Пациенты, находящиеся в отделении реанимации в послеоперационном периоде (116 пациентов) были распределены, 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.

Разделение (рандомизация) проводилось слепым методом по виду препарата, используемого для проведения седативной терапии в группах.

Как у здоровых лиц, так и у больных в 12.00 и в 24.00 ч. в венозной крови определялась концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуорометрическим методом при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония).

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

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

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

На IV.1 этапе исследования, проведенного 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 в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и нейрохирургического отделения интенсивной терапии (НХОИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) с апреля по декабрь 2019 года.

После получения информированного согласия на участие в исследовании от родственников пострадавших, пациенты были включены в исследование. В исследовании принимали участие 58 пациентов с диагнозами: травмы, захватывающие несколько областей тела (T00-T07 по МКБ-10) – 23 пациента ОИТ (18 мужчин, 5 женщины), составившие I группу исследования; травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза (S30-S39 по МКБ-10) – 14 пациентов ОИТ (8 мужчин и 6 женщин), включенные во II группу исследования, травма лицевого скелета, внутренних органов и опорно – двигательной системы – 21 больной НХОИТ (13 мужчин и 8 женщин), отнесенные к III группе исследования (Таблица 2.6).

Таблица 2.6

Характеристика исследуемых пациентов перед началом седации

Параметры	ГИ			Всего
	I	II	III	
Количество; (n)	23	14	21	58
Мужчины; (n)	18	8	13	39
Женщины; (n)	5	6	8	19
Возраст; Me ($\pm 95\%$ ДИ)	48 (20-57)	43 (32-49)	39 (28-67)	42 (22-61)
АРАСНЕ II	28 (26-29)	28 (25-29)	26 (25-27)	28 (25-29)
ШКГ			13 (12-14)	
Интегральный анализ ЭЭГ $k_{fc1} (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$	6,1 (5,2-14,9)	4,4 (3,6- 6,0)	6,8 (4,9-19)	5,9 (4,5-15)

Примечания: ^{1 2 3 КГ} - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в подгруппах 1-й, 2-й и 3-й, КГ по критерию Крускало-Уолиса.

Распределение исследуемых пациентов в подгруппах по типу седации представлено в Таблице 2.7.

В 1-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата тиопентал натрия в дозе $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч, входили 5 (35,7 (13,7-61,6)% *) пациентов I группы, 4 (28,6 98,8-54,0)%*) больных II группы и 5 (35,7 (13,7-61,6)% *) пациентов III группы.

Во 2-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата пропофол в дозе $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч, входили 5 (35,7 (13,7-61,6)%*) пациентов I группы, 3 (21,4 (4,7-45,8)%*) больных II группы и 6 (42,9 (19,1-68,6)%*) пациентов III группы.

В 3-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата мидазолам в дозе $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч, входили 7 (46,7 (22,9-71,3)%*) пациентов I группы, 3 (20 (4,4-43,2)%*) больных II группы и 5 (33,3 (12,6-58,3)%*) пациентов III группы.

В 4-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата дексмететомидин в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч, входили 6 (60 (29,7-86,6)% *)

пациентов I группы, 4 (26,7 (8,2-51)% *) больных II группы и 5 (33,3 (12,6-58,3)%*) пациентов III группы.

Таблица 2.7

Распределение исследуемых пациентов в подгруппах по типу седации

№ под-группы	Средство для седации	Группы больных				%* седированных больных в подгруппе
		I	II	III	Итого	
1	инфузия тиопентал натрия	5	4	5	14	24,1 (14,1-35,9)
2	инфузия пропофола	5	3	6	14	24,1 (14,1-35,9)
3	инфузия мидазолама	7	3	5	15	25,9 (15,5-37,8)
4	инфузия дексмететомидина	6	4	5	15	25,9 (15,5-37,8)
	Итого	23	14	21	58	116/ 100%

Примечания: * - Определение доверительного интервала, угловое преобразование Фишера. Доля значений D (%), интервальная оценка: $25\% \leq D \leq 75\%$ на уровне значимости $p=0,05$ [84].

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. Регистрация биосигналов производилась с частотой квантования 256 Гц. Чувствительность ЭЭГ каналов 10 мкВ/мм. Фоновая запись ЭЭГ производилась длительностью 300 секунд. Использовали фотостимуляционные пробы на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 26 Гц. Сохраняли исходные записи биосигналов в цифровом формате, без применения программных средств фильтрации, в файл с расширением EDF (European Data Format). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW. Предобработка биосигналов включает в себя процесс программной фильтрации. Применяются сетевые фильтры ЭЭГ каналов с

центральной частотой фильтрации 50 Гц. Также для предобработки ЭЭГ каналов использованы фильтры низких частот, с пороговым значением фильтра в 35 Гц и фильтры высоких частот, со значением 0,1 Гц.

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 [113].

Мониторинг глубины анестезии в нашем исследовании осуществляли с помощью мониторов BIS-XP фирмы «Aspect Medical System» (США) [21]. Система мониторингования включает BIS датчик (одноразовый лобный электрод), кабель пациента, цифровой преобразователь сигнала (модуль), BIS процессор и монитор. BIS алгоритм, основанный на статистической обработке, рассчитывает вклад каждого из этих показателей, определяет их достоверную корреляцию с клиническими признаками седации, и формирует единый универсальный числовой BIS индекс.

BIS индекс — это число от 0 до 100, которое позволяет судить о степени сознания пациента:

- значение BIS-индекса, равное 100, означает, что пациент в полном сознании (бодрствование);
- значение BIS-индекса, равное 0, означает полное отсутствие активности мозга;
- при общей анестезии значение BIS-индекса должно находиться в интервале от 40 до 60 (средний наркоз, низкая вероятность нахождения в сознании);

- для седации рекомендуется уровень от 60 до 70 (низкая вероятность воспоминаний); по некоторым данным, для адекватной седации уровень BIS может превышать даже 70, но при этом повышается вероятность сохранения сознания и воспоминаний о проводимых манипуляциях.

Проводили ультразвуковое доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany), определяли систолическую скорость кровотока, индекс пульсации, систоло-диастолическое соотношение [103,142].

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.

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 [84]. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4 [84] и 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-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна [54, 84]. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции [84].

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 [84,156]. Статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ($p < 0,05$).

На IV.2 этапе исследования проспективно обследовано 318 пациентов в возрасте от 22 до 48 лет (средний возраст – $37,4 \pm 4,0$ года), из них 77 женщин и 241 мужчина. Обследовались пациенты с сочетанной травмой (сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей) или с множественными травмами конечностей.

Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 259 пациентов (73,3%), минно-взрывную травму в результате террористических актов – 59 пациентов (26,7%). Тяжесть состояния пациентов, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, колебалась в пределах от 22 до 30 баллов и в среднем составила $26,4 \pm 2,5$ балла.

Распределение пациентов в группах в зависимости от характера повреждения приведены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8

Распределение пациентов в группах в зависимости от характера
повреждения

№ группы	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Характер повреждения	Грудная клетка + огнестрельные ранения или открытые и закрытые переломы конечностей	Брюшная полость + огнестрельные ранения или открытые и закрытые переломы конечностей	Множественные повреждения конечностей (открытые и закрытые переломы, огнестрельные ранения)
Количество больных	46 (14,5%)	128 (40,3%)	144 (45,2%)

Система доказательств, отображенных в данной диссертации, относится к DIII, а именно – степень рекомендаций – D (обоснованные как минимум исследованиями III уровня); уровень доказательств – III (рандомизированные исследования с текущим контролем).

Дизайн проведенного исследования: проспективное рандомизированное контролируемое исследование [16,32].

Критерии исключения пациентов из исследования:

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).

Количество пациентов, которым проводилась медикаментозная седативная терапия ежедневно на протяжении пяти суток, и тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II отражены в Таблице 2.9.

Таблица 2.9

Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II в зависимости от
длительности пребывания в ОРИТ

Группы пациентов	Сутки				
	1	2	3	4	5
Группа 1* (n=46) APACHE	46 27,2±2,1	46 26,3±2,0	42 25,0±3,1	40 24,4±2,3	38 20,5±3,1
Группа 2** (n=128) APACHE	128 28,5±3,3	128 27,6±2,5	109 24,3±2,1	102 23,4±2,0	91 21,2±2,4
Группа 3*** (n=144) APACHE	144 25,5±3,1	144 26,3±2,3	121 24,2±3,0	107 23,3±3,1	107 21,3±2,1
n=318	318	318	272	249	236

группа 1* – ранения грудной клетки + ранения конечностей;

2 группа** – ранения брюшной полости + ранения конечностей;

3 группа ***– множественные ранения конечностей.

Как видно из данных, представленных в Таблице 2.8, количество пациентов, получавших седативную терапию, уменьшалось с первых по пятые сутки, но было достаточным для проведения статистического анализа и получения определенных выводов. Уменьшение числа пациентов во всех группах связано с двумя причинами - отмена седативной терапии в связи с прекращением в необходимости проведения ИВЛ или смерть пациента.

При поступлении в клинику у пациентов регистрировался гиповолемический шок различной степени тяжести. Основным критерием наличия шока той или иной степени тяжести служил классический критерий - расчетный шоковый индекс - ШИ [40, 74, 66]. По наличию шока различной степени группы распределялись следующим образом:

1 группа:

- шок 2 степени – 33 пациента (71,7%);
- шок 3 степени – 13 пациентов (28,3%);

2 группа:

- шок 2 степени – 102 пациента (79,8%);
- шок 3 степени – 26 пациентов (20,2%);

3 группа:

- шок 2 степени – 103 пациента (71,8%);
- шок 3 степени – 31 пациент (28,2%).

Наличие гиповолемического шока определяло тяжесть состояния пациентов и являлось показанием для проведения интенсивной терапии с включением в комплекс искусственной вентиляции легких в связи с наличием острой дыхательной недостаточности: одышка свыше 35 в мин, снижение насыщения кислородом гемоглобина артериализованной крови (SpO_2) ниже 85% и лабораторных признаков тканевой гипоксии – концентрация лактата в образцах венозной крови выше 2,5 ммоль/л [85, 257, 462].

При поступлении в клинику все пациенты после обследования (общий анализ крови, по возможности – рентгенологическое и УЗИ-обследование), параллельно с проведением противошоковой терапии, были оперированы под общей анестезией с интубацией трахеи. По необходимости проводилась торакотомия, лапаротомия или их сочетание, стабилизация переломов конечностей различными методами.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась интенсивная терапия: анальгезия, антибиотикотерапия, инфузионно-трансфузионная терапия, респираторная поддержка, нутритивная поддержка, при необходимости – гемодинамическая (инфузия дофамина) или вазоактивная поддержка (инфузия мезатона или норадреналина).

Анальгезия осуществлялась при помощи инфузии раствора фентанила через шприцевой дозатор. В первые трое-четверо суток скорость инфузии фентанила составляла $0,040 \pm 0,005$ мкг/кг/ч, в последующие сутки $0,030 \pm 0,003$ мкг/кг/ч. Искусственная вентиляция легких у пациентов, получавших седативную терапию, проводилась в режиме ВІРАР (вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях – Biphasic Positive Airway Pressure) при помощи

вентилятора SAVINA (фирма Draeger). Используемый режим ИВЛ ряд авторов считает наиболее адекватным для пациентов с сочетанной или множественной скелетной травмой [31, 67, 79]. Подбор РЕЕР, FiO₂ осуществлялся индивидуально у каждого пациента, ориентируясь на показатели кислородного обмена – SpO₂, напряжение кислорода в образцах артериальной и венозной крови.

Инфузионно-трансфузионная терапия проводилась через центральный венозный катетер и включала коллоиды (полиглюкин, растворы желатиноля, растворы гидроксиэтилкрахмала), кристаллоидные растворы, в том числе многокомпонентные сбалансированные изоосмолярные. У 46 пациентов (14%) для стабилизации гемодинамических показателей использовали гиперосмолярный 7,5% раствор хлорида натрия [127], у 41 пациента (13%) использовали гиперонкотический-гиперосмолярный раствор [85, 130]. При проведении ИТТ ориентировались на показатели АД, ЦВД, диуреза, в ряде случаев – эхокардиографического исследования – фракция сердечного выброса. Целевыми значениями считали цифры: САД в пределах 100-120 мм рт.ст., ЦВД - 5-7 см вод.ст., фракция сердечного выброса – не менее 55%, диуреза – не менее 30 мл/ч.

При восстановлении функции кишечника (оценивалось по критериям: аускультативно, УЗИ-исследование, обзорная рентгенография брюшной полости, измерение внутрибрюшного давления (ВБД)) введение жидкости проводили преимущественно через назогастральный зонд. По группам восстановление функции кишечника и проведение регидратации через назогастральный зонд на протяжении пяти суток исследования выглядело следующим образом (Таблица 2.10):

Таблица 2.10

Проведение регидратации через назогастральный зонд в 1-5 сутки

Группа/ число больных	Сутки				
	1	2	3	4	5
1	0	10 (21,7%)	19(41,3%)	31(68%)	32(70%)
2	0	10(7,8%)	18 (14,3%)	36 (28,6%)	56(44,4%)
3	24 (16,8%)	41(28,4%)	81(56,3%)	88 (61%)	115(77%)

У пациентов 1-й и 3-й групп назогастральное введение жидкостей к пятым суткам проведения седативной терапии и ИВЛ осуществлялось почти у 2/3 в связи с отсутствием повреждений органов брюшной полости и перитонеальных проявлений, тогда как у пациентов 2-й группы – менее половины случаев, в связи с наличием повреждений органов брюшной полости, что замедляло полноценное восстановление функциональной активности кишечника и ограничивало возможности энтерального назначения жидкостей.

Трансфузию эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы в первые сутки проводили 52 пациентам (16,5%), во 2-е сутки – 14 пациентам (4,7%) при наличии острой кровопотери, снижения уровня гемоглобина ниже 70г/л согласно Приказа МЗ РФ №363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». Целевыми показателями эффективности трансфузионной терапии считали следующие значения:

- Концентрация гемоглобина ≥ 90 г/л;
- АЧТВ в пределах 30-40;
- НМО $\leq 1,5$.

2.2. Методология исследования и анализа клинического материала

Методология исследования и анализа клинического материала заключалась в следующем.

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 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 , Bio Systems S.A. Costa Brava, 30. 08030 Barcelona (Spain). Биохимическим методом уровень серотонина, гистамина. Исследование уровней кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ) методами МКА и ИФА (набор IBL ACTH 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.

III. 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 дексмететомидин. 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 (European Data Format). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW. 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.II. 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 – $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч; Мидазолам – $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч; Пропофол – $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч; Дексмететомидин – $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч. С целью оценки функционального состояния центральной нервной системы один раз в сутки с 8:00 до 10:00 часов создавалось «неврологическое окно» путем отключения инфузии гипнотика или введения антагониста – Анексата в случае седации пациентов мидазоламом. Все указанные дозы препаратов соответствовали рекомендованным Федеральным руководством для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система, 2009) и приведены в работах других исследователей.

Вклад нутритивной поддержки оценивался с двух позиций в плане хронофизиологии:

- первая - проведение нутритивной поддержки только в дневное время суток, что физиологически является обоснованным [133,138];
- вторая – использование серотонина адипината (Динатон) для стимуляции функции кишечника в утренние часы [57, 58].

На втором этапе исследований пациенты разделялись на подгруппы в зависимости от того, какой дополнительный метод интенсивной терапии изучался в сравнительном аспекте для получения результата о его влиянии на биоритмологические аспекты седативной терапии. При этом рандомизация подгрупп осуществлялась «методом слепых конвертов» [16].

2.3. Дозы препаратов, использованных для проведения седативной терапии

Инфузия препаратов проводилась при помощи шприцевого дозатора Perfusor compact (Германия). Расчет дозировок был выполнен для достижения уровня 5 глубины седации по шкале Ramsay на протяжении пяти суток:

- Тиопентал натрий – $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч;
- Мидазолам – $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч;
- Пропофол – $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч;
- Дексмедетомидин – $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч.

С целью оценки функционального состояния центральной нервной системы один раз в сутки с 8:00 до 10:00 часов создавалось «неврологическое окно» путем отключения инфузии гипнотика или введения антагониста – Анексата в случае седации пациентов мидазоламом.

Все указанные дозы препаратов соответствовали рекомендованным Федеральным руководством для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система, 2009 [143]) и приведены в работах других исследователей [62,105].

2.4. Методы оценки кислородного баланса

Поскольку настоящая работа выполнялась в одном отделении, параллельно с кандидатской диссертацией Р.А. Кортюевой (диссертация защищена в 2012 году в Диссертационном совете при Ростовском Государственном медицинском университете), использовались некоторые совместные методики исследования, описания которых частично взяты из диссертационной работы Р.А. Кортюевой [2012] и ее автореферата [2012]. В работе Р.А. Кортюевой приведены сравнительные результаты инвазивного и неинвазивного методов определения кислородного баланса и были получены сравнимые результаты, что позволило в нашем исследовании за основу взять неинвазивный метод для динамического определения кислородного баланса на протяжении суточного мониторинга.

Мы также провели сравнительный анализ инвазивного и неинвазивного методов определения кислородного баланса, что описано ниже в разделе 3.

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 [33, 83, 147]. Электроды оксиметра накладывались на мышцу дорзальной поверхности ладони или на икроножную мышцу [3, 388].

О степени утилизации кислорода тканью головного мозга (Коэффициент утилизации кислорода) [86], судили по разнице между степенью насыщения гемоглобина кислородом артериализованной и венозной крови, определяемые пульсоксиметром и церебральным/ соматическим оксиметром, согласно следующей формулы:

$$KYO_2 (\%) = SpO_2 - ScvO_2, \quad (1)$$

где:

KYO_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.

Коэффициент утилизации кислорода – это часть кислорода, поглощаемая тканями из капиллярного русла [122, 60].

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 [71,72].

Преимущество определения коэффициента утилизации кислорода тканями с помощью данной методики заключается в следующем:

1. Неинвазивность;
2. Возможность непрерывной оценки параметра в режиме реального времени.

Производные параметры кислородного обмена (доставка и потребление кислорода) определялись при использовании импедансного реографа Niccomо™ («Ollivermedical») и рассчитывались по известным формулам [7, 86, 589]:

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

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

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

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 [122, 25,141]:

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

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).

2.5. Оценка глубины седативного эффекта препаратов

Глубину седации пациентов, находящихся в отделение реанимации и интенсивной терапии, оценивали с использованием шкалы Ramsay [246]. В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов по седации пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [126] глубину и качество седации рекомендовано оценивать шкалам RASS и SAS. Однако, данные рекомендации опубликованы в 2016 году, тогда как набор клинического материала нами начат с 2011 года. В связи с этим, мы в то время сочли возможным использовать для оценки седации, в качестве субъективного

метода седации, шкалу Ramsay. Из объективных методов оценки глубины и качества седации мы использовали методику BIS-анализа при помощи BIS-монитора «Vista»-Covidien (США). Данный метод предлагается для использования и в рекомендациях ФАР, так как степень доказательства его использования составляет +2В [126].

2.6. Определение концентрации мелатонина в образцах плазмы крови

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 клинко-биохимической лаборатории клинической больницы ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ под руководством заведующей лабораторией, кандидата медицинских наук, доцента А.Б. Плиевой.

2.7. Анализ суточных биологических ритмов

Методология оценки биологических циркадианных ритмов была предложена в середине 70-х годов прошлого столетия Ф. Хальбергом [349] и реализована советскими учеными Н.Л. Асланяном и Р.А. Багдасаряном [9, 12, 193]. Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер-методу оценки биологических ритмов [9,12].

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 [12].

2.8. Статистические методы обработки результатов исследования

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. 4 и 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-Уоллиса 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.

РАЗДЕЛ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-статистические и клинико-иммунологические особенности пациентов с травмой в пред- и послеоперационном периоде, как предпосылки для выбора стратегии анальгоседации

При оценке данных пациентов группы сравнения (2007-2013 гг.), представленных в Таблице 3.1, были выявлены особенности, характеризующие тяжесть пациентов с политравмой, развившиеся осложнения в виде ОРДС и ВАП, а также длительность проведения ИВЛ и летальность в группах.

Таблица 3.1

Сводные показатели группы сравнения (2007-2013)

Препарат для седации	N = 111	Доза препаратов, мкг/кг/ч	АРАС НЕ II	Пол		Койк о-дни	Осложнения		ИВЛ- часы	Леталь- ность
				ж	м		ОРДС	ВАП		
Тиопентал натрия	41	604,3±24,3	26,3± 2,3	11	30	14,2± 2,0	3/7,5± 4,2 (0,0-15,7)	22/55,0± 7,9 (39,6-70,4)	253,44± 22,1	9/22,5±6,6 95% ДИ=9,6-35,4
Пропофол	30	2004,3±18,8	25,5± 3,1	9	21	10,2± 1,3	2,5±2,5 (0,0-7,3)	10/25,0± 6,8 (11,6-38,4)	208,99± 10,3	6/20,0±7,3 95% ДИ=5,7-34,3
Мидазолам	28	84,3±7,2	23,1± 2,5	9	19	11,8± 1,8	7/23,3±7,7 (8,2-38,5)	25/83,3± 6,8 (70,0-96,7)	288,43± 26,4	6/20,0±7,3 95% ДИ=5,7-34,3
Дексмедетомидин	12	1,10±0,20	22,5± 3,3	4	8	9,9± 0,9	3/15,0±8,0 (0,0-30,6)	3/15,0± 8,0 (0,0-30,6)	173,64± 11,3	3/20,0±8,9 95% ДИ=2,5-37,5

Полученные данные послужили основой для выявления основных направлений при разработке стратегии седации у пациентов, с позиции обозначения конечных точек исследования в виде задач по снижению летальности, осложнений и длительности проводимой ИВЛ.

Главной дидактической и тактической ошибкой постоянно присутствующей в ОРИТ, является назначение терапии (в том числе и

аналгоседации), как-бы «с чистого листа». Часто не учитывается тот факт, что пациент в ОРИТ поступает, как правило, включая и группы нашего исследования, из операционной. У пациента присутствуют исходные нарушения, характерные для травматического шока той или иной степени, которые уже корригировались в операционной. И самое главное, у пациента уже есть воздействие препаратов для общей анестезии. Таким образом, новизной нашего исследования является учет исходных данных пациента для создания модифицированной (персонифицированной) модели аналгоседации. Выявление исходных нарушений является актуальным.

В проведенном исследовании уточнялась реакция висцеральных систем организма на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. В данную группу вошли 78 пациентов, у которых проводилось ПХО осколочных ранений после минно-взрывной травмы, касательных пулевых ранений. Проведенная оценка клинико-лабораторного исходного статуса пациентов показала:

1. У пациентов с травмами основными были нарушения коагуляции, особенно в сочетании с умеренными (компенсированными) нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, функции печени и почек, что в сумме давало высокий балл (9-10 баллов) по SOFA у $25,6 \pm 4,4\%$ пациентов.

При этом, нарушения в дыхательной системе требовали рассмотрения со стороны развития биотравмы легкого.

2. Со стороны Т-системы иммунитета отмечалось: тенденция к увеличению процентного содержания Т-лимфоцитов, без увеличения абсолютного количества; снижение процентного содержания Т-хелперов, с тенденцией к повышению абсолютного количества у пациентов с травмой; снижение процентного содержания Т-супрессоров, со снижением абсолютного содержания; что характеризуется тенденцией к снижению иммунорегуляторного индекса.

3. Со стороны В-системы иммунитета отмечалось: недостаточность В-звена иммунной системы со снижением абсолютного содержания В-лимфоцитов, нормальным показателем «острой реакции» в виде IgM, снижение IgG разной степени выраженности.

4. Со стороны моноцитарно-макрофагальной системы: до 25% пациентов отвечали снижению % фагоцитоза, до 15% - снижение фагоцитарного числа, завершенность фагоцитоза не страдала у $98,8 \pm 1,2\%$, NST-тест (%) показал снижение данного показателя у 48% - как снижение проявлений «оксидантного стресса» и неадекватной (или заторможенной) реакции на повышение уровней ФНО и IL4.

5. Ответ системы цитокинов заключался в нормальном уровне IL1 (с возможным увеличением у 25% пациентов), нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением у 20% пациентов), достоверным превышением средних значений IL2 (что способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина), повышением CD25 с активацией Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО (у 50% пациентов) с возможным повышением (у 20% пациентов), превышением показателя средних значений IL4.

6. Реакция стресс-активирующей части стресс-системы у пациентов с травмой характеризовалась: нормальным уровнем кортизола (надпочечниковый уровень), нормальным уровнем КТРФ (гипоталамический уровень), повышенным уровнем гистамина (парасимпатическая ирритация), нормальным уровнем IL1, нормальным уровнем IL 6, повышением уровня IL2, снижением уровня ФНО.

7. Ответ стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с травмой характеризовался: недостоверно повышенным уровнем серотонина, умеренным снижением уровня β -эндорфина с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции (превалированием стресс-активирующих механизмов), превышением показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

8. Выявленное превышение уровня белка S-100, в среднем у 70% пострадавших, является предиктором нейродегенерации и последующих нейрокогнитивных нарушений у пациентов без травмы ЦНС.

Пациентам проводилась стандартная ТВВА, которая включала в себя: тиопентал натрия 1% (0,5 мг/кг/ч) или пропофол 1% (1,5-2,5 мг/кг/ч) в сочетании с фентанилом (5-7 мкг/кг/ч). Препараты вводились инфузоматом, при необходимости скорость введения изменялась. Основной целью, являлись показатели BIS 40-45. ИВЛ проводилась в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, pCO_2 38-42, FiO_2 40%).

Интересным оказался факт того, что гемодинамическая нестабильность имела место у $22,6 \pm 7,5\%$ пациентов (Таблица 3.2), при этом, выявлена возможно новая (хотя патофизиологически обоснованная) связь данных изменений с интраоперационными колебаниями BIS у $22,7 \pm 7,5\%$ пациентов. Таким образом, было выявлено, что у пациентов с травмой возможен достаточно высокий процент эпизодов гемодинамической нестабильности, и, связанной с ними, эпизодами неадекватности глубины анестезии (по данным BIS).

Таблица 3.2

Кратность превышения нормы уровня САД, абс. / $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,7 – 0,8		10/32,3 $\pm$ 3,3 (100 – 110)	–
Норма		19/61,3 $\pm$ 7,5 (115 – 135)	
1,2 – 1,5		2/6,5 $\pm$ 2,1 (137 – 145)	

Однако сама по себе операция и анестезия не являются целью лечения. Основной целью является восстановление нормальных показателей витального статуса для того, чтобы пациент восстановился с минимальными когнитивными и физическими расстройствами.

При оценке всех осложнений послеоперационного периода, их можно было отнести к двум большим, часто взаимосвязанным, группам:

1) по длительности пребывания на ИВЛ в послеоперационном периоде, длительности пробуждения, длительности пребывания в реанимации после операции;

2) по исходными нарушениями в предоперационном и интраоперационном периодах, приводящим к развитию гнойно-септических осложнений, когнитивных расстройств.

При нормальном интраоперационном периоде средняя длительность пребывания в ОРИТ составляет не более суток, а на ИВЛ не более 1 часа.

Степень неврологического дефицита по шкале Рэнкин и по шкале ком Газго представлены в Таблице 3.3 и 3.4.

Таблица 3.3

Степень неврологического дефицита по шкале Рэнкин (MRS) в баллах,
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	66/84,6 – 4,1 (76,6 – 92,6)	24/77,4±7,5 (62,7 – 92,1)	$\chi^2=0,8$ df=1 p=0,37
2	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	7/22,6 – 7,5 (7,9 – 37,3)	

Таблица 3.4

Степень неврологического дефицита по шкале ком Глазго (GCS) в баллах,
абс./ P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
13 – 14	66/84,6±4,1 (76,6 – 92,6)	18/58,1±8,9 (40,7 – 75,4)	$\chi^2=7,4$ df=1 p=0,006
11 – 12	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	13/41,9±8,9 (24,6 – 59,3)	

Одним из самых интересных и социально значимых параметров, изучаемых в данном исследовании, являлась когнитивная дисфункция (Таблица 3.5). Так, у пациентов в послеоперационном периоде выявляется когнитивная дисфункция легкой степени ($MMSE \leq 26$ баллов) у $12,9 \pm 6,0\%$.

Таблица 3.5

Степень когнитивного дефицита по шкале MMSE,

абс./ P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
Отставание/нарушение умственного развития	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	11,7 (0,0 – 23,7)

Таким образом, травматический и операционный стресс могут быть предикторами для развития когнитивных нарушений различной степени тяжести у 13% пациентов.

Оценивая факторы нейродегенерации в виде белка S100, было выявлено (Таблица 3.6), что после операции, средние показатели белка S100 составляли: 0,155(0,002) Me=0,102 (0,081-0,137), что достоверно ниже, относительно предоперационных данных 0,194 Me=0,121. При оценке распределения показателей внутри группы было выявлено, что в пределах нормы показатель находился у 44,5±5,1% пациентов.

Таблица 3.6

Кратность превышения нормы уровня нейроспецифических белков (S-100),

абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=24)	ОИТ(n=26)	До → ОИТ
Норма	7/29,2±9,3 (11,0 – 47,4)	12/46,2±9,8 (27,0 – 65,3)	$\chi^2=0,89$ df=1 p=0,345
1 – 2	17/70,8±9,3 (52,6 – 89,0)	14/53,8±9,8 (34,7 – 73,0)	

При оценке нейрорегенеративного потенциала было выявлено (Таблица 3.7), что значение CNTF составляло 7,34(2,51) Me=4,58 (3,58-5,93) у пациентов с травмой. При оценке группового распределения, было выявлено, что в пределах нормы уровень CNTF находился у 98,9±1,1% (без отличия от предоперационных данных).

Таблица 3.7

Кратность превышения нормы уровня нейроспецифических белков (CNTF),
абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=24)	ОИТ(n=26)	До → ОИТ
Норма	24/96,2 $\pm$ 3,7 (88,9 – 100,0)	26/96,4 $\pm$ 3,4 (89,7 – 100,0)	0,3 (0,0 – 9,6)
1 – 3	0/3,8 $\pm$ 3,7 (0,0 – 11,1)	0/3,6 $\pm$ 3,4 (0,0 – 10,3)	

Таким образом, в послеоперационном периоде выявлено снижение нейродегенеративных процессов.

Прогнозируемой особенностью послеоперационного периода, было значительное повышение балльной оценки по шкале SOFA (Таблица 3.8). Средний балл составлял 12,0 (1,61) Me=11,0 (11,0-13,0) (увеличение на 7 баллов по сравнению с предоперационными данными).

Таблица 3.8

Полиорганность поражения по SOFA в баллах, абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=29)	До → ОИТ
0– 6	22/28,2 $\pm$ 5,1 (18,2 – 38,2)	3/10,3 $\pm$ 5,7 (0,0 – 21,4)	$\chi^2=25,8$ df=4 p<0,001
7– 8	36/46,2 $\pm$ 5,6 (35,1 – 57,2)	14/48,3 $\pm$ 9,3 (30,1 – 66,5)	
9– 10	20/25,6 $\pm$ 4,9 (16,0 – 35,3)	4/13,8 $\pm$ 6,4 (1,2 – 26,3)	
11– 12	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	4/13,8 $\pm$ 6,4 (1,2 – 26,3)	
13 и более	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	4/13,8 $\pm$ 6,4 (1,2 – 26,3)	

В показателях работы сердечно-сосудистой системы (Таблица 3.9), нарушения до 2 баллов были выявлены у 12,9 $\pm$ 6,0%.

Таблица 3.9

Пораженность сердечно-сосудистой системы по SOFA в баллах,

абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	74/94,9 $\pm$ 2,5 (90,0 – 99,8)	27/87,1 $\pm$ 6,0 (75,3 – 98,9)	$\chi^2=0,99$ df=1 p=0,32
2	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	4/12,9 $\pm$ 6,0 (1,1 – 24,7)	

В показателях работы системы коагуляции (Таблица 3.10) выявлено увеличение процента недостаточности до 3 баллов у $16,1 \pm 6,6\%$ (больше на 5% по сравнению с предоперационными данными), отмечено снижение процента пациентов без нарушений в системе коагуляции (1 балл) – $16,1 \pm 6,6\%$ у взрослых (меньше на 15%).

Таблица 3.10

Показатель коагуляции по SOFA в баллах, абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	26/33,3 $\pm$ 5,3 (22,9 – 43,8)	5/16,1 $\pm$ 6,6 (3,2 – 29,1)	$\chi^2=3,43$ df=2 p=0,28
2	44/56,4 $\pm$ 5,6 (45,4 – 67,4)	21/67,7 $\pm$ 8,4 (51,3 $\pm$ 84,2)	
3	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	5/16,1 $\pm$ 6,6 (3,2 – 29,1)	

Также выявлены послеоперационные нарушения в работе печени (Таблица 3.11) с проявлениями дисфункции до 2 баллов у $19,4 \pm 7,1\%$ пациентов.

Таблица 3.11

Пораженность печени по SOFA в баллах, абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	78/98,8 $\pm$ 1,2 (96,3 – 100,0)	25/80,6 $\pm$ 7,1 (66,7 – 94,6)	18,1 (4,0 – 32,2)
2	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	6/19,4 $\pm$ 7,1 (5,4 – 33,3)	

Сходная картина выявлена с показателями почечной системы (Таблица 3.12), когда дисфункция до 2 баллов выявлялась у $25,8 \pm 7,9\%$ пострадавших.

Таблица 3.12

Пораженность почек по SOFA в баллах, абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	78/98,8 $\pm$ 1,2 (96,3 – 100,0)	23/74,2 $\pm$ 7,9 (58,8 – 89,6)	24,6 (9,0 – 40,1)
2	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	8/25,8 $\pm$ 7,9 (10,4 – 41,2)	

Показатели оксигенации представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13

Показатели оксигенации по SOFA в баллах,
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
1	78/98,8±1,2 (96,3 – 100,0)	31/97,0±2,9 (91,2 – 100,0)	1,8 (0,0 – 8,0)

При оценке распределения внутри групп, выявлено, что увеличение среднего балла SOFA связано с уменьшением процента пациентов с оценкой 0-6 баллов до $9,7 \pm 5,3\%$ (меньше на 20% по сравнению с предоперационными данными) и 9-10 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$ (меньше на 13%); и равномерным увеличением (в среднем на 15%) процента пациентов с оценкой 16 баллов – $6,5 \pm 4,4\%$; 13-14 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$; 11-12 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$. Основную массу же пациентов, как в пред-, так и послеоперационном периоде составляли пациенты с оценкой 7-8 баллов – $45,2 \pm 8,9\%$ ($46,2 \pm 5,6\%$ перед операцией).

Таким образом, можно констатировать, что до 30% пациентов с травмами, в послеоперационном периоде имели признаки полиорганной недостаточности, что и обусловило проведение у них интенсивной терапии, и, прежде всего, продленной ИВЛ и аналгоседации.

Послеоперационные нарушения иммунного статуса

Средние показатели Т-общих лимфоцитов (CD3,%) в послеоперационном периоде (Таблица 3.14) не отличались от предоперационных показателей и группы контроля, и составляли $59,39(12,4)$ Ме=64 (52,0-66,0).

Таблица 3.14

Кратность превышения нормы средних значений Т-общих лимфоцитов (CD3),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,5	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	$\chi^2=0,159$ df=2 p=0,92
Норма	70/89,7±3,4 (83,0 – 96,5)	27/87,1±6,0 (75,3 – 98,9)	
1,1 – 1,5	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	

При оценке распределения внутри групп видно, что норма выявлялась у $87,1 \pm 6,0\%$ пациентов, снижение до 0,3-0,5 норм выявлялось у $6,5 \pm 4,4\%$, повышение до 1,1-1,5 норм - у $6,5 \pm 4,4\%$.

При оценке абсолютно среднего значения Т-общих лейкоцитов (г/л) (Таблица 3.15) показатели также достоверно не отличались от предоперационных данных и показателей нормы, и составляли $0,92(0,4)$ $Me=0,87$ ($0,63-1,25$) у взрослых. При этом, при оценке внутригруппового распределения выявлено, что у взрослых, основная масса показателей находилась в пределах нормы – $97,0 \pm 2,9\%$.

Таблица 3.15

Кратность превышения нормы средних значений Т-общих лимфоцитов

(CD3, г/л), абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
Норма	$78/98,8 \pm 1,2$ (96,3 – 100,0)	$31/97,0 \pm 2,9$ (91,2 – 100,0)	–

Средние данные Т-хелперов (CD4,%) у пациентов в послеоперационном периоде (Таблица 3.16) имели тенденцию к увеличению, хотя и были достоверно ниже нормы, и составляли $27,71(6,34)$ $Me=29$ ($22,0-32,0$), что больше на 3% чем до операции и меньше на 12% чем норма. Оценка распределения внутри групп показала сходную картину, так в пределах нормы показатель находился у $58,1 \pm 8,9\%$, умеренное снижение до 0,6-0,8 норм выявлено у $38,7 \pm 8,7\%$.

Таблица 3.16

Кратность превышения нормы средних значений Т-хелперов (CD4,%),

абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,5	$4/5,1 \pm 2,5$ (0,2 – 10,0)	$1/3,2 \pm 3,2$ (0,0 – 9,4)	$\chi^2=0,277$ $df=2$ $p=0,87$
0,6 – 0,8	$32/41,0 \pm 5,6$ (30,1 – 51,9)	$12/38,7 \pm 8,7$ (21,6 – 55,9)	
Норма	$42/53,8 \pm 5,6$ (42,8 – 64,9)	$18/58,1 \pm 8,9$ (40,7 – 75,4)	

Оценка среднего значения абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) в послеоперационном периоде (Таблица 3.17) показала отсутствие достоверной

динамики по сравнению с предоперационными данными и достоверно низкие, по сравнению с нормой, показатели, средние показатели составляли 0,36 (0,17) Ме=0,37 (0,27-0,43). При оценке группового распределения, выявлено, что в пределах нормы находилось 58,1±8,9% показателей (на 25% больше чем до операции), выраженное снижение показателей до 0,1-0,4 норм выявлено у 16,1±6,6% пациентов, снижение до 0,5-0,8 норм - у 25,8±7,9%. Обращало на себя внимание уменьшение на 25% количества пациентов, имевших превышение до 2,0-7,5 норм (отсутствие в послеоперационном периоде).

Таблица 3.17

Кратность превышения нормы средних значений Т-хелперов (CD4,г/л),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,4	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	$\chi^2=10,9$ df=4 p=0,027
0,5 – 0,8	19/24,4±4,9 (14,8 – 33,9)	8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	
Норма	27/34,6±5,4 (24,1 – 45,2)	18/58,1±8,9 (40,7 – 75,4)	
2,0 – 3,0	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	
5,0 – 7,5	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

Таким образом, отмечена тенденция к иммуносупрессии (ограничении стрессовой реакции) у 25% пациентов.

Среднее содержание Т-супрессоров (CD8,%) в послеоперационном периоде (Таблица 3.18) было недостоверно ниже показателей нормы и не отличалось от предоперационных данных. Средние показатели составляли 31,06(6,97) Ме=32,0 (25,0-37,0). При оценке внутригруппового распределения выявлено, что в послеоперационном периоде в пределах нормы показатель находился у 80,6±7,1% пациентов. Снижение до 0,6-0,8 норм выявлено у 16,1±6,6%.

Таблица 3.18

Кратность превышения нормы средних значений Т-супрессоров (CD8,%),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,5	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	$\chi^2=6,0$ df=2 p=0,049
0,6 – 0,8	4/5,1±2,5 (0,2 – 10)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	
Норма	62/79,5±4,6 (70,5 – 88,4)	25/80,6±7,1 (66,7 – 94,6)	

Средние показатели абсолютного содержания Т-супрессоров (г/л) (Таблица 3.19) были ниже, чем показатели нормы и достоверно ниже, по сравнению с предоперационными показателями. Средние данные составляли 0,33(0,11) Ме=0,32 (0,25-0,36) (меньше на 0,28 г/л чем норма и на 0,7 г/л меньше чем до операции).

Таблица 3.19

Кратность превышения нормы средних значений Т-супрессоров (CD8, г/л),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,6 – 0,7	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	$\chi^2=3,48$ df=2 p=0,17
Норма	62/79,5±4,6 (70,5 – 88,4)	27/87,1±6,0 (75,3 – 98,9)	
2,0 – 3,0	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

При оценке распределения, было выявлено, что в пределах нормы показатель находился у 87,1±6,0% пациентов, только у 12,9±6,0% выявлено снижение до 0,6-0,7 норм. Отмечено снижение на 10% количества пациентов с превышением до 2,0-3,0 норм. Таким образом, при оценке изменений абсолютного количества Т-супрессоров выявлены особенности у контингента пациентов с травмой, заключающиеся в снижении иммуносупрессии (стресс-активации) у 10% пациентов.

Средние значения ИИ (Таблица 3.20) составляли 0,95(0,78) Ме=0,75 (0,55-1,03), что меньше на 0,1 чем до операции, и меньше на 0,85 чем показатели

нормы. При оценке распределения внутри групп в пределах нормы показатель ИИ находился у $51,6 \pm 9,0$ % (без динамики), снижение до 0,5-0,6 норм выявлено у $25,8 \pm 7,8$ % (без динамики).

Таблица 3.20

Кратность превышения нормы средних значений иммунорегуляторного индекса (ИИ, Тх/Тс), абс./Р±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,2 – 0,4	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	$\chi^2=0,13$ df=3 p=0,99
0,5 – 0,6	22/28,2±5,1 (18,2 – 38,2)	8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	
Норма	40/51,3±5,7 (40,2 – 62,4)	16/51,6±9,0 (34,0 – 69,2)	
1,2 – 1,3	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	
1,4 – 1,6	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	

Таким образом, характерным для послеоперационного периода является снижение иммунорегуляторного индекса у 40% пациентов, вероятно, как проявление вторичной иммуносупрессии вследствие выраженного стресс-лимитирующего воздействия (или превышения стресс-активирующего звена до дисрегуляции).

Характерно изменение среднего процентного содержания натуральных киллеров (НК, NK, CD16,%) (Таблица 3.21, 3.22) в сторону увеличения, что составляло $7,23(4,34)$ Ме=7,0 (3,0-11,0), это больше на 2,5% чем до операции, но меньше на 5% чем норма.

Таблица 3.21

Кратность превышения нормы средних значений Т-киллеров (НК, CD16,%), абс./Р±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0 – 0,2	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	$\chi^2=1,88$ df=2 p=0,39
0,3 – 0,6	27/34,6±5,4 (24,1 – 45,2)	7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	
Норма	47/60,3±5,5 (49,4 – 71,1)	23/74,2±7,9 (58,9 – 89,6)	

При оценке внутригруппового распределения выявлено, что в пределах нормы показатель был у $74,2 \pm 7,9\%$ пациентов (больше на 14% чем до операции), снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $22,6 \pm 7,5\%$.

Таблица 3.22

Кратность превышения нормы средних значений Т-киллеров (NK, CD16, г/л),
абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,0 – 0,5	27/34,6 $\pm$ 5,4 (24,1 – 45,2)	10/32,3 $\pm$ 8,4 (15,8 – 48,7)	$\chi^2=8,65$ df=4 p=0,07
1,1 – 1,5	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
Норма	35/44,9 $\pm$ 5,6 (33,8 – 55,9)	21/67,7 $\pm$ 8,4 (51,3 – 84,2)	
2,0 – 3,5	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
3,6 – 6,5	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	

Среднее значение В-лимфоцитов (CD22,%) (Таблица 3.23) не имело динамики по сравнению с предоперационными данными и оставалось достоверно сниженным по сравнению с нормой. Средние показатели составляли 14,61(3,84) Ме=15,0 (12,0-18,0) у взрослых. В пределах нормы показатель находился у $80,6 \pm 7,1\%$ пациентов, снижение до 0,6-0,7 норм выявлено у $12,9 \pm 6,0\%$, снижение до 0,4-0,5 норм у $6,5 \pm 4,4\%$. Таким образом, не выявлено достоверного изменения динамики В-лимфоцитов, когда до 20% пациентов (меньше на 5%, чем до операции) имели В-лимфопению.

Таблица 3.23

Кратность превышения нормы средних значений В-лимфоцитов (CD22, %),
абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,4 – 0,5	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	2/6,5 $\pm$ 4,4 (0,0 – 15,1)	$\chi^2=0,45$ df=2 p=0,80
0,6 – 0,7	11/14,1 $\pm$ 3,9 (6,4 – 21,8)	4/12,9 $\pm$ 6,0 (1,1 – 24,7)	
Норма	59/75,6 $\pm$ 4,9 (66,1 – 85,2)	25/80,6 $\pm$ 7,1 (66,7 – 94,6)	

В качестве положительного момента, можно констатировать благоприятную динамику увеличения абсолютного количества В-лимфоцитов (г/л) в послеоперационном периоде, с показателями, стремящимися к норме (Таблица 3.24). Средние показатели составляли 0,1 (0,08) Ме=0,1 (0,02-0,17). В пределах нормы показатель находился у 51,6±9,0% пациентов (больше на 25% чем до операции). Снижение до 0,0-0,5 норм выявлено у 48,4±9,0% взрослых (меньше на 8% чем до операции). Таким образом, в послеоперационном периоде до 50% пациентов имеют В-лимфопению (г/л), с положительной динамикой у 25% (стресс-активация, иммуномодуляция).

Таблица 3.24

Кратность превышения нормы средних значений В-лимфоцитов (CD22, г/л),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=70)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,0 – 0,5	44/62,9±5,8 (51,5 – 74,2)	15/48,4±9,0 (30,8 – 66,0)	$\chi^2=8,59$ df=2 p=0,016

Изменения в моноцитарно-макрофагальной системе (ММС) были интересны для рассмотрения, исходя из положения, что во-первых, синтез большинства цитокинов/лимфокинов зависит от активности ММС, а во-вторых, ММС является «последним редутом» или, исторически, первым и старейшим звеном иммунной системы. Следовательно, изменения в данной системе будут характеризовать глубину нарушений и могут оказывать влияние на изменения в остальных звеньях иммунной системы и стресс-системы (как зависящей от цитокинов).

Невзирая на нормальные показатели перед операцией, фагоцитоз (%) в послеоперационном периоде у пациентов имел тенденцию к снижению как относительно предоперационных данных, так и относительно нормы (Таблица 3.25). Средние значения составляли 49,71(13,38) Ме=48,0 (40,0-60,0). В пределах нормы показатель фагоцитоза находился у 45,2±8,9% пациентов (меньше на 30% чем до операции) снижение до 0,71-0,8 норм выявлено у 29,0±8,2% пациентов

(больше на 15% чем до операции), снижение до 0,4-0,7 норм - у 25,8±7,9% (больше на 15% чем до операции).

Таким образом, операция/анестезия у пациентов с травмой демонстрирует динамику угнетающего воздействия на фагоцитоз (55% меньше нормы) – ухудшение у 30% пациентов. То есть, операция/анестезия угнетают фагоцитоз.

Таблица 3.25

Кратность превышения нормы средних значений фагоцитоза (%),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,4 – 0,7	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	$\chi^2=8,7$ df=2 p=0,013
0,71 – 0,8	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	9/29,0±8,2 (13,1 – 45,0)	
Норма	58/74,4±4,9 (64,7 – 84,0)	14/45,2±8,9 (27,6 – 62,7)	

Фагоцитарное число (%) в послеоперационном периоде также демонстрировало динамику к уменьшению по сравнению с предоперационными данными (Таблица 3.26). Средние значения составляли 3,76(1,87) Me=3,1 (2,31-4,9), в пределах нормы средние значения находились у 54,8±8,9% пациентов (меньше на 20% чем до операции), снижение до 0,4-0,7 норм выявлено у 38,7±8,7% пациентов (больше на 20% чем до операции), снижение до 0,1-0,3 норм - у 6,5±4,4% пациентов (больше на 5% чем до операции).

Таблица 3.26

Кратность превышения нормы средних значений фагоцитарного числа (ФЧ,%),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,3	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	$\chi^2=13,9$ df=3 p=0,003
0,4 – 0,7	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	12/38,7±8,7 (21,6 – 55,9)	
Норма	62/79,5±4,6 (70,5 – 88,4)	17/54,8±8,9 (37,3 – 72,4)	
1,2 – 1,5	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

Таким образом, операция/анестезия приводят к достоверному уменьшению фагоцитарного числа (угнетению ММС) у 45% пациентов с травмой, демонстрируя отрицательную динамику для 20% пострадавших, по сравнению с предоперационными данными.

Завершенность фагоцитоза (%) также демонстрировала отрицательную динамику в виде достоверного снижения относительно предоперационных данных (Таблица 3.27). Средние значения составляли $0,37(0,21)$ $Me=0,28$ ($0,21-0,58$). В пределах нормы показатель находился у $45,2\pm 8,9\%$ пациентов (меньше на 55% чем до операции); снижение до $0,4-0,7$ норм выявлено у $51,6\pm 9,0\%$ пациентов (больше на 50% чем до операции).

Таким образом, операция/анестезия влияла на снижение завершенности фагоцитоза (%) у 55% пациентов с травмой, демонстрируя отрицательную динамику для 50% пострадавших, по сравнению с предоперационными данными.

Таблица 3.27

Кратность превышения нормы средних значений завершенности фагоцитоза (ЗФ,%),
абс./ $P\pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,1 – 0,3	$0/1,3\pm 1,2$ (0,0 – 3,7)	$1/3,2\pm 3,2$ (0,0 – 9,4)	$\chi^2=50,7$ $df=2$ $p<0,001$
0,4 – 0,7	$0/1,3\pm 1,2$ (0,0 – 3,7)	$16/51,6\pm 9,0$ (34,0 – 69,2)	
Норма	$78/98,8\pm 1,2$ (96,3 – 100,0)	$14/45,2\pm 8,9$ (27,6 – 62,7)	

Интересную закономерность демонстрировал НСТ-тест (NST, %) (Таблица 3.28), демонстрируя достоверное повышение по сравнению с предоперационными данными (единственный из показателей ММС).

Повышение спонтанного теста с НСТ отмечают при антигенном раздражении вследствие бактериального воспаления как вариант стресс-активирующего ответа стресс-системы. Средние значения НСТ составляли $12,35(9,4)$ $Me=9,0$ ($6,0-15,0$). В пределах нормы показатель находился у $38,7\pm 8,7\%$, снижение до $0,5-0,8$ норм выявлялась у $22,5\pm 8,6\%$ пациентов (меньше на 10% чем до операции), снижение до $0,3-0,4$ норм - у $9,7\pm 5,3\%$ (меньше на 5% чем

до операции). В тоже время, превышение до 2,6-3,5 норм выявлялось у $6,5 \pm 4,4\%$ пациентов (больше на 5% чем до операции), превышение до 1,8-2,5 норм - у $12,9 \pm 6,0\%$ (больше на 10% чем до операции).

Таблица 3.28

Кратность превышения нормы средних значений НСТ-теста (NST,%),
абс./ $P \pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,3 – 0,4	11/14,1 $\pm$ 3,9 (6,4 – 21,8)	3/9,7 $\pm$ 5,3 (0,0 – 20,1)	$\chi^2=17,0$ df=5 p=0,004
0,5 – 0,8	27/34,6 $\pm$ 5,4 (24,1 – 45,2)	7/22,6 $\pm$ 7,5 (7,9 – 37,5)	
Норма	28/35,9 $\pm$ 5,4 (25,3 – 46,5)	12/38,7 $\pm$ 8,7 (21,3 – 55,9)	
1,3 – 1,7	12/15,4 $\pm$ 4,1 (7,4 – 23,4)	3/9,7 $\pm$ 5,3 (0,0 – 20,1)	
1,8 – 2,5	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9 $\pm$ 6,0 (1,1 – 24,7)	
2,6 – 3,5	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	2/6,5 $\pm$ 4,4 (0,0 – 15,1)	

НСТ-тест (%) демонстрировал два направления изменений у пациентов с травмой после операции/анестезии. Так, у 30% пострадавших (меньше на 20%, чем до операции) сохранялось угнетение НСТ-теста, а у 25% пациентов (больше на 10%, чем до операции) отмечалось значительное повышение НСТ-теста, как возможная активация АОС и/или стимуляция стресс-активирующего звена.

Таким образом, операция/анестезия приводила в целом, к угнетению ММС у пациентов с травмой, демонстрируя динамику угнетающего воздействия на фагоцитоз (55% меньше нормы) у 30% пациентов.

Оценка динамики со стороны цитокинов необходима, особенно с точки зрения важности лимфокинов для сбалансированной работы, как иммунной, так и стресс-системы, и возможности взаимного влияния этих систем как друг на друга, так и на содержание цитокинов. Поэтому, целесообразно совместное рассмотрение реакции цитокинов и гормональной части стресс-системы.

С учетом роли цитокинов в формировании процессов нейровоспаления и нейродегенерации, а также роли в запуске стресс-системы (стресс-активирующего

звена), рассмотрение «цитокинового зеркала» целесообразно начать с так называемых «провоспалительных» цитокинов.

Средние значения IL1 (пг/мл) в послеоперационном периоде (Таблица 3.29) у пациентов с травмой имели тенденцию к снижению от предоперационных показателей и находились в границах нормы. Средние значения составляли 2,7(1,16) Ме=2,9 (2,1-3,3). Таким образом, операция/анестезия приводили к нормализации показателей IL1 у 95% пациентов, демонстрируя динамику уменьшения показателя по сравнению с предоперационными данными у 20% пациентов.

Таблица 3.29

Кратность превышения нормы средних значений ИЛ-1 (IL-1 β , пг/мл),
абс./P $\pm$ m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До $\rightarrow$ ОИТ
Норма	58/74,4 $\pm$ 4,9 (64,7 – 84,0)	31/97,0 $\pm$ 2,9 (91,2 – 100,0)	$\chi^2=9,7$ df=2 p=0,008
1,2 – 2,0	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
2,1 – 4,0	12/15,4 $\pm$ 4,1 (7,4 – 23,4)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	

Средние значения IL6 (пг/мл) в послеоперационном периоде (Таблица 3.30) у пациентов с травмой демонстрировали снижение относительно предоперационных данных и относительно нормы.

Таблица 3.30

Кратность превышения нормы средних значений ИЛ-6 (IL-6, пг/мл),
абс./P $\pm$ m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До $\rightarrow$ ОИТ
0,0 – 0,1	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	16/51,6 $\pm$ 9,0 (34,0 – 69,2)	$\chi^2=104,2$ df=4 p<0,001
0,2 – 0,4	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	14/45,2 $\pm$ 8,9 (27,6 – 62,7)	
0,5 – 0,7	4/4,6 $\pm$ 2,2 (0,2 – 9,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
Норма	59/75,6 $\pm$ 4,9 (4,9 – 66,1)	1/3,2 $\pm$ 3,2 (0,0 – 9,4)	
1,6 – 3,0	15/17,2 $\pm$ 4,0 (9,3 $\pm$ 25,2)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	

Средний показатель IL6 составлял 3,9(0,36) Me=2,9 (2,1-4,4), основную массу пациентов (51,6±9,0%) составили больные со снижением показателя до 0,1-0,2 норм, у 45,2±8,9% пациентов отмечено снижение до 0,2-0,4 норм.

Таким образом, операция/анестезия приводили к выраженному снижению уровня IL6 у 95% пациентов, с динамикой снижения относительно предоперационных данных - у 90% пострадавших. Такое снижение может быть связано с истощением/избыточной блокадой стресс-активирующего звена стресс-системы, либо избыточной активацией стресс-лимитирующего звена, с нарушением баланса не в сторону «зоны нормы», а в сторону анергии.

Изменения IL2 (пг/мл) имели аналогичную тенденцию к уменьшению относительно предоперационных данных, но оставались достоверно превышающими показатели нормы (Таблица 3.31). Средние значения составляли 0,28(0,13) Me=0,25 (0,19-0,35). В пределах нормы показатель находился у 25,8±7,9% пациентов (больше на 15% чем до операции), основную группу составляли пациенты с превышением до 1,0-2,5 норм – 38,7±8,7% взрослых (больше на 5% чем до операции), превышением до 2,6-4,0 норм у 9,7±5,3% пациентов и превышением до 4,1-6,5 норм у 25,8±7,9% пострадавших (меньше на 20% чем до операции).

Таким образом, в послеоперационном периоде у пациентов с травмой уровень IL2 оставался повышенным у 75%, находясь в пределах нормы у 25% (больше на 15% чем до операции).

Таблица 3.31

Кратность превышения нормы средних значений ИЛ-2
(IL-2, пг/мл), абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
Норма	8/10,3±3,4 (3,5±17,0)	8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	$\chi^2=6,12$ $df=3$ $p=0,11$
1,0 – 2,5	26/33,3±5,3 (22,9 – 43,8)	12/38,7±8,7 (21,6 – 55,9)	
2,6 – 4,0	8/10,3±3,4 (3,5±17,0)	3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	
4,1 – 6,5	36/46,2±5,6 (35,1 – 57,2)	8/25,8±7,9 (10,4±41,2)	

В послеоперационном периоде у пациентов с травмой, интересной реакцией как иммунной, так и стресс-системы, следует считать выявленный достоверно повышенный уровень ФНО (TNF α , пг/л) как по сравнению с данными перед операцией, так и относительно нормы (Таблица 3.32). Средние значения составляли 8,18(3,64) Ме=7,4 (5,4-10,5). Основную массу пациентов составляли больные с превышением нормальных показателей до 3,8-10 норм – 58,1 $\pm$ 8,9% пациентов (больше на 55% чем до операции), с превышением до 2,1-3,7 норм – 38,7 $\pm$ 8,7% (больше на 30% чем до операции).

Таким образом, операция/анестезия у пациентов с травмой приводила к достоверному увеличению уровня ФНО у 95% пациентов (больше на 75% чем до операции) с динамикой увеличения показателя относительно предоперационных данных у 50% пострадавших.

Таблица 3.32

Кратность превышения нормы средних значений ФНО α (TNF α , пг/л),
абс./P $\pm$ m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До $\rightarrow$ ОИТ
0,1 – 0,2	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	$\chi^2=89,5$ df=8 p<0,001
0,3 – 0,4	11/14,1 $\pm$ 3,9 (6,4 – 21,8)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
0,5 – 0,7	15/19,2 $\pm$ 4,5 (10,5 – 28,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
0,8 – 0,9	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
Норма	24/30,8 $\pm$ 5,2 (20,5 – 41,0)	1/3,2 $\pm$ 3,2 (0,0 – 9,4)	
1,8 – 2,0	8/10,3 $\pm$ 3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	
2,1 – 3,7	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	12/38,7 $\pm$ 8,7 (21,6 – 55,9)	
3,8 – 10	0/1,3 $\pm$ 1,2 (0,0 – 3,7)	18/58,1 $\pm$ 8,9 (40,7 – 75,4)	
Более 10	4/5,1 $\pm$ 2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0 $\pm$ 2,9 (0,0 – 8,8)	

Уровень кортизола (Таблица 3.33), как характеристика «надпочечникового уровня» стресс-реакции, в послеоперационном периоде у пациентов с травмой, демонстрировал достоверное повышение по сравнению с предоперационными

данными и данными нормы. Средние значения кортизола (нмоль/л) составляли 966(160,94) Me=962,0 (884,-1100,0). В пределах нормы показатель находился у 19,4±7,1% пациентов (меньше на 60% чем до операции), превышение до 1,2-1,3 нормы выявлено у 9,7±5,3%, превышение до 1,4-1,6 норм - у 58,1±8,9% (больше на 45% чем до операции), превышение до 1,7-2,0 норм у 19,4±7,1% пациентов (больше на 15% чем до операции).

Таким образом, операция/анестезия приводили к повышению уровня кортизола у 80% пациентов с травмой (больше на 70% чем до операции) с соответствующей динамикой увеличения относительно предоперационных данных. Это характеризовало гиперстрессовый ответ.

Таблица 3.33

Кратность превышения нормы средних значений кортизола (нмоль/мл),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До →ОИТ
0,6 – 0,7	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	$\chi^2=61,5$ df=4 p<0,001
Норма	62/79,5±4,6 (70,5 – 88,4)	6/19,4±7,1 (5,4 – 33,3)	
1,2 – 1,3	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	
1,4 – 1,6	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	18/58,1±8,9 (40,7 – 75,4)	
1,7 – 2,0	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	6/19,4±7,1 (5,4 – 33,3)	
2,1 – 2,2	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	

Уровень кортикотропного гормона (КТРФ, КРГ, МЕ/мл), характеризующего «гипоталамический уровень» стресс-реакции, достоверно повышался в послеоперационном периоде у пациентов с травмой как по отношению к предоперационным данным, так и по отношению к норме (Таблица 3.34). Средние значения составляли 62,74(17,84) Me=68,0 (54,0-74,0). В пределах нормы показатель находился у 48,4±9,0% пациентов (меньше на 50%, чем до операции), превышение показателя до 1,2-1,5 норм выявлено у 32,3±8,4% пациентов (больше на 30% чем до операции), превышение до 1,6-1,8 норм - у

16,1±6,6% (больше на 15% чем до операции) и превышение до 1,9-2,5 норм - у 3,2±2,2% травмированных.

Таким образом, операция/анестезия приводили к достоверному повышению уровня КРГ у 50% пострадавших.

Таблица 3.34

Кратность превышения нормы средних значений кортикотропного рилизинг фактора (КТРФ, КРГ, МЕ/мл), абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
Норма	78/98,8±1,2 (96,3 – 100,0)	15/48,4±9,0 (30,8±66,0)	$\chi^2=47,2$ df=3 p<0,001
1,2 – 1,5	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	10/32,3±8,4 (15,8±48,7)	
1,6 – 1,8	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	
1,9 – 2,5	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	

Уровень гистамина (Таблица 3.35), характеризующий парасимпатическое звено (симпатико-парасимпатического равновесия) стресс-активирующей части стресс-системы, в послеоперационном периоде у пациентов демонстрировал тенденцию к снижению по сравнению с предоперационными данными, но превышал значения нормы, демонстрируя «движение в сторону границ нормы». Средние значения составляли 693,32(190,75) Ме=665,0 (478-870). В пределах нормы показатель находился у 83,3±6,6% пациентов (больше на 60% чем до операции).

Таблица 3.35

Кратность превышения нормы средних значений гистамина (мг/л), абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,5 – 0,8	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	$\chi^2=48,7$ df=3 p<0,001
Норма	20/25,6±4,9 (16,0 – 35,3)	26/83,3±6,6 (70,9 – 96,8)	
1,2 – 1,4	44/56,4±5,6 (45,4 – 67,4)	1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	
1,5 – 1,8	14/17,9±4,3 (9,4 – 26,5)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

Таким образом, операция/анестезия приводили к нормализации уровня гистамина у 80% пациентов с травмой, с положительной динамикой «стремления к норме» и уменьшения показателя у 70%.

Синхронное увеличение гормонов стресса говорило о типовом характере ответа организма, характеризующего гипер-стрессовую реакцию в послеоперационном периоде (либо последовую реакцию?). Сопутствующая гиперактивация стресс-активирующего звена, полезная на первом этапе реакции организма, может оказаться губительной, прежде всего для ЦНС, в послеоперационном периоде.

Снижение активности цитокинов говорило о тенденции к истощению/избыточной блокады стресс-активирующего звена стресс-системы либо избыточной активацией стресс-лимитирующего звена, с нарушением баланса не в сторону «зоны нормы», а в сторону анергии.

Средние значения IL4 (пг/мл), как представителя «противовоспалительных» цитокинов и представителя стресс-лимитирующей системы, были достоверно повышены в послеоперационном периоде как по отношению к предоперационным данным, так и по отношению к норме, «уравновешивая» разнонаправленные изменения в системе стресс-активирующих/провоспалительных цитокинах (Таблица 3.36).

Таблица 3.36

Кратность превышения нормы средних значений ИЛ-4 (IL-4, пг/мл),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
Норма	20/25,6±4,9 (16,0 – 35,3)	7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	$\chi^2=14,1$ df=4 p=0,007
1,5 – 3,0	27/34,6±5,4 (24,1 – 45,2)	3/9,7±5,3 (0,0 – 21,1)	
3,1 – 5,0	19/24,4±4,9 (14,8 – 33,9)	18/58,1±8,9 40,7 – 75,4	
6,0 – 10	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	3/9,7±5,3 (0,0 – 21,1)	
Более 10	4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

Средний показатель ИЛ4 составлял 4,62(2,37) Me=5,2 (2,2-5,89). В пределах нормы показатель находился у 22,6±7,5% пациентов, основную группу составляли пациенты с превышением до 3,1-5,0 норм – 58,1±8,9% (больше на 30% чем до операции).

Таким образом, невзирая на повышенные средние показатели, в послеоперационном периоде у пациентов с травмой, уровень ИЛ 4 имел динамику стремления к норме и снижению степени превышения (снижение), по сравнению с предоперационными данными. Операция/анестезия приводила к достоверному увеличению уровня ИЛ 4 у 75% пациентов.

Стресс-лимитирующая система относится к системам «жесткого контроля» для ограничения разрушительных последствий от стресса/травмы для организма. Как показали результаты предоперационного обследования пациентов, нормой можно считать превалирование «стресс-лимитации» - как нормального патофизиологического процесса торможения (которое превалирует у детей и связано с развитием коматозных состояний, и, вероятно, может быть использовано для выведения пациентов из комы).

Поэтому, изучение послеоперационных изменений именно стресс-лимитирующего звена, как последнего «защитного редута» организма, при сбое в котором патофизиологические процессы могут оказаться звеньями танатогенеза, предлагается последним.

Уровень серотонина (мг/л), как нейроэндокринного медиатора, косвенно описывающего уровень взаимодействия с NMDA – рецепторами (без подтипов), в послеоперационном периоде у пациентов с травмой имел тенденцию к снижению от предоперационных показателей (Таблица 3.37). Средние значения составляли 670,94(322,56) Me=741,0 (254-947). В пределах нормы показатель находился у 74,2±7,9% пациентов, снижение до 0,6-0,8 норм выявлено у 12,9±6,0% (больше на 10% чем до операции), снижение до 0,3-0,5 норм - у 12,9±6,0% травмированных (больше на 20% чем до операции).

Таким образом, операция/анестезия приводила к снижению уровня серотонина у 25% пациентов с травмой, демонстрируя динамику снижения

относительно предоперационных данных у 55% пациентов (направление от превышения до снижения), в пределах нормы находилось до 75% больных. Таким образом, налицо превалирование стресс-активации.

Таблица 3.37

Кратность превышения нормы средних значений серотонина (мг/мл),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,3 – 0,5	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	$\chi^2=29,3$ $df=4$ $p<0,001$
0,6 – 0,8	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	
Норма	55/70,5±5,2 (60,4 – 80,6)	23/74,2±7,9 (58,8 – 89,6)	
1,1 – 1,3	12/15,4±4,1 (7,4 – 23,4)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	
1,4 – 1,8	11/14,1±3,9 (6,4 – 21,8)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	

Уровень β -эндорфина (пмоль/л) в послеоперационном периоде у пациентов с травмой был достоверно повышен по сравнению с предоперационными данными и имел тенденцию превышения показателей нормы (Таблица 3.38). Средние значения составляли 12,52(3,92) Ме=13,2 (9,2-16,2). В пределах нормы показатель находился у 41,9±8,9% пациентов (меньше на 25% чем перед операцией), превышение до 1,2-1,5 норм выявлено у 45,2±8,9% (больше на 45% чем до операции), превышение до 1,6-2,0 норм - у 12,9±6,0% пациентов (больше на 10% чем до операции).

Таблица 3.38

Кратность превышения нормы средних значений β -эндорфина (пмоль/л),
абс./P±m, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=78)	ОИТ(n=31)	До → ОИТ
0,5 – 0,6	8/10,3±3,4 (3,5 – 17,0)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	$\chi^2=58,1$ $df=4$ $p<0,001$
0,7 – 0,8	19/24,4±4,9 (14,8 – 33,9)	0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	
Норма	51/65,4±5,4 (54,8 – 75,9)	13/41,9±8,9 (24,6 – 59,3)	
1,2 – 1,5	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	14/45,2±8,9 (27,6 – 62,7)	
1,6 – 2,0	0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	

Таким образом, операция/анестезия у пациентов с травмой приводили к достоверному повышению уровня β -эндорфина у 55%, демонстрируя динамику повышения по сравнению с предоперационными данными у 55%, при этом до 45% имели показатель нормы.

Воспалительная реакция, как показывает проводимое исследование, является «базовой» патофизиологической реакцией, обуславливающей не только иммунный ответ, а и активность стресс-системы и, возможные, нейродегенеративные нарушения.

Так, уровень СРБ у пациентов с травмой (Таблица 3.39), в послеоперационном периоде демонстрировал недостоверное увеличение, по сравнению с предоперационными данными, и достоверно превышал показатели нормы. Средние значения составляли $2,56(0,55)$ $Me=1,3$ (1,05-1,8). В пределах нормы показатель находился у $7,7\pm 2,1\%$ пациентов, превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $23,07\pm 5,5\%$ (меньше на 15% чем до операции), превышение до 3,1-6,0 норм - у $69,2\pm 1,9\%$ (больше на 20% чем до операции). Таким образом, операция/анестезия приводили к тенденции к увеличению уровня СРБ у 90% пациентов с травмой, с тенденцией к превышению показателей у 5% (с увеличением степени превышения у 20%).

Таблица 3.39

Кратность превышения нормы средних значений СРБ (CRP, мг/мл),
абс./ $P\pm m$, в % (95% ДИ)

РАНЕНИЯ	До (n=25)	ОИТ(n=26)	До → ОИТ
Норма	$2/8,0\pm 5,4$ (0,0 – 18,6)	$2/7,7\pm 5,2$ (0,0 – 17,9)	$\chi^2=2,7$ $df=2$ $p=0,089$
1,1 – 3,0	$11/44,0\pm 9,9$ (24,5 – 63,5)	$6/23,1\pm 8,3$ (6,9 – 39,3)	
3,1 – 6,0	$12/48,0\pm 10,0$ (28,4 – 67,6)	$18/69,2\pm 9,1$ (51,5 – 87,0)	

Таким образом, у пациентов в послеоперационном периоде показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), со стимуляцией Т- и В-системы ($p<0,005$), угнетением ММС ($p<0,005$): увеличением абсолютного содержания

(г/л) Т-хелперов, абсолютного содержания (г/л) NK-клеток, абсолютного содержания (г/л) В-лимфоцитов, IGM (г/л), IGG (г/л), угнетением фагоцитоза (%), ФЧ (%), ЗФ (%), активацией НСТ-теста.

Комплексная оценка пациентов с травмой при переводе из операционной (точка отсчета начала анальгоседации) согласно различным шкалам представлена в Таблице 3.40.

Таблица 3.40

Комплексная оценка пациентов с травмой при переводе из операционной (точка отсчета начала анальгоседации)

Группа	Шкалы исследования				
	SOFA (баллы)	MRC (баллы)	GCS (баллы)	MMSE (баллы)	ГСО
травма	7,8±2,5	2,0±0,2	13,0±1,0	26,0±1,2	32,3±8,4%

Комплексная клинико-иммунологическая оценка пациентов с травмой (точка отсчета начала анальгоседации) дана в Таблице 3.41. Принцип разделения пациентов на II этапе исследования представлен на Рисунке 3.1.

Таблица 3.41

Комплексная клинико-иммунологическая оценка пациентов с травмой (точка отсчета начала анальгоседации)

Показатель	Снижение (% пациентов)	Норма (% пациентов)	Превышение (% пациентов)
1	2	3	4
Гемодинамическая нестабильность			22,6±7,5%
САД	15%	55%	30%
Колебания BIS - индекса			22,7±7,5%
MMSE≤26 баллов			12,9±6,0%
белок S100		44,5±5,1%	55,5%
CNTF		98,9±1,1%	
SOFA		0-6 баллов до 9,7±5,3%	7-8 баллов – 45,2±8,9% 9-10 баллов – 12,9±6,0% 16 баллов – 6,5±4,4%; 13-14 баллов – 12,9±6,0%; 11-12 баллов – 12,9±6,0%

Продолжение таблицы 3.41

1	2	3	4
Гипертермия (первые 24 час)			32,3±8,4%
ССС		2балла 12,9±6,0%	до 3 баллов у 16,1±6,6%
Печеночная дисфункция			2 балла у 19,4±7,1%
Почечная дисфункция			2 балла у 25,8±7,9%
Т-общих лимфоцитов (CD3,%)	6,5±4,4%	87,1±6,0%	6,5±4,4%
Т-общих лейкоцитов (г/л)		97,0±2,9%	
Т-хелперов (CD4,%)	38,7±8,7%	58,1±8,9%	
Т-хелперов (г/л)	16,1±6,6% 25,8±7,9%	58,1±8,9%	
Т-супрессоров (CD8, %)	16,1±6,6%	80,6±7,1%	
Т-супрессоров (г/л)	12,9±6,0%	87,1±6,0%	
ИИ	25,8±7,8%	51,6± 9,0 %	11,9± 6,0 %
натуральные киллеры (НК, NK, CD16,%)	22,6±7,5%	74,2±7,9%	
В-лимфоцитов (CD22,%)	12,9±6,0% 6,5±4,4%	80,6±7,1%	
В-лимфоцитов (г/л)	48,4±9,0%	51,6±9,0%	
фагоцитоз (%)	29,0±8,2% 25,8±7,9%	45,2±8,9%	
Фагоцитарное число (%)	38,7±8,7% 6,5±4,4%	54,8±8,9%	
Завершенность фагоцитоза (%)	51,6±9,0%	45,2±8,9%	
НСТ-тест (NST, %)	22,5±8,6% 9,7±5,3%	38,7± 8,7%	6,5±4,4% 12,9±6,0%
IL1 (пг/мл)		95%	5%
IL6 (пг/мл)	51,6±9,0% 45,2±8,9%		
IL2 (пг/мл)		25,8±7,9%	38,7±8,7% 9,7±5,3% 25,8±7,9%
ФНО (TNFα, пг/л)			58,1±8,9% 38,7±8,7%
кортизол (нмоль/л)		19,4±7,1%	9,7±5,3% 58,1±8,9% 19,4±7,1%
кортикотропный гормон (КТРФ, КРГ, МЕ/мл)		48,4±9,0%	32,3±8,4% 16,1±6,6% 3,2±2,2%
Гистамин (мг/л)		83,3±6,6%	17%
IL4 (пг/мл)		22,6±7,5%	58,1±8,9%
серотонин (мг/л)	12,9±6,0% 12,9±6,0%	74,2±7,9%	
β-эндорфина (пмоль/л)		41,9±8,9%	45,2±8,9% 12,9±6,0%
СРБ		7,7±2,1%	23,07±5,5% 69,2±1,9%

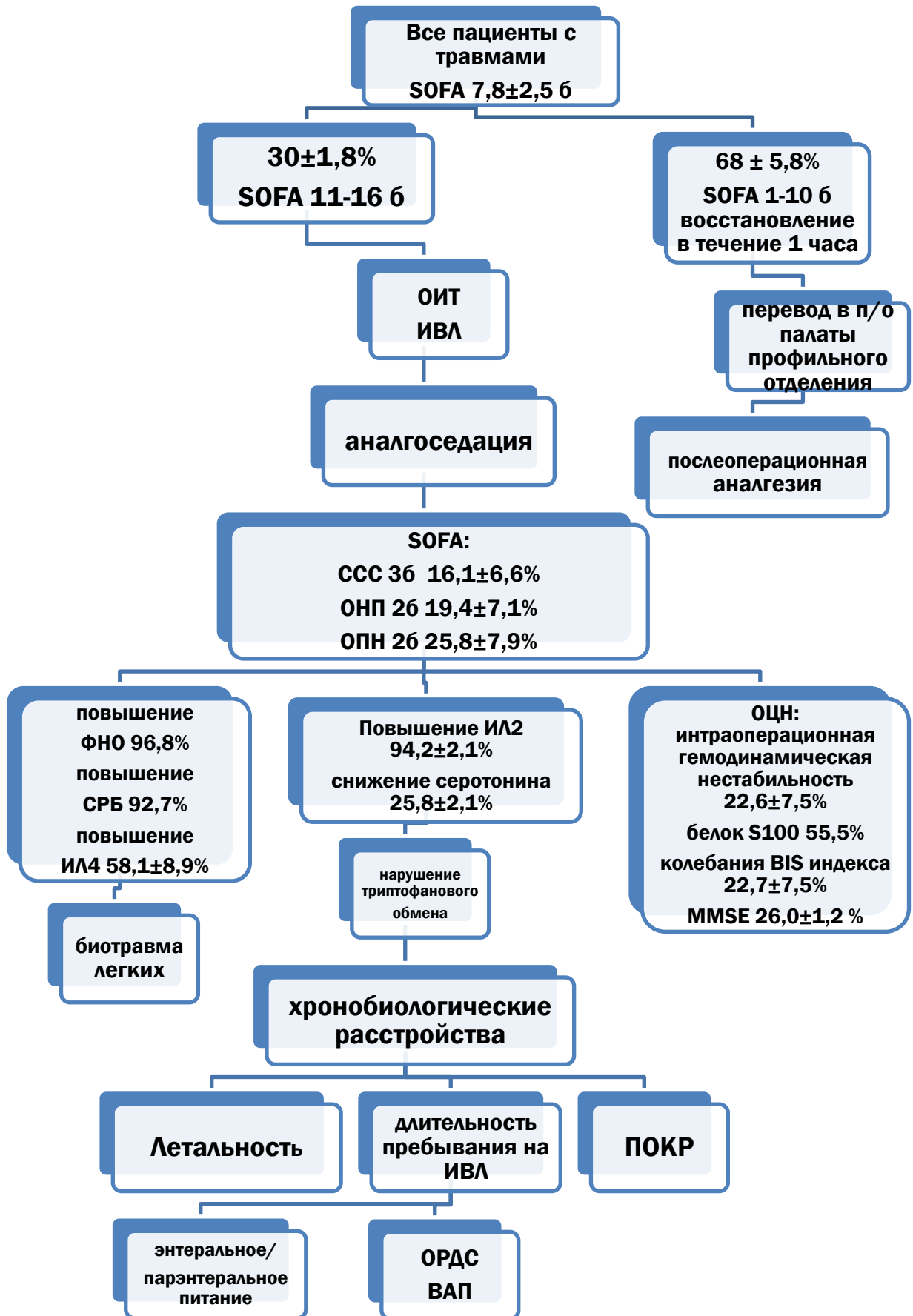


Рисунок 3.1. Принцип разделения пациентов с политравмой на II этапе исследования

3.2. Циркадные ритмы и их фармакологическая регуляция в стратегии проведения аналгоседации

В исследовании, проведенном под руководством д.мед.н., Колесникова А.Н., с 2010 по 2017 гг. в отделениях анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (соисполнитель и соавтор работ – к.мед.н., 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. были впервые получены данные о содержании серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии при проведении длительной седативной терапии, в дневные и ночные часы. Проведенное исследование показало, что в процессе проведения длительной седативной терапии тиопентал натрием и пропофолом концентрация серотонина в плазме крови в динамике снижается к пятым суткам от начала седативной терапии в дневные часы, а концентрация мелатонина в крови, наоборот, повышается в ночное время суток. Полученные результаты о содержании серотонина и мелатонина в динамике седативной терапии в дневное и ночное время суток объясняли ранее полученные данные о необходимости изменения доз гипнотиков в сторону уменьшения их, как в разное время суток, так и в разные дни от начала проведения седативной терапии. Полученные результаты о содержании серотонина и мелатонина в плазме крови и их взаимосвязь с дозами препаратов, используемых для проведения седативной терапии, позволили использовать экзогенный мелатонин как средство для увеличения глубины седации пациентов с политравмой, с параллельным уменьшением дозы вводимых гипнотиков, а серотонин как средство для быстрого пробуждения пациента.

Было выявлено, что у пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) в первые 24-48 часов, средние значения концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток снижены на 6,2% (до $985,6 \pm 13,9$ нмоль/л), по

сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ($p < 0,05$). Также в дневное время суток на 40% снижена концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой по сравнению со здоровыми лицами (до $22,5 \pm 3,0$ нмоль/л, $p < 0,05$). Было выявлено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствовала значимая разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови и мелатонина в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза (до $91,7 \pm 5,1$ нмоль/л), но значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижалась в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (до $335,4 \pm 15,1$ нмоль/л), но также значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). При этом, в группе 1 концентрация серотонина в ночное время была значимо ниже, чем в группе 2 ($p < 0,05$). По сравнению с группой добровольцев, в группе с применением тиопентал натрия, концентрация серотонина плазмы крови в ночное время была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), в отличие от группы пропофола, для которой не было выявлено значимых отличий. Таким образом, было выявлено, что в ночное время, седация с применением тиопентал натрия вызывает достоверно большее снижение концентрации серотонина плазмы, по сравнению с пропофолом.

Полученные результаты говорили о следующем:

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

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

в) проводимая седативная терапия у пациентов с политравмой может оказывать влияние на функциональную активность эпифиза, в зависимости от вида

используемого препарата (гипнотика) и, в свою очередь, зависеть от нее.

Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации:

- в дневное время суток (Рисунок 3.2) зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток (Рисунок 3.3) зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

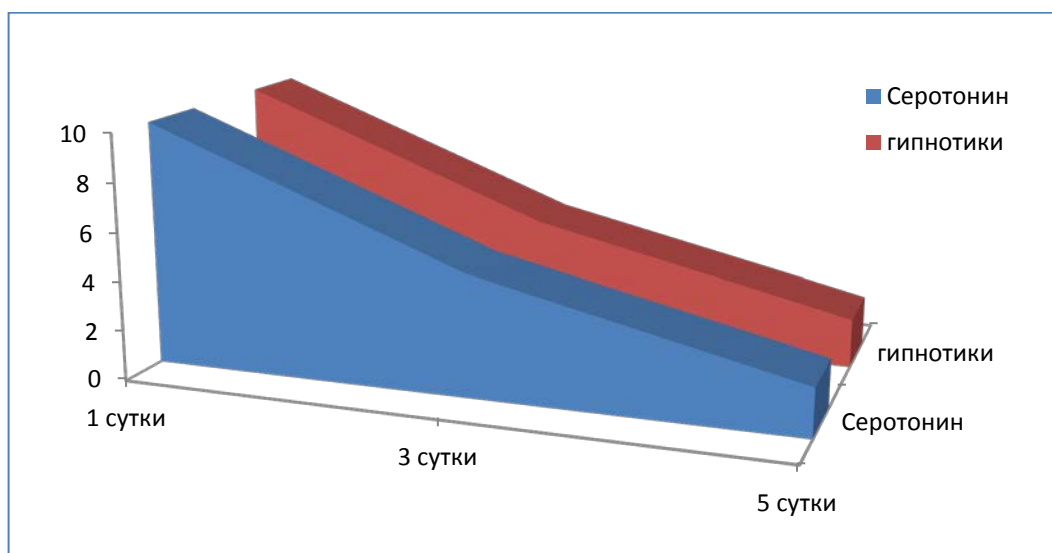


Рисунок 3.2. Стратегия дозирования гипнотиков в дневное время у пациентов с политравмой в зависимости от концентрации серотонина в плазме крови

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

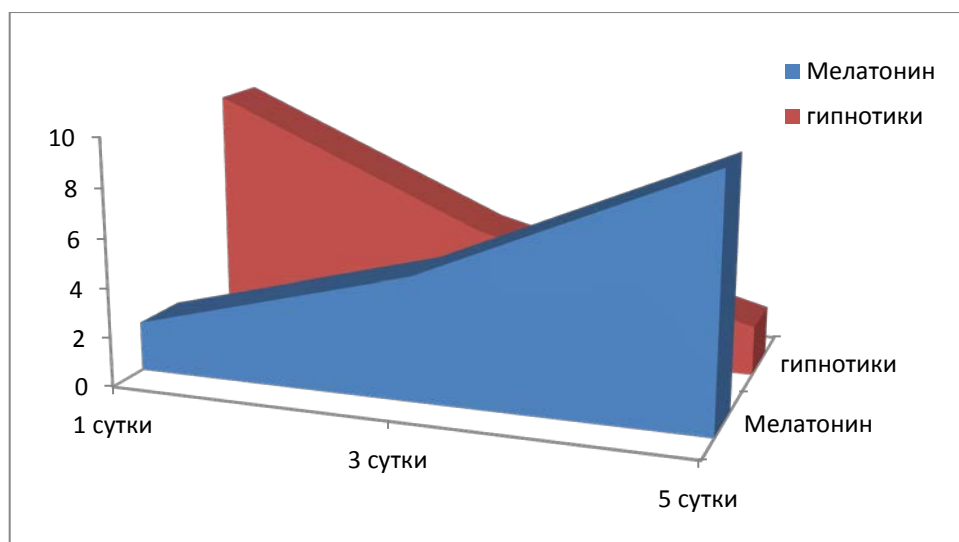


Рисунок 3.3. Стратегия дозирования гипнотиков в ночное время у пациентов с политравмой в зависимости от концентрации мелатонина в плазме крови

Проведено определение доз тиопентала натрия и содержания серотонина и мелатонина в крови в динамике – на 3-и и 5-е сутки от начала проведения седативной терапии. Выявлено, что в дневные часы на 3-и сутки содержание серотонина и мелатонина в крови, а также дозы тиопентал натрия не отличались от доз в начальные 24-48 часов от начала проведения седативной терапии. Однако, на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии дозы тиопентал натрия в дневные часы для достижения целевых показателей седации пришлось снизить на 8,0% по сравнению с 1-2-ми сутками, что статистически было значимо ($p < 0,05$). Одновременно наблюдалось уменьшение в крови содержания серотонина на 6% ($p < 0,05$). Динамическое снижение уровня содержания серотонина в крови может быть следствием снижения функциональной активности эпифиза и других серотонин-эргических структур.

Определение содержания мелатонина в крови на 3-5-е сутки показало, что у пациентов с политравмой на 5-е сутки концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время суток достигает значений таковых у здоровых лиц. Дозы тиопентал натрия для достижения целевых значений седации на 3-и сутки в ночное время суток необходимо снижать на 7,0%, а на 5-е сутки в ночное время суток – на 13,0%.

Таким образом, выявлена закономерность – увеличение концентрации

мелатонина в крови требует снижения доз тиопентал натрия на 3-и и 5-е сутки проведения седативной терапии. Полученные нами результаты дают основание говорить, что материальным субстратом данного факта является повышение уровня в крови мелатонина, который рядом автором относят к гормону «сна или тьмы».

Практически аналогичные результаты были получены и у лиц группы, которым в качестве компонента седативной терапии использовали пропофол. Было выявлено, что имеется зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией серотонина в крови в дневное время суток, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в крови, тем больше требуется доза пропофола. В ночное время суток выявлена зависимость между концентрацией мелатонина в крови и необходимой дозой пропофола, а именно: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы пропофола необходимы для достижения целевых значений седации, и – наоборот.

Различие между пациентами группы (тиопентал натрия) и группы (пропофол) заключалось в том, что больным группы (пропофол) на 5-е сутки проведения седативной терапии для достижения целевых значений дозу пропофола в ночной период необходимо снижать на 17,0% (тиопентал натрия – на 13,0%).

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

Было проведено исследование с целью определения возможного дополнительного использования экзогенного мелатонина для седации у больных, которым требовались большие дозы тиопентал натрия или пропофола в ночные часы для достижения конечных точек седативной терапии.

В результате проведенных исследований было показано, что назначение больным, получающим базовую седативную терапию тиопентал натрием, дополнительно мелатонина по 6 мг в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентал натрия на 3-и сутки – на 4,7%, на 5-е сутки – на 8,2%.

Также было получено, что назначение больным, получающим базовую седативную терапию пропофолом, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку пропофола на 3-и сутки – на 13,8%, на 5-е сутки – на 20,8% для достижения конечных значений уровня седации.

Если расценивать серотонин как гормон «бодрости», то можно было предположить, что экзогенное назначение серотонина могло оказывать пробуждающий эффект при длительной седативной терапии. Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов и нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина у пациентов с политравмой, как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, введение седативного препарата прекращали в 09.00. При показателях BIS-монитора $48,0 \pm 3,1$ начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00.

Таким образом, были получены данные, использование которых необходимо в стратегии аналгоседации:

1. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз тиопентал натрия в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям (Таблица 3.42).

Таблица 3.42

Рекомендации по используемым дозам тиопентала-натрия в ОИТ

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

2. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз пропофола в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям (Таблица 3.43).

Таблица 3.43

Рекомендации по используемым дозам пропофола в ОИТ

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

3. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию 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) ($p<0,05$).

4. Назначение пациентам с политравмой, получающим 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)($p<0,05$).

Стратегия седации пациентов с позиции регуляции циркадных ритмов представлена на Рисунке 3.4.

3.3. Концепция стратегии аналгоседации у пациентов с политравмой в послеоперационном периоде

Считается доказанным, что для достижения адекватного уровня аналгоседации, необходимо активировать (или угнетать) одновременно несколько целей: ионные каналы ингибирующей ГАМК-А и глицина, возбуждающие NMDA и AMPA подтипы рецепторов глутамата, ионные каналы проведения Na, Ca и K, которые регулируют возбудимость нейронов и химическую передачу, плейотропную внутри- и внеклеточную сигнализацию (иммунная,

нейромедиаторная и др.), оценить в комплексе которую практически невозможно. Наличие такого количества целей и увеличивает вероятность как положительных, так и отрицательных не-анестетических реакций.

Реакция на травматический стресс характеризовалась: нормальным содержанием Т-общих лейкоцитов, разнонаправленной реакцией Т-хелперов, снижением количества Т-супрессоров, снижением ИИ (иммунорегуляторный индекс), разнонаправленной реакцией НК (натуральные киллеры), снижением уровня В-лимфоцитов, повышением ЦИК, снижением иммуноглобулинов, угнетением фагоцитоза и НСТ-теста, повышением уровня СРБ – то есть умеренный иммунодефицит, с чертами воспаления.

Обращало на себя внимание повышение уровня белка S100 (у 70% пациентов), без увеличения уровня CNTF что, возможно, демонстрировало связь с уровнем СРБ. Реакция стресс-активирующего (СА) звена характеризовалась повышением уровня IL 1, повышением уровня IL 6, IL 2, разнонаправленной реакцией TNF, повышением кортизола, нормальным уровнем КРГ, повышением гистамина. Реакция стресс-лимитирующего (СЛ) звена характеризовалась повышением IL 4, повышением серотонина, снижением уровня β -эндорфина.

В витальном статусе пациентов обращала на себя внимание полиорганность поражения по шкале SOFA: 0 - 6 баллов у 28,2 $\pm$ 5,1%, 7-8 баллов у 46,2 $\pm$ 5,6%, 9-10 баллов у 25,6 $\pm$ 4,4%. GCS 13-14 баллов, MMSE более 26 баллов, MRS – у 15% до 2 баллов. Оценка по ASA 2,05 (0,5).

Реакция пациентов на проведенное хирургическое лечение и общее обезболивание характеризовалась: отсутствием реакции Т-общих лейкоцитов, Т-хелперов, ИИ, НК, В-лимфоцитов, снижением Т-супрессоров ($\chi^2=6,0$, $df=2$, $p=0,049$), повышением уровня Ig G до нормы ($\chi^2=21,4$, $df=4$, $p<0,001$) и Ig M ($\chi^2=9,55$, $df=3$, $p=0,022$), снижением в ММС ($p=0,004$), сохраняющимся повышенным СРБ – то есть сохранение иммунодефицита с чертами воспаления.

Уровень белка S100 оставался повышенным у 50% пациентов. Реакция СА звена стресс системы характеризовалась снижением уровня IL 1b до нормы ($\chi^2=9,7$, $df=2$, $p=0,008$), повышением уровня IL 6 ($\chi^2=104,2$, $df=4$, $p<0,001$),

отсутствием реакции IL 2, повышением уровня TNF ($\chi^2=89,5$, $df=8$, $p<0,001$), повышением уровня кортизола ($\chi^2=61,5$, $df=4$, $p<0,001$), повышением уровня КТРФ ($\chi^2=47,2$, $df=3$, $p<0,001$), снижением уровня гистамина ($\chi^2=48,7$, $df=3$, $p<0,001$). Реакция СЛ звена характеризовалась снижением уровня IL4 ($\chi^2=14,1$, $df=4$, $p=0,007$), снижением уровня серотонина ($\chi^2=29,3$, $df=4$, $p<0,001$), повышением уровня β -эндорфина ($\chi^2=58,1$, $df=4$, $p<0,001$).

Обращали на себя внимание интраоперационные колебания BIS - индекса, наблюдаемые у $22,6\pm 7,5\%$ (7,9 – 37,3) пациентов. Выявленные негативные процессы продемонстрировали влияние на когнитивную функцию у $12,9\pm 6,0\%$ (1,1 – 24,7) пациентов ($MMSE \leq 26$ баллов).

В витальном статусе ухудшались показатели SOFA: 0-6 баллов у $9,7\pm 5,3\%$, 7-8 баллов у $45,2\pm 8,9\%$, 9-10 баллов у $12,9\pm 6,0\%$, 11-12 баллов у $12,9\pm 6,0\%$, 13-14 баллов у $12,9\pm 6,0\%$, 16 баллов у $6,5\pm 4,4\%$ пациентов.

Таким образом, кроме отклонения средних показателей, для врача анестезиолога крайне важным является и учет внутригруппового распределения показателей, который будет являться основополагающим при подборе препаратов.

Аналгезия

Исторически и практически, препаратами выбора для послеоперационного обезболивания являются морфиномиметики (или опиоиды, наркотические анальгетики), представленные, морфином и фентанилом. При этом, особенно в последнее время, оспаривается лидерство этой группы препаратов в связи с выявленными негативными воздействиями.

Другой группой препаратов, используемых для послеоперационного обезболивания, являются местные анестетики, в частности, лидокаин.

Однако до сих пор не существует четкой стратегии выбора той или иной группы препаратов для послеоперационного обезболивания, особенно в группах пациентов общехирургического и травматологического профиля.

По данным проведенного исследования можно сделать вывод о том, что при условии адекватного интраоперационного обезболивания применение

наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде будет возможно только у 45 - 60% пациентов, имеющих:

- нормальный уровень β -эндорфина (пмоль/л) ($41,9 \pm 8,9\%$);
- повышенный уровень кортикотропного гормона (КТРФ, КРГ, МЕ/мл) ($51,6 \pm 8,6\%$);
- повышенный уровень кортизола (нмоль/л) ($71,6 \pm 6,7\%$);
- повышенный уровень ИИ ($11,9 \pm 6,0\%$) или нормальный ($51,6 \pm 9,0\%$);
- нормальный уровень ММС: фагоцитоз (%) ($45,2 \pm 8,9\%$); ФЧ (%) ($54,8 \pm 8,9\%$); ЗФ (%) ($45,2 \pm 8,9\%$);
- повышенный уровень НСТ-теста (NST, %) ($19,4 \pm 5,3\%$);
- нормальный уровень В-лимфоцитов (г/л) ($51,6 \pm 9,0\%$);
- нормальный уровень серотонина (мг/л) (75%);
- повышенный уровень цитокинов: IL1 (пг/мл) (5%); IL2 (пг/мл) (75%);
- низкий или нормальный уровень ФНО ($\text{TNF}\alpha$, пг/л) (4%).

Абсолютными показаниями (5-10% пациентов) будут являться:

- низкий уровень β -эндорфина (пмоль/л) (не выявлено в исследовании);
- повышенный уровень цитокинов: IL1 (пг/мл) (до 5%) и IL6 (пг/мл) (не выявлено в исследовании);
- повышенный уровень ИИ ($11,9 \pm 6,0\%$);
- повышенный уровень натуральных киллеров (НК, NK, CD16,%) (не выявлено в исследовании);
- В-лимфоцитоз (не выявлено в исследовании);
- повышенный уровень Т-лимфоцитов (в частности, Т-хелперов) (не выявлено в исследовании).

Учитывая то, что ответ как гормонального, так и иммунного звена пролонгирован до 24-72 часов, и с учетом выраженного иммунодепрессивного эффекта наркотических анальгетиков в этот период, целесообразно рассмотреть вопрос о редукции дозы и/или переходе на другую группу препаратов для обезболивания (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин и др.). 3-и сутки (72 часа) - необходимо считать периодом пересмотра стратегии аналгоседации.

Противопоказанием для назначения наркотических анальгетиков и, соответственно, показанием для использования альтернативных вариантов обезболивания (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.) является (15-45% пациентов без нарушения гемодинамики и ритма сердца):

- повышенный уровень β -эндорфина (пмоль/л) (до 60% пациентов);
- низкий уровень серотонина (до 25%);
- низкое содержание Т-общих лимфоцитов (CD3,%) ($6,5 \pm 4,4\%$);
- низкое содержание Т-хелперов (CD4,%) ($38,7 \pm 8,7\%$);
- сниженный ИИ ($25,8 \pm 7,8\%$);
- сниженный уровень натуральных киллеров (НК, NK, CD16,%) ($22,6 \pm 7,5\%$);
- низкое содержание В-лимфоцитов (20-50%);
- низкий показатель НСТ-теста (NST, %) (до 35%);
- нормальный уровень кортикотропного гормона (КТРФ, КРГ, МЕ/мл) ($48,4 \pm 9,0\%$);
- нормальный уровень кортизола (нмоль/л) ($19,4 \pm 7,1\%$);
- нормальный уровень IL2 (пг/мл) ($25,8 \pm 7,9\%$) и IL4 (пг/мл) ($22,6 \pm 7,5\%$);
- высокий уровень гистамина (мг/л) (17%);
- высокий уровень СРБ (до 90%);
- высокий уровень ФНО ($\text{TNF}\alpha$, пг/л) (96%).

Седативная терапия

Если обезболивание (аналгезия) показано абсолютно всем пациентам в послеоперационном периоде, как основная составляющая интенсивной терапии не только в отделении ИТ, а и в хирургическом/травматологическом стационаре, то, при всей простоте термина, седативная терапия проводится, как правило, в отделении интенсивной терапии (реанимации) и показана далеко не всем. Более того, как следует из результатов проведенного литературного обзора, является «необходимым злом».

Как показано в нашем исследовании, седативная терапия показана пациентам, имеющим исходные (при переводе из операционной) полиорганные

нарушения (по SOFA): 16 баллов – $6,5 \pm 4,4\%$ - абсолютные показания; 13-14 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$ и 11-12 баллов – $12,9 \pm 6,0\%$ - относительные показания. То есть, до 30% пациентов, имеющих показания для проведения продленной ИВЛ в послеоперационном периоде. Именно эти пациенты и явились основной группой, для которой проводилась разработка стратегии аналгоседации, и именно этим обусловлено относительно небольшое количество пациентов, взятых в исследование, так как до 70% травмированных продолжили лечение в профильных отделениях.

При оценке полиорганности поражения, обращало на себя внимание то, что истинного исходного поражения дыхательной системы не имелось у пациентов, а речь шла о нарушениях в сердечно-сосудистой системе (до 3 баллов у $16,1 \pm 6,6\%$), печеночной дисфункции (до 2 баллов у $19,4 \pm 7,1\%$) и почечной дисфункции (до 2 баллов у $25,8 \pm 7,9\%$). Наличие исходного, при переводе из операционной, иммунодефицита (примерно, у 30% пациентов) и выраженной воспалительной реакции (повышенный СРБ у 90%), позволяло говорить о «биотравме легких». Именно учет всех предвходящих моментов, мог позволить не допустить перехода «биотравмы легких» в ОРДС и/или вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП).

Правильно выбранные режимы ИВЛ (с максимально возможным быстрым отлучением от респиратора), режимы седации, режимы антибактериальной терапии (АБТ) и режимы кормления – являются основными компонентами стратегии аналгоседации для этих пациентов.

С учетом выявленных особенностей и возможностей (протоколов) отделения ИТ, в котором проводилось исследование, дальнейшая оценка ПОН проводилась по шкале APACHE II.

Отдельного внимания заслуживали пациенты с угрозой развития нейровоспаления – острой церебральной недостаточности (ОЦН) – послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Это - пациенты с интраоперационными колебаниями BIS – индекса ($22,6 \pm 7,5\%$), пациенты с выявленным ухудшением, по сравнению с предоперационным периодом,

когнитивной функции ($12,9 \pm 6,0\%$) - MMSE ≤ 26 баллов и пациенты с повышенным уровнем белка S 100 ($55,5\%$ пациентов) и повышенным СРБ (90%), что могло характеризовать нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление (как минимум, риск его возникновения). Учет этих изменений также диктовал необходимость коррекции седативной терапии (аналгоседации) для этих пациентов.

Роль циркадных ритмов и влияние на них препаратов для седативной терапии отражено во многих публикациях, в том числе и авторских работах. Однако, впервые выявлены/уточнены возможные иммунные механизмы, приводящие к нарушениям серотонинового обмена у пациентов с травмой. Известно, что IL2 повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2,3-диоксигеназы. Повышение активности этого фермента способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина в мозге и это сопровождается ослаблением серотониноэргических механизмов мозга и синтеза эндогенного мелатонина. В раннем послеоперационном периоде (перевод из операционной) нормальные уровни IL2 (пг/мл) имеют лишь $25,8 \pm 7,9\%$ пациентов, до 75% пациентов имеют разной степени повышенные показатели данного цитокина. Это дополнительно демонстрирует факт необходимой коррекции и контроля уровней IL2 (как момент коррекции циркадных ритмов) и уровней эндогенного мелатонина и серотонина (как продуктов триптофанового обмена). Подбор дозы препаратов для постоянной внутривенной седации также должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Важная практическая рекомендация – снижать стартовую дозу седации в ночное время. Учитывая циркадный ритм и выявленные фармакологические особенности, возможно, необходимо рассмотреть схему проведения седативной терапии в режиме – пропофол днем, тиопентал натрия или мидазолам ночью.

Также важным моментом является снижение доз используемых препаратов для седации начиная с 3-их суток (72 часа) проведения седативной терапии.

Таким образом, как и при расчете дозы анальгетических препаратов, базовыми

для стратегии аналгоседации можно считать 3-и сутки (72 часа) – когда необходимо проводить коррекцию (уменьшать, отменять, менять препарат).

Динамическое снижение уровня содержания серотонина в крови может также быть следствием снижения функциональной активности эпифиза и других серотонин-эргических структур. В данном исследовании выявлено, что до 25% пациентов имеют низкий уровень серотонина при переводе из операционной в ОРИТ. А к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается достоверно сниженный уровень серотонина плазмы крови по сравнению с показателями здоровых добровольцев ($p < 0,05$), что затрудняет пробуждение после длительной ИВЛ. Болюсное внутривенное введение 10 мг серотонина адипината позволяет создавать условия для оценки неврологических, витальных показателей и создания условий для экстубации.

Показания и сочетание препаратов для аналгоседации

Исходя из имеющихся литературных данных, наиболее предпочтительным для данной категории пациентов являлся дексмететомидин, действие которого представлено на Рисунке 3.4.

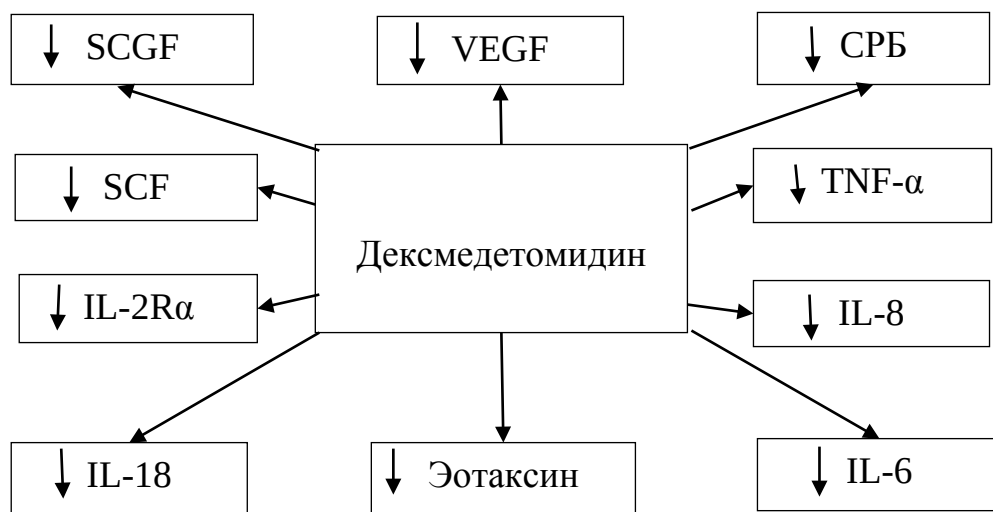


Рисунок 3.4. Суммарное действие дексмететомидина

Исходя из иммунного статуса пациентов (исходно повышенный уровень ФНО, ИЛ 2 и СРБ) данный седативный препарат будет показан 75-90% пациентов.

Суммарное действие местных анестетиков показано на Рисунке 3.5.



Рисунок 3.5. Суммарное действие местных анестетиков

Наиболее удачным, возможно, будет сочетание дексметомидина с опиоидными анальгетиками, за счет умеренной стимуляции ими ИЛ 1 и ИЛ 6, и снижения дексметомидином уровня ФНО (Рисунок 3.6).

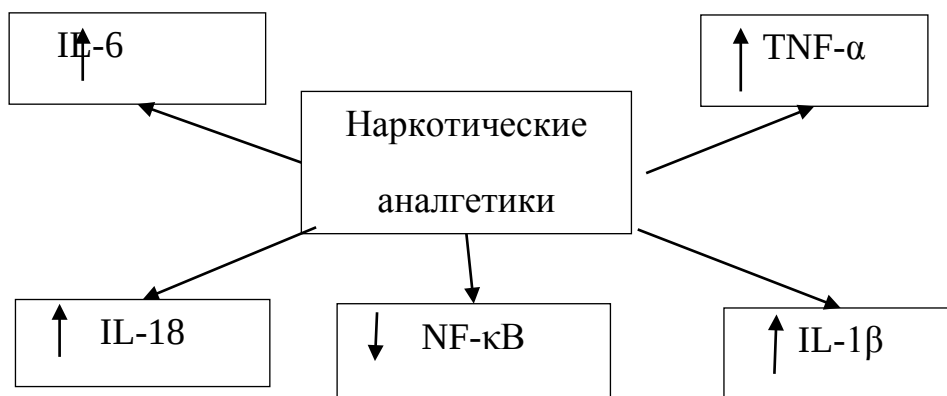


Рисунок 3.6. Суммарное действие наркотических анальгетиков

Пропофол, как наиболее применяемый и управляемый препарат, является, вероятно, также удачным седативным препаратом выбора, учитывая его про- и противовоспалительные способности (Рисунок 3.7).

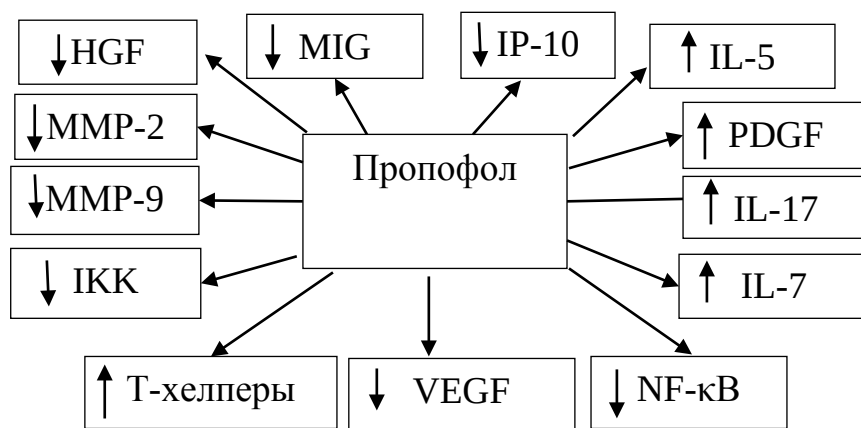


Рисунок 3.7. Суммарное действие пропофола

Ограничением будут являться до 25% пациентов с нестабильной гемодинамикой, ограничение по длительности применения до 3-х суток, в связи с возможностью развития PRIS и ограничение по дозе – не более 2 мг/кг/час.

Учитывая исходный иммунный статус пациентов, пропофол абсолютно показан 40% пациентов (сниженный уровень Т-хелперов), показан до 95% у пациентов с нормальным или сниженным уровнем ИЛ1. Учитывая отсутствие доказанного действия на уровень ФНО и СРБ, возможно, удачным будет сочетание как с альтернативным обезболиванием (ненаркотические аналгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.), так и с наркотическими аналгетиками.

Тиопентал натрия, в отличие от пропофола, обладает выраженным иммунодепрессивным действием (Рисунок 3.8).

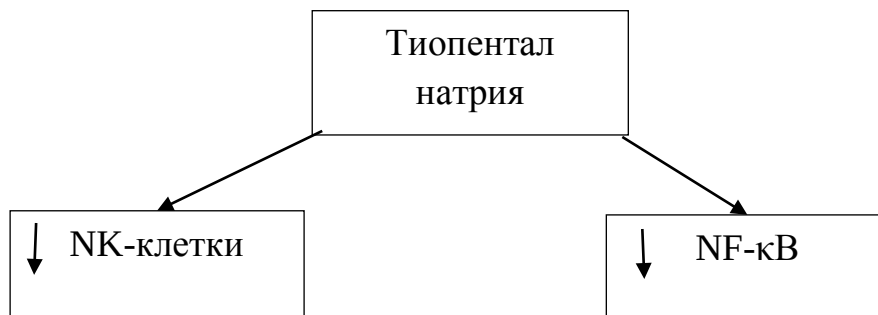


Рисунок 3.8. Суммарное действие тиопентал натрия

Исходя из исходного иммунного статуса, тиопентал натрия может быть показан от 20 до 50% пациентов с недостаточностью В-системы лимфоцитов.

Исходя из суммации воздействия, удачным может быть сочетание тиопентал натрия с наркотическими анальгетиками и неудачным – с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.). По данным влияния на функцию эпифиза, возможно кратковременное применение в альтернирующем режиме с пропофолом (тиопентал натрия в ночное время, пропофол – в дневное).

Мидазолам. По данным литературного обзора, мидазолам, как представитель короткодействующих бензодиазепинов, для категории пациентов с травмой, возможно, также является препаратом выбора. Исходя из данных пациентов, абсолютно противопоказан у 5% пациентов с выявленной гиперстрессовой реакцией. Учитывая влияние на циркадные ритмы, показанием для применения будет являться ночное время. Действие мидазолама представлено на Рисунке 3.9.



Рисунок 3.9. Суммарное действие мидазолама

Удачным сочетанием будет применение препарата с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.), благодаря уравнивающему воздействию на иммунную систему. Зафиксированные отрицательные явления мидазолама, из-за которых он объявлен «величайшим преступником», возможно, проявляются при сочетанном применении с наркотическими анальгетиками.

Кетамин – внутривенный анестетик, переживающий «второе рождение», благодаря доказанному нейропротективному, противовоспалительному и антигипоксическому действию. Важным указанием является редукция дозы до 0,2-

0,5 мг/кг, при которых не проявляются отрицательные эффекты кетамина в виде галлюцинаторно-бредового синдрома и повышения ВЧД. Его применение при выраженном воспалительном/септическом состоянии является рациональным. Удачным может являться сочетание с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, местные анестетики и др.), благодаря чему суммируется иммуномодулирующее и гемодинамическое воздействие.

Действие кетамина показано на Рисунке 3.10.



Рисунок 3.10. Суммарное действие кетамина

Нутритивная поддержка и адъювантная терапия

С учетом необходимости коррекции нутритивного статуса пациентов ОИТ, для пострадавших, находящихся на ИВЛ, обоснованным и безопасным будет энтерально-парентеральное питание. При этом, базовым в течение первых 3-х суток (72 часа) может являться парентеральное питание с расчетом суточной потребности, энтеральное же питание будет рассматриваться как вспомогательное.

Согласно определению, ранним является энтеральное питание в течение 48 ч после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Энтеральное питание следует начинать как можно скорее, потому что оно само по себе может способствовать кишечной перистальтике. Существуют и другие причины для поддержки раннего энтерального питания. Раннее начало может предотвратить атрофию кишечной мукозы и амортизацию желудочно-кишечной перистальтики. Кроме того, считается, что раннее начало энтерального питания может предотвратить бактериальную транслокацию. Аспирация является одним из наиболее тяжелых осложнений энтерального питания, особенно у пациентов с

седацией и на ИВЛ. Поэтому, скорость энтерального питания начинают с 25 мл/час, добиваясь усвоения -100 мл/час, что может быть показанием для перевода на полное энтеральное питание. Обязательным является контроль остаточного объема желудка (не более 50-150 мл) каждые 4-6 часов, постоянное, а не почасовое кормление (с обязательным ночным перерывом) и поддержание уровня внутрибрюшного давления для пациентов на ИВЛ не более 12 мм рт.ст. (измерение не реже 2 раз в день). Методом профилактики также является высота изголовья кровати (от 30° до 45°), при этом, метоклопрамид и антагонисты морфиномиметиков признаны небезопасными.

Необходимо учитывать параметры препаратов по их влиянию на стимуляцию или угнетение аппетита. С этих позиций, в ранговости препаратов для послеоперационной седации, первое место занимает мидазолам, затем пропофол и тиопентал натрия, как стимулирующие аппетит и перистальтику кишечника.

Максимальным угнетающим воздействием на перистальтику и аппетит обладают наркотические анальгетики. С этих позиций, наиболее приемлемым препаратом для обезболивания является лидокаин. Необходимо рассмотреть вопрос о его применении, начиная с 48-72 часов, как средства, позволяющего нивелировать вагальные реакции ИВЛ, средства, стимулирующего перистальтику, для создания условий для перевода на самостоятельное дыхание, а затем на энтеральное питание.

Применение антибактериальных препаратов неизбежно на фоне ИВЛ и будет приводить к дисбактериозу кишечника, вздутию кишечника (вплоть до компартмент-синдрома), снижению вентилируемой поверхности легких, раздражению чревного сплетения с патологическими вагальными реакциями, приводящими к патологическому кругу нарушений с повторным поражением легких и уже формированием ВАП и ОРДС (переход от биотравмы) и прогрессированием церебральных нарушений с когнитивной дисфункцией.

Возможным адъювантным направлением решения данной проблемы, кроме регуляции функции кишечника, будет являться адекватный выбор режимов антибактериальной терапии. Применение фторхинолонов (ципрофлоксацина или левофлоксацина) может быть перспективным новым вариантом

антибактериальной терапии у пациентов с биотравмой легких, имеющих риск развития дисбиоза, ВАП и последующих когнитивных расстройств.

Таким образом, разработка концепции аналгоседации у пациентов с травмой в ОИТ на ИВЛ будет включать в себя следующие знаковые моменты:

1. Первые 72 часа проведения аналгоседации необходимо признать критическими для принятия решения:

- о смене режима аналгезии (отмене НА (фентанил) или переходе на альтернативное обезболивание (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.));

- смене режима седации (уменьшении доз вводимых препаратов);

- переводе на полное энтеральное питание;

- о смене режимов ИВЛ, с переходом на режимы, поддерживающие самостоятельное дыхание.

2. Необходимо разделять режимы седации на ночные и дневные с использованием в качестве дневного седативного средства - пропофола (в больших дозировках), в качестве ночного – тиопентал натрия или мидазолама (в меньших дозировках).

3. Дексмететомидин можно признать базовым препаратом, вопрос об изменении дозировок и возможности перехода на моно-введение после 3-х суток требует уточнения.

4. 75% пациентов нуждаются в «консервации сна», путем введения экзогенного мелатонина.

5. 5-е сутки терапии являются контрольными для решения вопроса об отказе от респиратора:

- у 25% пациентов существует абсолютная необходимость в применении экзогенного серотонина.

6. Возникновение вентилятор-ассоциированной пневмонии, как осложнения исходной «биотравмы легких» будет являться показанием для использования «септических режимов» седации с применением кетамина как моно-варианта или в сочетании с лидокаином (или альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, местные анестетики и др.)).

Концепция аналгоседации у пациентов с травмой в ОИТ на ИВЛ представлена на Рисунке 3.11.

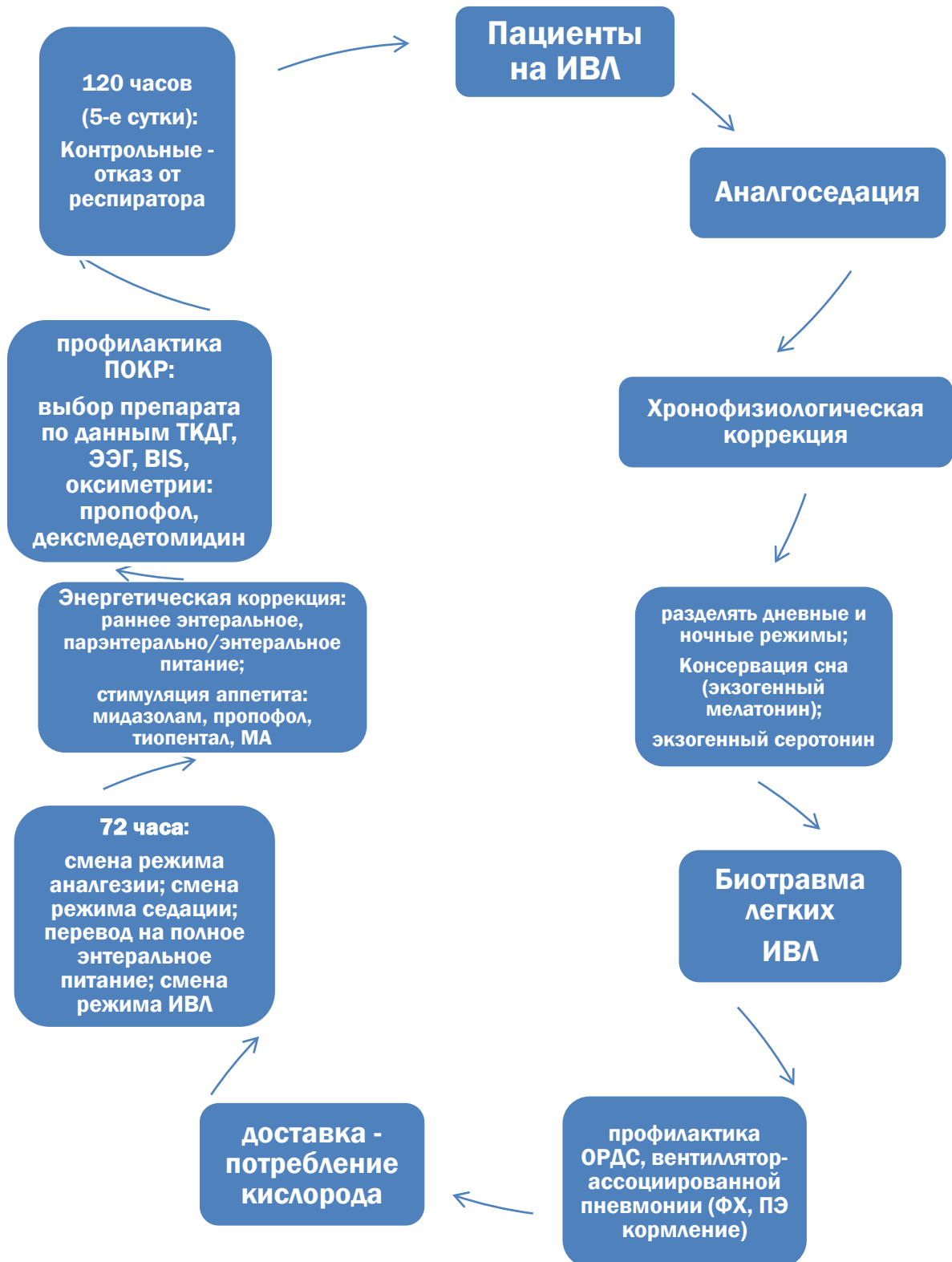


Рисунок 3.11. Концепции аналгоседации у пациентов с травмой в ОИТ на ИВЛ

3.4. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ в ответ на проведение седативной терапии

3.4.1. Инфузия тиопентал натрия

Изменение показателей BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии под влиянием инфузии тиопентал натрия представлено в Таблице 3.44.

Таблица 3.44

Динамика показателей BIS-мониторинга и церебрального оксиметра под влиянием инфузии тиопентал натрия

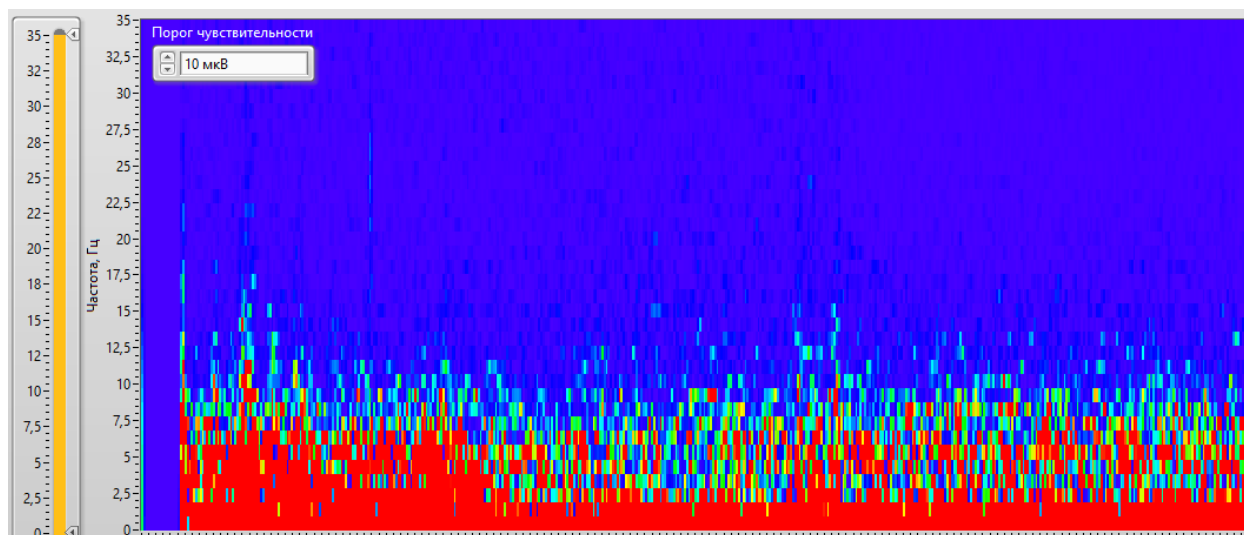
Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS-показатель	44,10±3,30	43,32±3,21	42,43±3,75	37,07±3,05	34,11±2,13*
ScvO ₂ %	81,06±6,98	82,08±6,11	81,45±6,08	88,57±6,12	88,21±4,12

* P<0,05 по отношению к первым суткам.

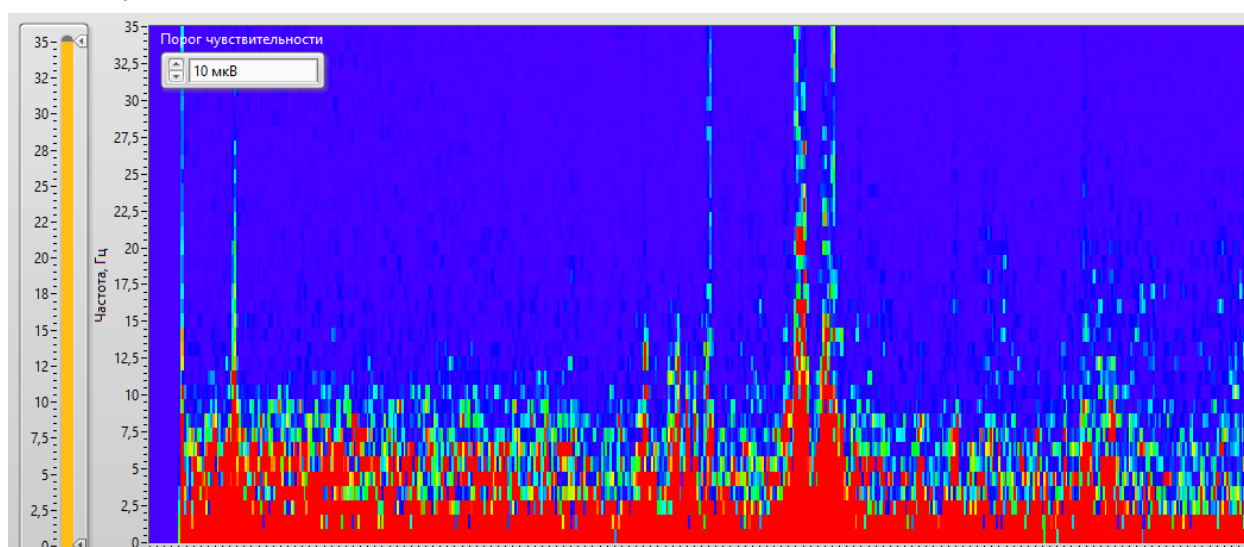
BIS– биспектральный индекс.

ScvO₂– степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови.

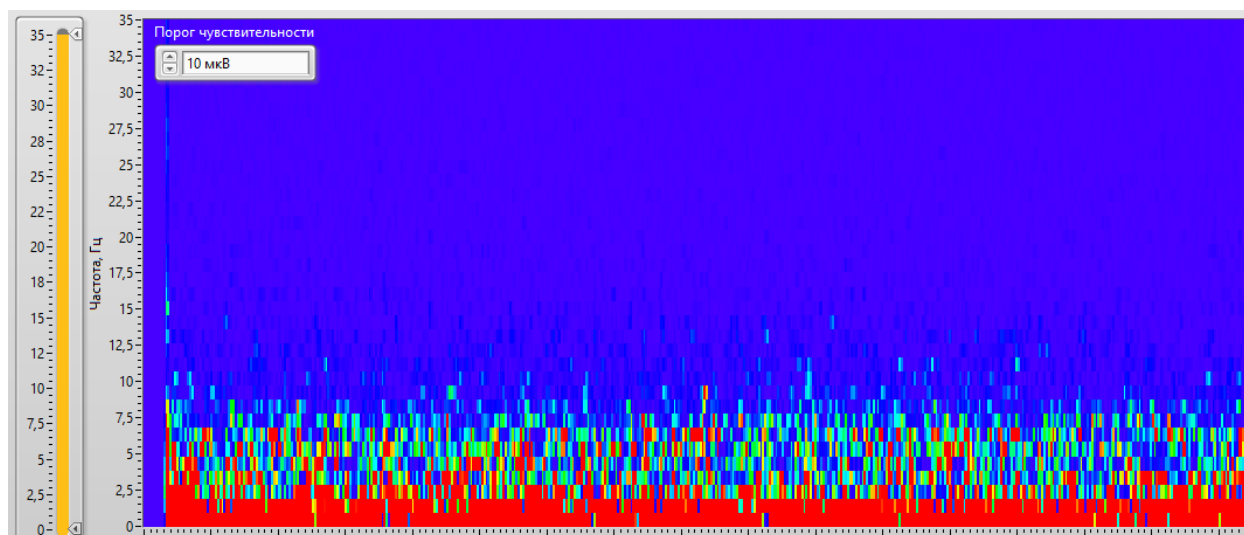
Изменения ЭЭГ в ответ на введение тиопентал натрия на 1-м, 2-м и 3-м этапах исследования представлены на Рисунке 3.12, Рисунке 3. 13.



А.



Б.



В.

Рисунок 3.12. Вейвлет-преобразование ЭЭГ на 1-м (А), 2-м(Б) и 3-м(В) этапе исследования, пациент Э., женщина, 58 лет.

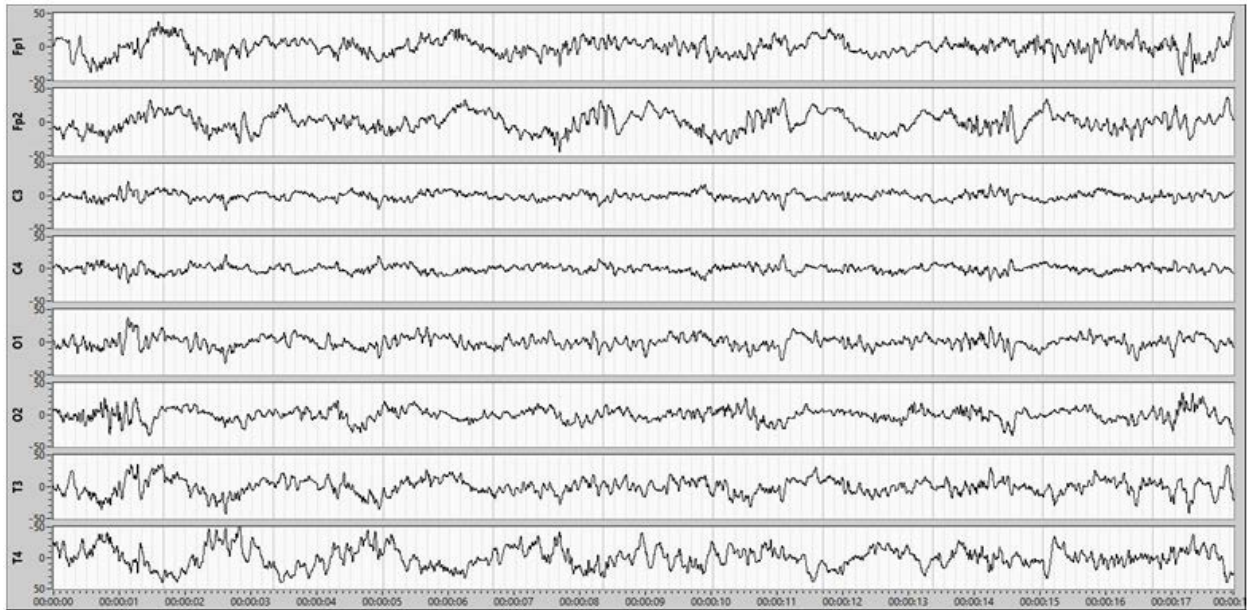


Рисунок 3.13. Нативная ЭЭГ-кривая на 3-м этапе исследования, пациент Э., женщина, 58 лет.

Особенностями динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии тиопентал натрия являлись следующие изменения.

В момент введения препарата (2 этап исследования) статистически значимо ($p \leq 0,05$, критерий критерий Уилкоксона (кУ)) возростала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах θ - и β - ритмов на фоне падения межполушарной когерентности (МПКГ) в симметричных лобных (Fr_1Fr_2) и височных (T_3T_4) отведениях, максимально за счет падения сочетанности в альфа-диапазоне (Таблица 3.46), при одновременном росте МПКГ между левой лобной и правой височной областями (Fr_1T_4) в дельта-диапазоне и правой центральной и левой окципитальной областями (C_4O_1) в альфа 1- поддиапазоне.

Через полчаса после введения препарата (3-й этап) данные тенденции изменений ОСМ сохраняются (Таблица 3.46, 3.47). Выявлены периоды организованной тета- активности, альфа- активность сохраняется в виде «веретен сна», чаще как «веретено с вертексной волной» - во всех исследуемых областях коры (Рисунок 3.12, 3.13). Продолжается разобщение ЭЭГ- ритмов в симметричных лобных отделах. В симметричных височных отведениях. наоборот, уровень МПКГ повышается ($p \leq 0,05$, кУ), максимально за счет увеличения

сочетанности в дельта- диапазоне. Выявлен рост МПКГ в симметричных окципитальных (O_1O_2) отведениях, максимально в δ - и α - диапазонах.

Через 1 час после проведения инъекции (4 этап) был зафиксирован выраженный рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет увеличения ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ в дельта- диапазоне при падении ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ альфа1-, бета1- и бета2- диапазонов. На нативных ЭЭГ кривых в этот период отсутствуют «веретен сна». Разобщение альфа- и бета- активности в симметричных лобных, центральных и окципитальных отделах нарастает. МПКГ в «асимметричны» парах - левой лобной и правой височной областях (Fr_1T_4), правой центральной и левой окципитальной областями (C_4O_1) – сохраняются достаточно высокими для бета1- и бета2- поддиапазонов.

Накопительный эффект препарата сохранялся на протяжении всего периода – до 3-х суток – этапы 5 и 6 (Таблица 3.45, 3.46) и проявлялся максимально высокими уровнями ОСМ в δ - и θ - диапазонах с максимально низким уровнем α - $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - ритмов. Это синхронизировалось с умеренным падением МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет низкой сочетанности в дельта-, альфа-, бета- диапазонах при высоком уровне «межфронтальной» сочетанности тета- ритма. МПКГ в симметричных затылочных отведениях оставалась очень низкой, в симметричных височных отведениях была достаточно высокой. Выявлен выраженный рост МПКГ в «асимметричных» парах - Fr_1T_4 и C_4O_1 - за счет роста ($p \leq 0,05$, кУ) сочетанности в альфа- и бета- диапазонах.

Этап пробуждения (7 этап) характеризовался ростом ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ в поддиапазоне «таламического» альфа1- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет роста сочетанности активности в диапазонах от 0,5-до 13 Гц (δ -, θ - и α - ритмы) и выраженного «межфронтального» разобщения в бета1- и бета2- диапазонах. В симметричных височных, центральных и окципитальных отведениях, в «асимметричных» парах проявлениями «пробуждения» после седации тиопентал натрием являлось

падение МПКГ ($p \leq 0,05$, кУ), максимально за счет снижения ($p \leq 0,05$, кУ) сочетанности в δ -, α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - диапазонах.

На 2 этапе исследования – введение препарата - статистически возрастали ($p \leq 0,05$) показатели скорости кровотока билатерально уровень индекса пульсации и, соответственно, уровень циркуляторного сопротивления, вазоспазма, как в сосудах каротидного бассейна (КБ), так и в вертебробазилярной бассейне (ВББ) (Таблица 3.48).

Через полчаса после введения препарата (3-й этап) V_{ps} снижается, не достигая, однако, уровня 1-го этапа (Таблица 3.48). Выявлено умеренное снижение вазоспазма (по данным PI), максимально выраженное в бассейне СМА. Уровень циркуляторного сопротивления в ВББ оставался достаточно высоким. Эти тенденции сохраняются и через 1 час после проведения инъекции (4 этап) (Таблица 3.48).

Минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ был зафиксирован к концу первых суток и сохранялся до конца исследования (этапы 5 и 6), что обеспечивало снижение внутричерепного давления (ВЧД). Накопительный эффект препарата на 3-и сутки характеризовался умеренным ростом ($p \leq 0,05$, кУ) уровня PI и, соответственно, вазоспазма, в каротидном бассейне и падением $p \leq 0,05$, кУ) уровня PI в ВББ.

На этапе пробуждения (7 этап) зафиксирован рост ($p \leq 0,05$, кУ) V_{ps} в бассейнах СМА и ПА билатерально с восстановлением циркуляторного сопротивления до уровня 1-го этапа. После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии.

Уровень BIS - индекса умеренно прямо ($\tau = 0,5$; $\rho = 0,7$) коррелировал с показателем ОСМ (%) θ - ритма (Таблица 3.49), что отражало высокий уровень «седативного» влияния тиопентала натрия на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции - зоны функционирования т.н. «центров бодрствования», активно задействованных в формировании «нормальной» картины физиологического сна. Выявлены высокие обратные корреляционные связи BIS и ОСМ в бета 2- диапазоне ($\tau = -0,8$; $\rho = -0,92$) и в бета 1-

диапазоне ($\tau=-0,7$; $\rho=-0,85$), что отражает значимое падение активности корковых структур при формировании медикаментозной седации тиопентал натрием.

Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях (Таблица 3.50) – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола - не имеет прямых или обратных высоких корреляционных связей (КС) с BIS-индексом. Мощность корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ T_3T_4 » в δ - диапазоне обратные средние КС ($\tau=-0,6$; $\rho=-0,82$) и прямые высокие КС в θ - диапазоне ($\tau=0,75$; $\rho=0,89$). Следует подчеркнуть, что «межтемпоральные» взаимодействия, отражают степень напряженности неспецифического лимбико-гиппокампального уровня регуляции ЦНС, то есть, структур, которые принимают активное участие в физиологической смене «сон-бодрствование» у здорового человека. Также высокая прямая корреляционная связь была выявлена между парами «BIS-индекс и МПКГ C_3C_4 », максимально в диапазоне $\alpha 1$ -поддиапазоне. Так как динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных отделов (C_3C_4) определяется функциональным состоянием диэнцефальных образований, седативный эффект тиопентала натрия, таким образом, обеспечивается диэнцефальными и таламическими взаимодействия (Таблица 3.51, 3.52).

Высокая обратная, практически прямая, корреляционная связь была определена для пар «BIS-индекс и МПКГ Fr_2T_3 по $\beta 2$ -ритму» ($\tau=-0,9$; $\rho=-0,95$), «BIS-индекс и МПКГ C_3O_1 по δ -ритму» ($\tau=-0,9$; $\rho=-0,92$). Так как динамика когерентности биопотенциалов в проекции ствола – отведения C_3-C_4 и O_1-O_2 определяется функциональным состоянием ретикулярной формацией верхнестебельного уровня, эффективность седации тиопентала натрия связана с падением активирующих влияний на кору со стороны РФ. Снижение этих влияний обеспечивается и особенностями ауторегуляции кровотока в ВББ - систолическая скорость кровотока в ПА билатерально достигает минимальных значений на высоте седации. Интересны высокие обратные корреляционные связи

между уровнем индекса BIS коэффициента асимметрии кровенаполнения, как в КБ ($\tau=-0,65$; $\rho=-0,85$), так и в ВББ ($\tau=-0,85$; $\rho=-0,92$) (Таблица 3.53).

Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата тиопентал натрия достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, как корковых, так и подкорковых систем, и особенности интракраниального кровотока. Доказательством этому являлись зафиксированные ВПКС между динамикой показателя BIS и параметрами количественной ЭЭГ, описывающие уровень активности лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и таламических систем, и ВОКС между значениями BIS-индекса и показателями кровотока.

Таблица 3.45

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	(множественные сравнения)
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
Дельта-	33,6 (22-40) ⁴⁵⁶	41,1 (23-56)	48,7 (22-52)	56,8 (41,2-60,8) ¹	55,9 (44,2-60,2) ¹	57,3 (45,2-64,2) ¹	40,5 (28,2-50,4)	P=0,046
Тета-	13,9 (8-22) ²⁶	26,7 (20-38) ¹	22,5 (19,8-28,7)	22,5 (15,6-24,5)	28,2 (18,8-30,2)	30,2 (25,4-38,0) ¹	23,1 (16,6-25,6)	P=0,048
Альфа-	32,2 (19-35) ³⁴⁵⁶⁷	22,3 (10-25,2)	14,7 (7-16,8) ¹	12,2 (11-15,6) ¹	11,9 (10-14,2) ¹	9,9 (7,8-12,0) ¹	13,9 (9,8-20,0) ¹	P $\leq$ 0,05
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) ³⁷	5,1 (2,6-6,8) ³⁷	9,6 (8,5-12,9) ¹²⁴⁵	5,2 (3,1-5,8) ³⁷	4,4 (3,8-5,6) ³⁷	5,4 (4,8-6,2) ⁷	10,6 (9,8-14,4) ¹²³⁴⁵⁶	P $\leq$ 0,05
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) ²³⁷	1,4 (1,2-2,8) ¹³⁷	4,6 (3,2-5,8) ¹²⁴	1,9 (1,4-2,2) ³⁷	1,4 (1,0-4,8) ⁷	1,2 (1,0-1,8) ⁷	4,8 (3,9-5,2) ¹²⁴⁵⁶	P $\leq$ 0,05
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) ²³⁴⁶⁷	0,5 (0,2-1,2) ¹³⁷	3,2 (1,5-5,8) ¹²⁴⁵	0,9 (0,5-1,5) ¹³⁷	0,6 (0,2-1,0) ³⁷	0,5 (0,2-0,8) ¹⁷	3,0 (2,0-3,6) ⁶	P $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.46

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели когерентности	До введения	Введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
Fp1Fp2 δ	0,49 (0,3-0,59) ⁴⁵	0,42 (0,24-0,50) ⁵	0,36 (0,3-0,48) ⁵	0,28 (0,12-0,3) ¹⁵⁷	0,12 (0,6-1,0) ¹²³⁴⁶⁷	0,3 (0,18-0,35) ⁵⁷	0,42 (0,35-0,46) ⁴⁵⁶	P≤0,05
Fp1Fp2 θ	0,43 (0,28-0,5)	0,39 (0,2-0,42)	0,46 (0,4-0,52) ⁵⁶	0,32 (0,24-0,36) ⁷	0,56 (0,5-0,58) ⁶	0,3 (0,2-0,38) ³⁵⁷	0,49 (0,4-0,56) ⁴⁶	P≤0,05
Fp1Fp2 α	0,44 (0,3-0,56) ²³⁴⁵⁶	0,16 (0,1-0,2) ¹⁶⁷	0,19 (0,16-0,25) ¹⁶⁷	0,07 (0,05-1,0) ¹	0,16 (0,1-0,24) ¹	0,1 (0,09-1,2) ¹²³	0,44 (0,4-0,5) ²³	P≤0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) ²³⁴⁵⁶⁷	0,25 (0,18-0,3) ¹	0,15 (0,1-0,22) ¹	0,24 (0,18-0,3) ¹	0,23 (0,2-0,3) ¹	0,25 (0,15-0,34) ¹	0,23 (0,18-0,28) ¹	P≤0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) ³⁴⁵⁶⁷	0,25 (0,16-0,32)	0,11 (0,08-0,16) ¹⁴⁵	0,07 (0,04-0,09) ¹³	0,08 (0,03-1,0) ¹³	0,07 (0,04-0,08) ¹³	0,03 (0,01-0,09) ¹	P≤0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) ²³⁴⁵⁶	0,14 (0,1-0,2) ¹	0,1 (0,08-0,14) ¹	0,12 (0,1-0,18) ¹	0,09 (0,05-1,2) ¹	0,1 (0,09-0,18) ¹⁷	0,04 (0,02-0,06) ⁶	P≤0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6) ²³⁴⁵⁶	0,25 (0,16-0,3) ¹⁵	0,17 (0,1-0,22) ¹⁷	0,18 (0,12-0,26) ¹	0,14 (0,1-0,18) ¹²	0,15 (0,11-0,25) ¹⁷	0,33 (0,25-0,45) ³⁶	P≤0,05
T3T4 δ	0,23 (0,2-0,3) ³⁷	0,22 (0,18-0,32) ³⁷	0,67 (0,6-0,9) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,4 (0,3-0,5) ³⁷	0,32 (0,3-0,45) ³⁷	0,4 (0,3-0,5) ³⁷	0,03 (0,02-0,05) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
T3T4 θ	0,56 (0,5-0,66) ³⁷	0,56 (0,48-0,6) ³	0,21 (0,18-0,26) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,35 (0,3-0,42) ³	0,52 (0,5-0,66) ³	0,32 (0,3-0,40) ³	0,45 (0,35-0,5) ¹³	P≤0,05
T3T4 α	0,53 (0,5-0,62) ²⁵	0,09 (0,2-1,2) ¹³⁴	0,56 (0,5-0,7) ²⁵⁶	0,38 (0,22-0,42) ²³⁵	0,6 (0,5-0,7) ¹³⁴⁶	0,35 (0,2-0,40) ²⁵	0,17 (0,1-0,25)	P≤0,05
T3T4 $\alpha 1$	0,46 (0,4-0,6) ²⁷	0,22 (0,2-0,26) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,54 (0,5-0,6) ²⁷	0,56 (0,5-0,62) ²⁷	0,6 (0,5-0,7) ²⁷	0,5 (0,5-0,63) ²⁷	0,07 (0,04-0,8) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05

Продолжение таблицы 3.46

1	2	3	4	5	6	7	8	9
T3T4 β 1	0,15 (0,1-0,2) ²	0,08 (0,02-1,0) ¹³⁴⁵⁶	0,27 (0,18-0,34) ²⁷	0,24 (0,2-0,26) ²⁷	0,36 (0,3-0,45) ²⁷	0,2 (0,18-0,25) ²⁷	0,02 (0,01-0,04) ³⁴⁵⁶	P≤0,05
T3T4 β 2	0,07 (0,03-0,1) ³⁴⁵⁶	0,06 (0,03-0,09) ³⁴⁵⁶	0,3 (0,2-0,4) ¹²⁷	0,3 (0,18-0,42) ¹²⁷	0,34 (0,3-0,36) ¹²⁷	0,3 (0,2-0,45) ¹²⁷	0,09 (0,04-0,1) ³⁴⁵⁶	P≤0,05
T3T4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) ²⁷	0,16 (0,1-0,26) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,42 (0,38-0,46) ²⁷	0,36 (0,3-0,46) ²⁷	0,44 (0,37-0,5) ²⁷	0,35 (0,3-0,45) ²⁷	0,08 (0,07-1,0) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C3C4 β 1	0,94 (0,9-0,95) ⁷	0,94 (0,92-0,94) ⁷	0,94(0,92-0,94) ⁷	0,91(0,9-0,94) ⁷	0,93(0,9-0,95) ⁷	0,91(0,9-0,93) ⁷	0,86 (0,8-0,9) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C3C4 β 2	0,63 (0,6-0,8) ³⁷	0,76 (0,6-0,8) ³⁷	0,86 (0,8-0,9) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,7 (0,6-0,78) ³⁷	0,62 (0,58-0,8) ³	0,7 (0,65-0,79) ³⁷	0,5 (0,4-0,6) ¹²³⁴⁶	P≤0,05
C3C4 суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,95 (0,9-0,98)	P≤0,05
O1O2 δ	0,18 (0,1-0,22) ³⁴⁷	0,13 (0,1-0,16) ³⁴⁷	0,28 (0,2-0,32) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,09 (0,03-0,1) ¹²³⁵⁷	0,18 (0,1-0,24) ³⁴⁷	0,12 (0,1-0,18) ¹²³⁵⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) ³⁵⁷	0,13 (0,1-0,2) ³⁵⁷	0,09 (0,05-1,0) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,21 (0,15-0,3) ³⁷	0,31 (0,25-0,4) ¹²³⁷	0,21 (0,15-0,3) ³⁷	0,04 (0,02-0,05) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05) ³	0,02 (0,01-0,05) ³	0,32 (0,2-0,35) ¹²⁴⁵⁶	0,08 (0,02-0,1) ³	0,05 (0,02-0,09) ³	0,08 (0,02-0,1) ³	0,04 (0,02-0,05)	P≤0,05
O1O2 α 1	0,07 (0,03-1,0) ³	0,05(0,03-0,09) ³	0,12 (0,1-0,15) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,14 (0,1-0,18) ³⁷	0,04(0,01-0,08) ³⁷	0,14 (0,1-0,18) ³⁷	0,05 (0,02-0,05) ³⁴⁵⁶	P≤0,05
O1O2 β 1	0,03 (0,02-0,04) ³	0,06 (0,02-0,08)	0,09 (0,07-1,2) ¹⁴⁵⁶⁷	0,03 (0,02-0,05) ³	0,02 (0,01-0,05) ³	0,03 (0,02-0,05) ³	0,02 (0,01-0,04) ³	P≤0,05
O1O2 β 2	0,09 (0,08-1,0) ³⁴⁵⁶⁷	0,09 (0,08-1,0) ³⁴⁵⁶⁷	0,05 (0,02-0,07) ¹²	0,03 (0,02-0,05) ¹²	0,05 (0,03-0,08) ¹²	0,03 (0,02-0,05) ¹²	0,02 (0,01-0,04) ¹²	P≤0,05
O1O2 суммарно	0,08 (0,05-1,01) ⁷	0,07 (0,05-1,0)	0,11 (0,09-1,5) ⁴⁵⁶⁷	0,08 (0,05-0,09) ³	0,05 (0,03-0,07) ³	0,08 (0,05-0,09) ³	0,03 (0,01-0,04) ¹³	P≤0,05
Fp1T4 δ	0,07 (0,05-0,08) ²³⁴⁵⁶⁷	0,27 (0,2-0,35) ¹⁷	0,32 (0,25-0,4) ¹⁷	0,21 (0,18-0,25) ¹⁷	0,2 (0,15-0,22) ¹⁷	0,2 (0,15-0,25) ¹⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
Fp1T4 θ	0,46 (0,4-0,55) ⁴⁵⁶	0,58 (0,5-0,6) ⁴⁵⁶	0,41 (0,35-0,5)	0,3 (0,2-0,35) ¹²	0,34 (0,2-0,38) ¹²	0,3 (0,2-0,35) ¹²	0,39 (0,25-0,45)	P≤0,05

Продолжение таблицы 3.46

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fp1T4 α	0,48 (0,4-0,55) ⁵⁷	0,18 (0,1-0,25)	0,39 (0,25-0,45) ⁷	0,31 (0,25-0,35) ⁷	0,38 (0,3-0,45) ¹⁷	0,31 (0,25-0,35) ⁷	0,19 (0,15-0,22) ¹³⁴⁵⁶	P≤0,05
Fp1T4 α 1	0,46 (0,4-0,55) ⁷	0,38 (0,3-0,45) ⁷	0,28 (0,2-0,35) ⁴⁶⁷	0,27 (0,2-0,3) ²⁷	0,45 (0,35-0,5) ³⁴⁷	0,28 (0,2-0,3) ³⁷	0,18 (0,15-0,22) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
Fp1T4 β 1	0,3 (0,2-0,5) ⁷	0,3 (0,2-0,4) ³⁷	0,19 (0,12-0,22) ²	0,17 (0,12-0,2)	0,29 (0,2-0,3) ³⁴⁷	0,2 (0,18-0,25) ⁷	0,13 (0,11-0,18) ¹²⁵⁶	P≤0,05
Fp1T4 β 2	0,11 (0,1-0,16) ²³⁷	0,08 (0,04-1,0) ¹³⁴⁷	0,22 (0,2-0,25) ¹²⁵⁷	0,18 (0,15-0,25) ²⁷	0,19 (0,12-0,2) ³⁷	0,2 (0,15-0,3) ⁷	0,05 (0,02-0,06) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
Fp1T4 суммарно	0,38 (0,3-0,45) ⁴⁶⁷	0,29 (0,2-0,34) ⁷	0,3 (0,2-0,5) ⁷	0,24 (0,2-0,3) ¹⁷	0,32 (0,3-0,34) ³⁴⁷	0,23 (0,2-0,3) ¹⁷	0,16 (0,1-0,2) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) ³⁴⁵⁶⁷	0,44 (0,4-0,5) ³⁴⁵⁶⁷	0,32 (0,28-0,36) ¹²⁷	0,77 (0,6-0,8) ¹²³⁷	0,71 (0,6-0,8) ¹²⁷	0,75 (0,62-0,8) ¹²⁷	0,16 (0,1-0,18) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5-0,7) ³⁷	0,73 (0,65-0,8) ³⁷	0,62 (0,55-0,65) ¹²⁷	0,58 (0,5-0,62) ⁷	0,63 (0,58-0,65) ⁷	0,55 (0,5-0,65) ⁷	0,11 (0,1-0,14) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 α	0,47 (0,45-0,56) ⁷	0,48 (0,4-0,6) ⁷	0,43 (0,4-0,5) ⁷	0,54 (0,48-0,58) ⁷	0,53 (0,48-0,55) ⁷	0,5 (0,45-0,57) ⁷	0,2 (0,15-0,22) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 α 1	0,27 (0,2-0,35) ²³	0,44 (0,4-0,55) ¹³	0,11 (0,1-0,18) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,4 (0,3-0,6) ³⁵⁶	0,59 (0,5-0,66) ³⁴	0,4 (0,3-0,6) ³⁵	0,25 (0,2-0,3) ³	P≤0,05
C4O1 β 1	0,31 (0,25-0,35) ²³⁶⁷	0,24 (0,2-0,25) ¹³⁶⁷	0,58 (0,45-0,6) ¹²⁴⁶⁷	0,42 (0,35-0,45) ¹²³⁵⁶⁷	0,63 (0,55-0,65) ¹²⁴⁶⁷	0,4 (0,38-0,46) ¹²³⁵⁷	0,12 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 β 2	0,25 (0,2-0,3) ²³⁴⁶	0,06 (0,02-0,08) ¹	0,43 (0,35-0,5) ¹⁷	0,39 (0,28-0,5) ¹⁷	0,37 (0,25-0,4) ⁷	0,35 (0,3-0,5) ¹⁷	0,26 (0,2-0,3) ³⁴⁵⁶	P≤0,05
C4O1 суммарно	0,39 (0,3-0,45) ⁵	0,44 (0,4-0,54)	0,43 (0,4-0,45) ⁶	0,48 (0,4-0,5) ⁵	0,61 (0,5-0,65) ¹⁴⁶	0,45 (0,4-0,5) ³⁵	0,18 (0,16-0,22) ¹²³⁴⁵⁶	P≤0,05

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (p<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.47

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели	До введения	Введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
BIS	97 (95-98) ²³⁴⁵⁶	64 (60-71) ¹³⁴⁵⁶⁷	40 (38-48) ¹²⁷	42 (40-48) ¹²⁷	43 (42-50) ¹²⁷	52 (41-53) ¹²⁷	97 (95-97) ²³⁴⁵⁶	p=0,025
EMG	46 (42-52) ³⁵	37 (32-47) ¹⁷	36 (35-42) ¹⁷	37 (32-45) ¹⁷	34 (30-37) ¹⁷	45 (40-50) ⁴⁵	42 (40-55) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (p<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.48

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии
тиопентал натрия

Показатели	До введения	Введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
ЧСС	82 (71-90)	82 (79-86)	80 (75-82)	81 (74-85)	80 (75-86)	82 (72-88)	82 (78-85)	p>0,05
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (95-110) ²³	150 (120-160) ¹⁴⁵⁶⁷	120 (110-135) ¹⁴⁵⁶⁷	100 (94-108) ²³	99 (93-99) ²³	96 (95-102) ²³	102 (92-110) ²³	P=0,046
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	98 (92-100) ²³⁴	160 (126-178) ¹⁵⁶⁷	130 (100-132) ¹⁵⁶⁷	130 (120-135) ¹⁵⁶⁷	109 (99-120) ²³⁴	104 (96-110) ²³⁴	112 (90-120) ²³⁴	P=0,023
Индекс пульсации справа (PI)	1,9 (1,5-2,1) ²⁶	5,9 (3,9-6,1) ¹³⁴⁵⁶⁷	1,6 (1,5-2,0) ²⁶	1,6 (1,5-2,4) ²⁶	1,2 (1,1-1,9) ²⁶	3 (1,9-3,5) ¹³⁴⁵⁷	1,1 (0,9-1,2) ²⁶	P $\leq$ 0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,9 (1,6-2,9) ²	2,9 (2,1-6,8) ¹	2,1 (1,9-2,2) ²	2,1 (2,0-2,5) ²	1,6 (1,4-1,9) ²	2,9 (2,5-3,5) ²	1,2 (1,0-2,5) ²	P=0,054
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (99-120) ²	140 (120-150) ¹³⁴⁵⁶⁷	110 (99-120) ²	110 (100-120) ²	90 (88-98) ¹²³⁴⁶	120 (100-120) ²	97 (89-100) ⁴⁶	P=0,086
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	98 (95-120)	120 (115-135)	120 (110-135)	120 (100-125)	104 (95-115)	120 (95-125)	99 (95-110)	p>0,05
Индекс пульсации справа (PI)	2,7 (1,9-3,1) ²	4,7 (3,2-5,7) ¹⁵⁶⁷	3,1 (3,0-4,6)	3,1 (2,5-3,6)	2,9 (1,9-3,0) ²	1,4 (1,1-2,0) ²	1,4 (1,1-1,9) ²	P=0,046
Индекс пульсации слева (PI)	3,5 (2,5-3,8) ³	3,5 (3,0-4,6) ⁶⁷	4,4 (3,9-4,5) ¹⁶⁷	4,4 (3,5-6,5) ⁶⁷	3,2 (2,5-4,5) ⁶⁷	2,1 (1,2-2,5) ²³	1,1 (1,0-1,2) ²³⁴⁵	P=0,024

Расшифровка к таблице: Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили). СМА – в бассейне среднемозговой артерии. ПА – в бассейне позвоночной артерии.

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.49

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) δ -	ОСМ (%) θ -	ОСМ (%) α -	ОСМ (%) $\alpha 1$ -	ОСМ (%) $\beta 1$ -	ОСМ (%) $\beta 2$ -
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла		0,5		-0,47	-0,7	-0,8
BIS Коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена		0,7		-0,65	-0,85	-0,92

Таблица 3.50

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных лобных и височных областях и уровнем BIS

Показатели	$Fp_1Fp_2 \alpha$	$Fp_1Fp_2 \alpha 1$	$Fp_1Fp_2 \beta 1$	$Fp_1Fp_2 \beta 2$	Fp_1Fp_2 суммарно	$T_3T_4 \delta$	$T_3T_4 \theta$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,5	0,5	0,5	-0,5	0,3	-0,6	0,77
BIS Коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	0,62	0,62	0,62	-0,65	0,5	-0,82	0,89

Таблица 3.51

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	$C_3C_4 \alpha 1$	$C_3C_4 \beta 1$	$C_3C_4 \beta 2$	C_3C_4 суммарно	$O_1O_2 \delta$	$O_1O_2 \theta$	$O_1O_2 \alpha$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,8	0,4	-0,5	0,8	-0,3	0,3	-0,7
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	0,89	0,6	-0,62	0,89	-0,5	0,5	-0,85

Таблица 3.52

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

Показатели	$Fp_1T_4 \delta$	$Fp_1T_4 \alpha$	$Fp_1T_4 \alpha 1$	$Fp_1T_4 \beta 1$	$Fp_1T_4 \beta 2$	$Fp_2T_3 \beta 2$	$C_4O_1 \alpha$	$C_4O_1 \beta 1$	$C_3O_1 \delta$	$C_3O_1 \beta 2$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,7	0,2	0,6	0,6	-0,6	-0,9	0,3	-0,7	-0,9	-0,6
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,85	0,4	0,75	0,75	-0,78	-0,95	0,5	-0,85	-0,92	-0,75

Таблица 3.53

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

Показатели	ЧСС	Vps (S) СМА	Vps (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Кэфф асиммет рии кро- вотока	Vps (S) ПА	Vps (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Кэфф асиммет рии кро- вотока
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,7	0,3	0,4	0,5	0,5	-0,65	-0,7	-0,3	-0,65	0,3	-0,85
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	0,85	0,5	0,55	0,56	0,56	-0,82	-0,85	-0,45	-0,72	0,4	-0,92

Непосредственно при переходе от бодрствования к дремоте, обнаружено уменьшение межполушарной асимметрии, свойственной бодрствованию, за счет максимального снижения уровня когерентности в доминантном полушарии (Мегун, 1965; Жаворонкова, Трофимова, 1997). Исследования Болдыревой и Жаворонковой (1989) показали, что в состоянии дремоты, у человека увеличивается когерентность активности симметричных точек коры больших полушарий. Причиной такого снижения когерентности в бет-та-диапазоне частот при засыпании, по мнению авторов, является ослабление активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга.

Интересные и не менее противоречивые результаты получены, также, при сравнении межполушарных отношений биоэлектрических процессов в медленноволновом сне. Показано, что у человека в симметричных отведениях ЭЭГ когерентность для дельта-, тета- и альфа-диапазонов частот в медленноволновом сне выше, чем в бодрствовании (Dumermuth et al., 1981, 1983).

Кросскорреляционный анализ оценки межполушарных функциональных взаимосвязей в бодрствовании и во сне выявил, что у человека в медленноволновой фазе сна скоррелированность биопотенциалов в симметричных областях коры головного мозга выше, чем в бодрствовании.

Межполушарная асимметрия (по показателям ЭЭГ) представляет собой динамический процесс, меняющийся как в течение всего периода сна, так и в соответствии с фазами и циклами сна. Качественной смене функционального состояния, а именно, переходу от бодрствования ко сну и от сна к бодрствованию, соответствует усиление взаимодействия полушарии мозга, приводящее к снижению межполушарных различий. Установлено, что при преимущественном доминировании правого полушария мозга в сигма- и альфа-диапазонах частот в состоянии релаксированного бодрствования и в течении сна развивается достаточно длительный и высокоэффективный сон, а при преимущественном доминировании левого полушария - сон длительный, но эффективность и качество его весьма низкие. Для здоровых испытуемых характерна преимущественное доминирование правого полушария в динамике развития сна;

для гипертензивных больных - преимущественное доминирование левого полушария.

3.4.2. Инфузия пропофола

Как нами ранее установлено путем титрования препаратов, для достижения уровня 5-го по шкале седации Ramsay необходимая доза инфузируемого пропофола составляет $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч. Аналогичная доза использовалась нами для длительной седации тридцати пациентов на протяжении пяти суток.

Динамика показателей BIS-мониторинга уровня глубины седации и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на длительной инфузии пропофола, приведена в таблице 3.54. Результаты приводятся на 12:00.

Таблица 3.54

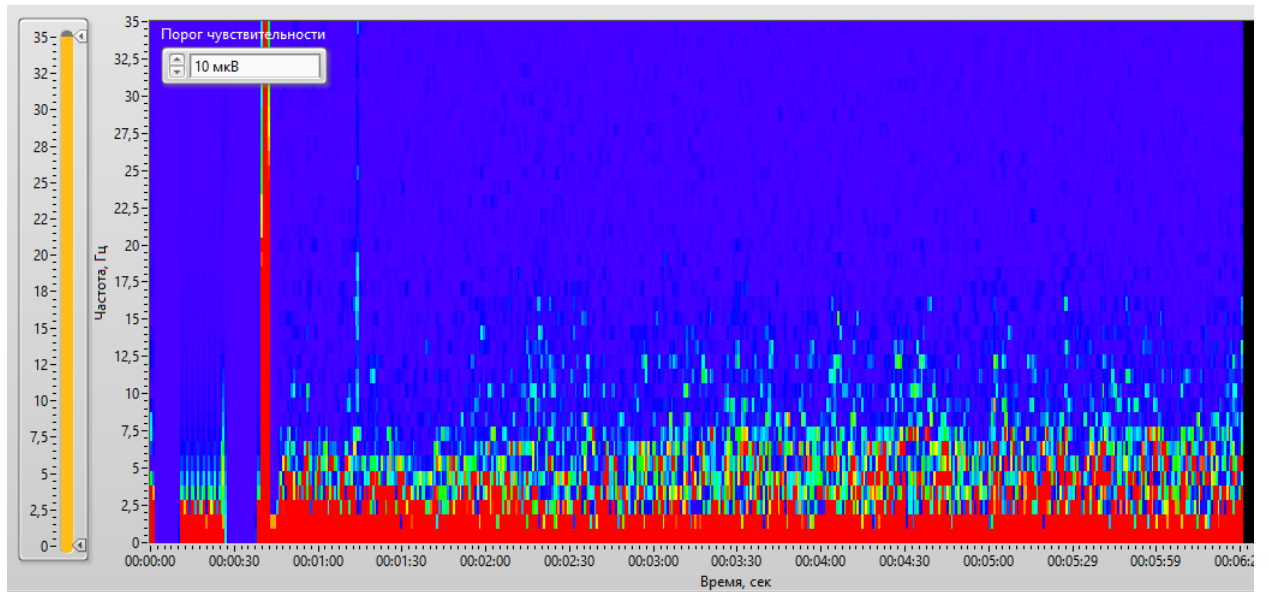
Динамика показателей BIS-мониторинга глубины сознания и содержания кислорода в венозной крови головного мозга у пациентов под влиянием инфузии пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS	$39,31 \pm 4,11$	$40,32 \pm 4,24$	$41,21 \pm 4,02$	$40,76 \pm 4,98$	$39,97 \pm 4,76$
ScvO ₂ %	$82,98 \pm 6,01$	$82,97 \pm 6,13$	$80,31 \pm 7,02$	$80,16 \pm 5,15$	$81,03 \pm 6,17$

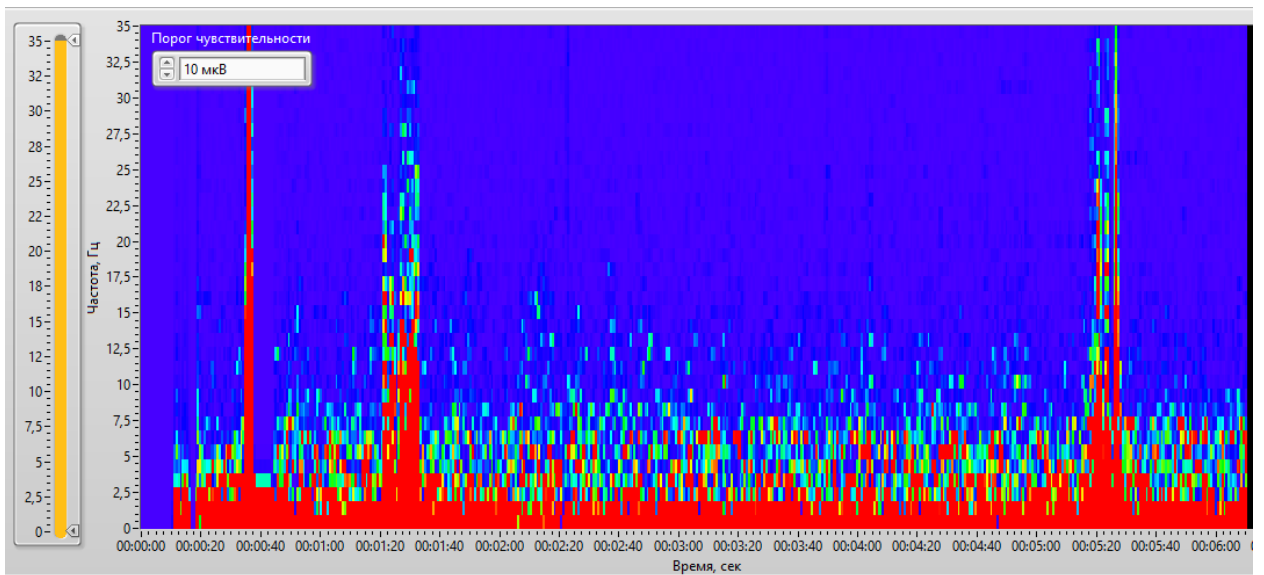
ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS – биспектральный индекс.

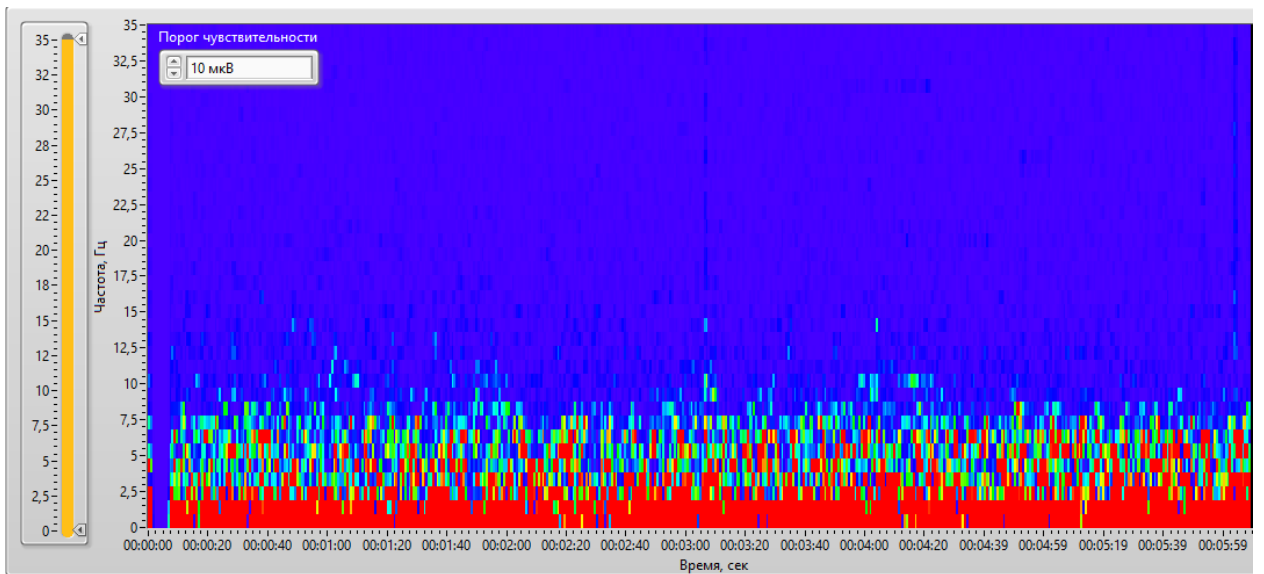
Изменения ЭЭГ в ответ на введение пропофола на I, II, III, IV, VI этапах исследования показаны на Рисунке 3.14, 3.15.



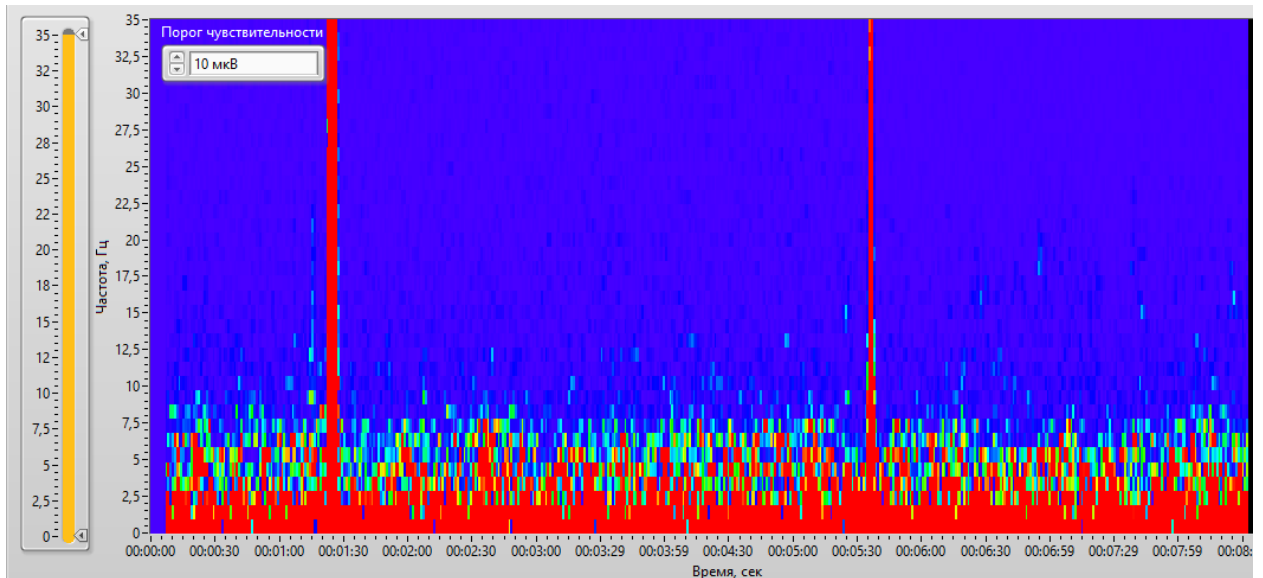
А.



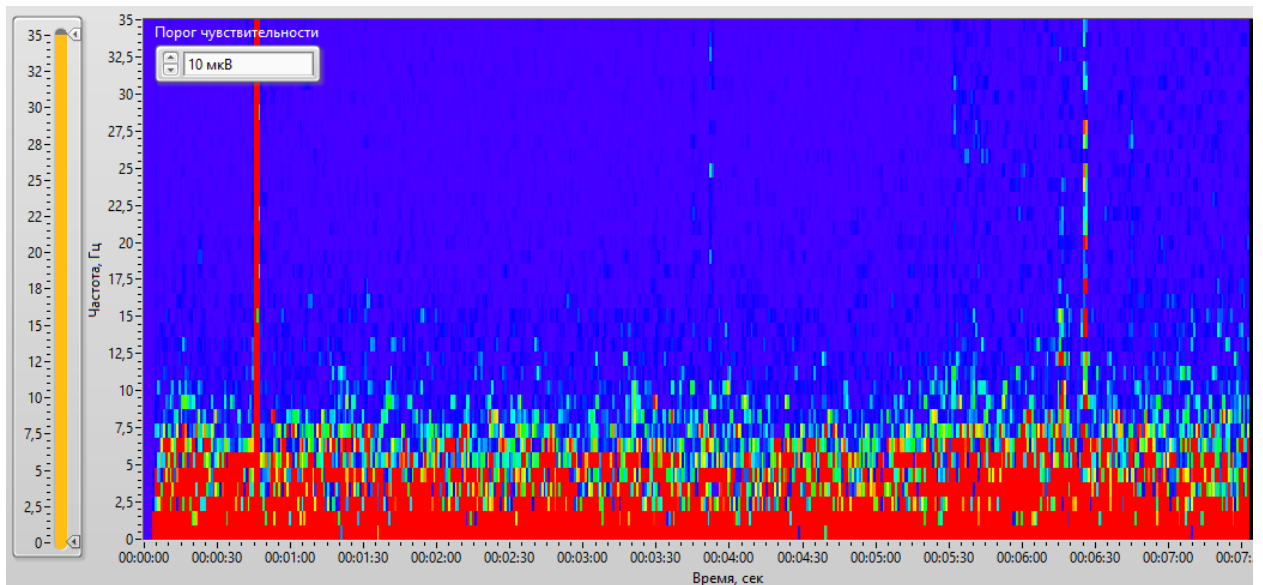
Б.



В.



Г.



Д.

Рисунок 3.14. Вейвлет – анализ ЭЭГ в ответ на введение пропофола на I (А), II (Б), III (В), IV (Г), VI (Д) этапах исследования.

Особенностями динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии пропофола являлись:

В момент введения препарата (II этап исследования) статистически значимо ($p \leq 0,05$, критерий критерий Уилкоксона (кУ), множественные сравнения, критерий Кроскалло-Уоллиса (кКУ)) возрастала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах δ -, θ - и β_1 - и альфа1-ритмов на фоне синхронизации (рост МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отведениях в β_1 - и β_2 - диапазонах, рост МПКГ в симметричных затылочных (O_1O_2) отделах в дельта-

диапазоне при одновременном разобщении в симметричных височных (T_3T_4) отведениях за счет падения сочетанности в δ -, θ -, $\alpha 1$ -- диапазоне (табл. 3.56), разобщения в симметричных окципитальных (O_1O_2) отведениях за счет падения сочетанности в δ -, α —и $\beta 2$ - диапазоне; разобщении между левой лобной и правой височной областями (Fp_1T_4) в $\alpha 1$ - и $\beta 1$ - диапазонах и правой центральной и левой окципитальной областями (C_4O_1) в δ -, α -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ - поддиапазоне.

Через полчаса после введения препарата (3-й этап) данные тенденции изменений ОСМ сохраняются для дельта-, альфа- и бета- активности, показатели ОСМ тета- ритма возрастают (табл. 3.56), что связано с появлением «веретен сна», чаще как «веретено с вертексной волной» - во всех исследуемых областях коры, организованной активности в диапазоне 5-7 Гц.

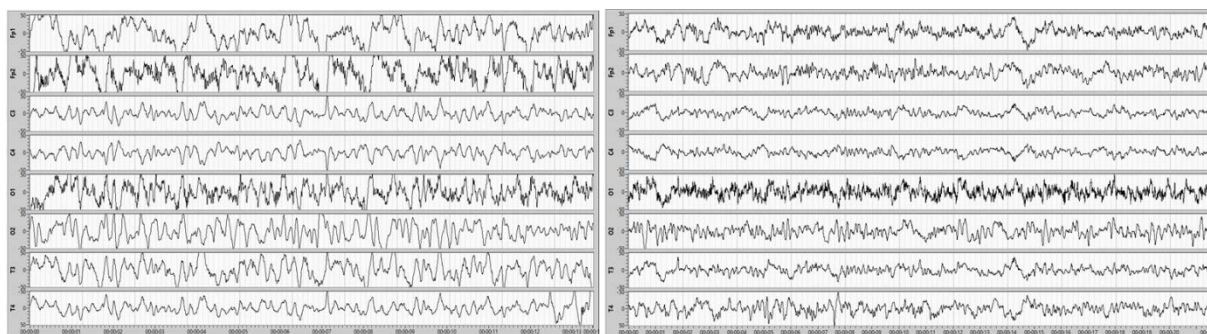


Рисунок 3.15. Нативные кривые до и через 30 мин после первого введения пропофола, пациент М, 58 лет.

Продолжалось разобщение альфа- и бета2-- ритмов в симметричных лобных отделах, сочетанность θ - и $\beta 1$ -, напротив, возрастала. В симметричных височных, окципитальных отведениях уровень МПКГ повышался ($p \leq 0,05$, кУ), максимально за счет увеличения сочетанности в θ - и α - диапазоне.

На IV этапе было зафиксировано только выраженное снижение ОСМ в бета1- диапазоне, которое сочеталось с синхронизацией дельта- активности в симметричных лобных и височных отведениях, ростом когерентности в асимметричных парах (в $Fp1T4$ – за счет дельта- и тета- когерентности; в $C4O1$ – за счет альфа1- когерентности).

На нативных ЭЭГ кривых в 4-м периоде увеличивается частотная характеристика «веретен сна» (7-12 Гц) и ограничивается их «зональное

представительство» передними, лобно-височными проекциями коры больших полушарий (Рисунок 3.16). Только к концу первых суток применения препарата пропофола «веретен сна» не фиксируются, снижается ОСМ тета- и бета1-диапазонов, нарастает синхронизация ЭЭГ- активности в симметричных окципитальных отделах практически во всех исследуемых диапазонах, альфа- и альфа1-когерентность в симметричных лобных, височных, асимметрично в Fr1T4 отведениях. Данный эффект препарата сохранялся на протяжении V и VI периодов – до 3-х суток (табл. 3.55, 3.56) и проявлялся максимально высокими уровнями ОСМ в δ - и θ - диапазонах с максимально низким уровнем α -. α 1-, β 1-и β 2- ритмов.

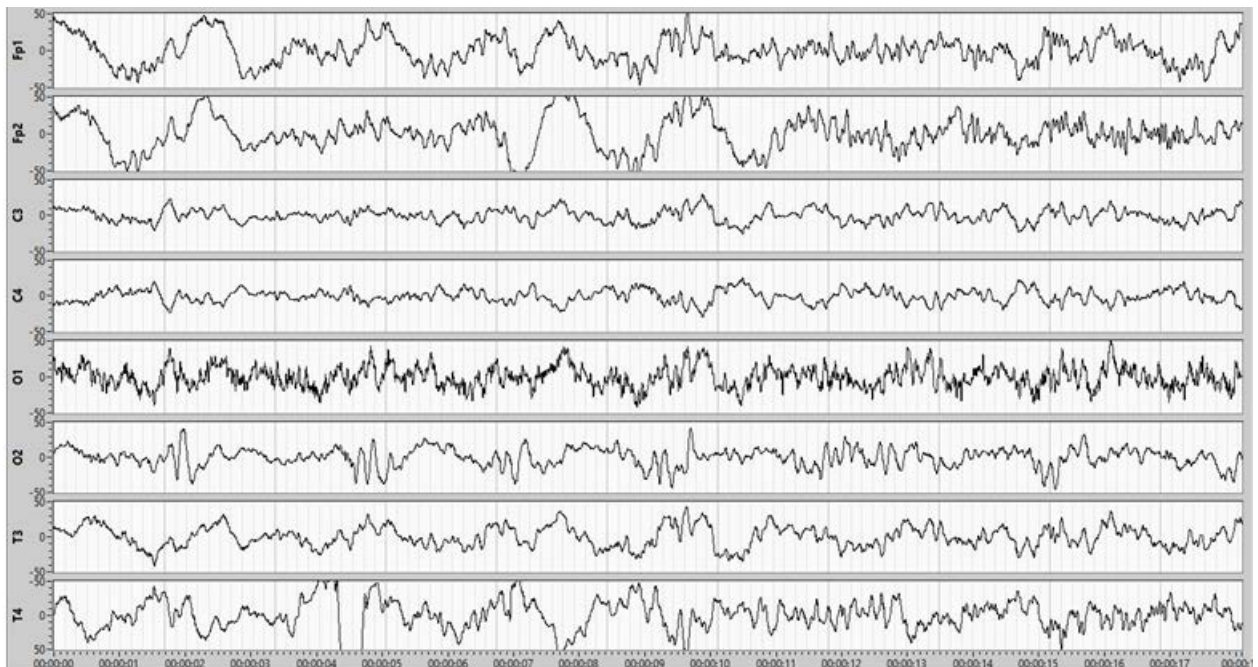


Рисунок 3.16. Нативные кривые на IV этапе исследования, пациент М, 58 лет. Примечание: формирование «веретен сна» - 7-12 Гц – в «передних» отделах коры – лобно-височных (Fr₁, Fr₂, T₃, T₄) отведениях.

Этап пробуждения (VII этап) характеризовался ростом ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ в диапазонах «таламического» альфа1-, альфа- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет увеличения сочетанности ЭЭГ- активности в диапазоне α 1-ритма, МПКГ в симметричных височных отведениях и в асимметричной паре «левая лобная- правая височная» область за счет роста

сочетанности активности в диапазоне θ - и $\beta 1$ -ритма. Одновременно отмечается латерализация ЭЭГ-ритмов с падением МПКГ в симметричных лобных, височных (α - и θ -), окципитальных (δ -; $\alpha 1$ -; $\beta 2$ -) отведениях.

На II этапе исследования статистически значимых изменений показатели ТКДГ зафиксировано не было ($p \geq 0,05$) (табл. 3.58).

Только на III этапе – через 30 мин после введения препарата Пр - Vps в ВББ имеет тенденцию к снижению ($p \geq 0,05$) и значимо снижается ($p \leq 0,05$) в каротидных бассейнах (КБ) билатерально (табл. 3.58). Статистически значимых изменений эластических свойств сосудистой стенки выявлено не было, отмечены тенденции к увеличению ($p \geq 0,05$) PI в бассейнах СМА билатерально.

Через 1 час после проведения инъекции (IV этап) (табл.3.58) Vps в каротидных бассейнах остается стабильно сниженной, отмечаются тенденции к росту ($p \geq 0,05$) Vps в ВББ билатерально.

Минимальный уровень кровенаполнения в КБ при максимальном ускорении кровенаполнения в ВББ был зафиксирован к концу третьих суток (этап VI), что сопровождалось тенденциями к снижению ($p \leq 0,05$, кУ) вазоспазма, максимально выраженные в ВББ. Таким образом, гемодинамические внутричерепные изменения при введении пропофола были максимально близкими к изменениям, зафиксированным при введении ТП.

На этапе пробуждения (VII этап) зафиксирован рост ($p \leq 0,05$, кУ) Vps в бассейнах СМА и стабильность Vps ПА билатерально. Уровень циркуляторного сопротивления во всех исследуемых артериях снижалась ($p \leq 0,05$, кУ) (по данным PI), регистрировался на уровне, ниже исходного. После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии.

Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелировал с показателем абсолютной спектр-мощности (АСМ, мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$) δ - ($\tau=0,61$; $\rho=0,71$), α - ($\tau=0,6$; $\rho=0,7$), $\alpha 1$ - ($\tau=0,68$; $\rho=0,75$), $\beta 1$ - ($\tau=0,61$; $\rho=0,72$), $\beta 2$ - ($\tau=0,59$; $\rho=0,65$) ритма (табл.3.59), что отражало высокий уровень «седативного» влияния пропофола на уровне ретикулярной формации, диэнцефальной области, базальных ганглиев и коры больших полушарий. Выявлены высокие обратные корреляционные связи

BIS и OCM в дельта- диапазоне ($\tau=-0,94$; $\rho=-0,99$), что отражает значимое падение активности верхнестволовых структур при формировании медикаментозной седации пропофола.

Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях (табл. 3.60) – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола имеет обратные средние корреляционные связи (КС) с BIS-индексом ($\tau=-0,5$; $\rho=-0,55$). Мощность корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ C_3C_4 » в θ - диапазоне - прямые средние КС ($\tau=0,6$; $\rho=0,74$), в α - диапазоне - прямые высокие КС в диапазоне ($\tau=0,75$; $\rho=0,82$). Так как динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных отделов (C_3C_4) определяется функциональным состоянием диэнцефальных образований, седативный эффект пропофола, таким образом, обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями.

По данным BIS-мониторинга нельзя определить, как применение пропофола оказывало влияние на ауторегуляцию кровотока, ни в КБ, ни в ВББ. Об этом свидетельствуют слабые прямые или обратные связи между параметрами BIS и показателями ТКДГ.

Таким образом, динамика показателей BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата пропофола достаточно точно отражает осуществление его фармакоэффекта преимущественно на уровне подкорковых - диэнцефальных, таламических систем.

Таблица 3.55

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
Дельта-	33,6 (22-40) ²³⁴⁵⁶	66,7 (60,6-68,8) ¹	75,2 (71-80) ¹	77,9 (75-86) ¹	82,9 (80-85) ¹	71,7 (70,5-76,5) ¹	25,9 (20,5-30,4) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
Тета-	13,9 (8-22)	22,8 (20-25) ⁵	17,6 (15-25) ⁵	18,2 (15-20) ⁵	12,1 (10,5-15) ²³⁴⁶	17,9 (15,2-20,3) ⁵	18,7 (14-20)	p≤0,05
Альфа-	32,2 (19-35) ²³⁴⁵⁶⁷	2,8 (2-3,5) ¹⁷	1,7 (1,5-2,8) ¹⁷	1 (0,08-1,2) ¹⁷	1,3 (1,0-1,9) ¹⁷	1,2 (1,0-1,5) ¹⁷	41,9 (38-49,8) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) ²³⁴⁵⁶⁷	6,3 (5-7) ¹⁷	3,7 (3,2-4,0) ²⁷	2,7 (2,3-3,2) ²⁷	3 (2,5-3,1) ²⁷	3,2 (2,5-3,8) ²⁷	12,7 (10-15) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) ²³⁷	2,6 (2-3,2) ¹	2,1 (1,5-3) ¹	0,8 (0,5-1,0) ²³⁵⁷	1,2 (0,9-1,5) ⁴⁷	1,2 (1,0-1,5) ⁷	1,8 (1,5-2,5) ¹⁴⁵⁶	p≤0,05
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) ²³⁴⁵⁶⁷	0,9 (0,5-1,0) ¹	0,6 (0,5-1,2) ¹	0,5 (0,4-0,8) ¹	0,7 (0,3-0,8) ¹	0,4 (0,2-0,5) ¹	0,6 (0,5-0,8) ¹⁶	p≤0,05

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.56

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
Fp1Fp2 δ	0,49 (0,3-0,59) ⁴⁶	0,38 (0,3-0,45) ³⁴	0,52 (0,48-0,6) ²⁷	0,61 (0,55-0,66) ¹²⁵⁶⁷	0,37 (0,3-0,45) ⁴	0,49 (0,33-0,52) ⁴	0,49 (0,35-0,55) ³⁴	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 θ	0,43 (0,28-0,5) ³⁴⁵	0,35 (0,28-0,4)	0,67 (0,59-0,69) ¹²⁶⁷	0,7 (0,6-0,8) ¹	0,66 (0,6-0,78) ¹⁶⁷	0,46 (0,4-0,56) ³⁵⁷	0,33 (0,3-0,35) ³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 α	0,44 (0,3-0,56) ⁵⁷	0,49 (0,45-0,52) ³⁴⁵	0,31 (0,3-0,38) ²⁶	0,34 (0,3-0,4) ²⁶	0,37 (0,3-0,4) ²⁶	0,56 (0,45-0,6) ³⁴⁵⁷	0,36 (0,3-0,42) ²⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) ³⁴⁷	0,46 (0,4-0,51)	0,22 (0,2-0,25) ¹²⁷	0,31 (0,25-0,32) ¹²⁷	0,34 (0,3-0,5)	0,45 (0,38-0,5)	0,4 (0,35-0,41) ¹²³	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) ³⁴⁵⁶⁷	0,3 (0,25-0,33) ¹⁵⁷	0,35 (0,28-0,36) ¹⁵⁷	0,38 (0,3-0,43) ¹	0,21 (0,18-0,25) ²³⁴⁶⁷	0,34 (0,3-0,38) ⁵	0,47 (0,39-0,5) ²³⁵	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) ^{2 4567}	0,29 (0,2-0,32) ¹³⁴	0,17 (0,14-0,19) ¹²⁷	0,09 (0,05-1,0) ¹²⁷	0,27 (0,2-0,3) ¹³⁴	0,31 (0,25-0,32) ¹³⁴	0,26 (0,22-0,3) ¹³⁴	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6)	0,36 (0,3-0,4)	0,33 (0,3-0,41)	0,36 (0,3-0,4)	0,36 (0,3-0,42)	0,46 (0,4-0,52)	0,38 (0,3-0,42)	p $\geq$ 0,05

Продолжение таблицы 3.56

1	2	3	4	5	6	7	8	9
T3T4 δ	0,23 (0,2-0,3) ²⁴⁷	0,11 (0,09-0,15) ¹³⁴	0,23 (0,2-0,25) ²⁴	0,51 (0,45-0,52) ¹²³⁵⁶⁷	0,3 (0,2-0,32) ⁴	0,22 (0,2-0,25) ⁴	0,25 (0,2-0,27) ⁴	p≤0,05
T3T4 θ	0,56 (0,5-0,66) ²³⁴⁷	0,32 (0,3-0,35) ¹⁷	0,58 (0,49-0,61) ⁷	0,48 (0,4-0,5) ¹⁷	0,43 (0,4-0,45) ⁷	0,41 (0,4-0,43) ⁷	0,21 (0,18-0,25) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
T3T4 α	0,53 (0,5-0,62) ⁴⁷	0,5 (0,4-0,6) ⁴⁷	0,55 (0,5-0,6) ⁴⁷	0,38 (0,3-0,42) ¹²³⁷	0,32 (0,25-0,35) ¹²³⁷	0,51 (0,48-0,52) ⁴⁷	0,17 (0,15-0,2) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
T3T4 α_1	0,46 (0,4-0,6)2	0,39 (0,3-0,4)15	0,43 (0,36-0,45)15	0,34 (0,3-0,41)15	0,47 (0,4-0,52)23467	0,36 (0,3-0,4)15	0,38 (0,32-0,41)15	p≥0,05
T3T4 β_1	0,15 (0,1-0,2) ³⁴	0,15 (0,1-0,2) ³⁴	0,22 (0,2-0,25) ¹²	0,27 (0,2-0,3) ¹²	0,07 (0,05-0,09) ¹²³⁴⁷	0,1 (0,05-0,12) ¹²³⁴⁷	0,21 (0,2-0,25) ⁵⁶	p≤0,05
T3T4 β_2	0,07 (0,03-0,1) ²³⁴⁵⁶	0,13 (0,1-0,15) ¹⁵⁶⁷	0,11 (0,1-0,14) ¹⁵⁶⁷	0,15 (0,12-0,2) ¹⁵⁶⁷	0,05 (0,02-0,09) ¹²³⁴⁷	0,06 (0,02-0,07) ¹²³⁴⁷	0,02 (0,01-0,02) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
T3T4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) ²⁷	0,24 (0,2-0,26) ¹	0,33(0,3-0,35)	0,36 (0,33-0,4)	0,31 (0,3-0,33)	0,29 (0,2-0,32)	0,21 (0,2-0,25) ¹	p≤0,05
C3C4 β_1	0,94 (0,9-0,95)	0,94 (0,9-0,95)	0,91 (0,9-0,92)4	0,88 (0,79-0,9)3	0,9 (0,89-0,92)	0,96 (0,8-0,99)	0,96 (0,95-0,96)	p≥0,05
C3C4 β_2	0,63 (0,6-0,8) ⁴	0,71 (0,65-0,78) ⁴	0,72 (0,69-0,75) ⁴	0,53 (0,5-0,55) ¹²³⁵⁶⁷	0,72 (0,68-0,75) ⁴	0,68 (0,65-0,7) ⁴⁷	0,76 (0,7-0,8) ⁴⁶	p≤0,05
C3C4суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98(0,98-0,99)	0,97(0,96-0,99)	0,97(0,97-0,99)	0,98(0,98-0,99)	0,99(0,98-0,99)	p≤0,05

Продолжение таблицы 3.56

1	2	3	4	5	6	7	8	9
O1O2 δ	0,18 (0,1-0,22) ²⁵	0,08 (0,05-0,1) ¹³⁵	0,18 (0,1-0,2) ²⁵	0,16 (0,1-0,2) ²⁵	0,32 (0,25-0,42) ¹³⁴⁶⁷	0,12 (0,1-0,2) ⁵⁷	0,01 (0,01-0,02) ⁵⁶	p≤0,05
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) ²³⁴⁷	0,33 (0,3-0,35) ¹³⁴⁶⁷	0,18 (0,1-0,2) ²	0,2 (0,17-0,2) ²	0,34 (0,3-0,4) ¹³⁴⁶⁷	0,17 (0,1-0,2) ⁵	0,2 (0,16-0,22) ⁵	p≥0,05
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05) ⁵⁶	0,01 (0,01-0,02) ⁵	0,02 (0,01-0,02) ⁵	0,06 (0,04-0,09) ⁵	0,1 (0,9-0,12) ¹²³⁴⁷	0,13 (0,1-0,15) ⁵	0,02 (0,01-0,02) ⁵	p≤0,05
O1O2 $\alpha 1$	0,07 (0,03-1,0) ²³	0,03 (0,02-0,04) ³⁴⁶	0,23 (0,2-0,25) ¹²⁴⁵⁷	0,19 (0,15-0,2) ¹²⁵	0,05 (0,03-0,06) ³⁴⁶	0,13 (0,1-0,15) ¹²⁵	0,08 (0,05-0,09) ³⁴⁶	p≤0,05
O1O2 $\beta 1$	0,03 (0,02-0,04) ⁵⁷	0,04 (0,03-0,05) ⁵⁷	0,02 (0,01-0,03) ⁵⁷	0,03 (0,01-0,03) ⁵⁷	0,25 (0,2-0,3) ¹²³⁴⁶⁷	0,05 (0,03-0,07) ⁵⁷	0,09 (0,07-0,09) ⁵⁷	p≥0,05
O1O2 $\beta 2$	0,09 (0,08-1,0) ⁵⁶	0,02 (0,03-0,05) ⁵⁶	0,03 (0,03-0,05) ⁵⁶	0,03 (0,03-0,05) ⁵⁶	0,2 (0,1-0,22) ⁶	0,1 (0,09-0,14) ⁵	0,06 (0,03-0,07) ⁵⁶	p≤0,05
O1O2 суммарно	0,08 (0,05-1,01) ⁵⁶	0,03 (0,03-0,05) ⁵⁶	0,1 (0,09-0,12) ⁵⁶	0,11 (0,09-0,13) ⁵⁶	0,23 (0,1-0,25) ¹²³⁴⁷	0,13 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁵⁷	0,07 (0,05-0,09) ⁵⁶	p≤0,05
Fp1T4 δ	0,07 (0,05-0,08) ²³⁴⁵⁶⁷	0,1 (0,09-0,12) ¹⁴⁵⁶⁷	0,12 (0,09-0,12) ¹⁴⁵⁶⁷	0,52 (0,5-0,55) ¹²³⁵⁶⁷	0,21 (0,18-0,25) ¹²³⁴⁷	0,26 (0,2-0,3) ¹²³⁴⁷	0,14 (0,09-0,15) ¹²⁴⁵⁶	p≤0,05
Fp1T4 θ	0,46 (0,4-0,55) ⁴⁷	0,31 (0,3-0,35) ⁴⁷	0,39 (0,3-0,41) ⁴⁷	0,69 (0,5-0,74) ⁷	0,42 (0,35-0,43) ⁴⁷	0,39 (0,3-0,42) ⁴⁷	0,21 (0,18-0,22) ¹⁴	p≥0,05
Fp1T4 α	0,48 (0,4-0,55) ⁴⁵⁷	0,36 (0,3-0,41) ⁴⁵⁷	0,37 (0,3-0,4) ⁴⁵⁷	0,27 (0,25-0,3) ¹²³⁵⁶⁷	0,2 (0,18-0,22) ⁴⁵⁷	0,44 (0,4-0,45) ⁴⁵⁷	0,2 (0,18-0,25) ⁴⁵⁷	p≤0,05
Fp1T4 $\alpha 1$	0,46 (0,4-0,55) ³⁴⁵⁶⁷	0,48 (0,4-0,52) ³⁴⁵⁶⁷	0,18 (0,1-0,22) ¹²⁵⁶⁷	0,14 (0,12-0,2) ¹²⁵⁶⁷	0,34 (0,2-0,35) ¹²³⁴	0,33 (0,3-0,35) ¹²³⁴	0,34 (0,3-0,36) ¹²³⁴	p≤0,05
Fp1T4 $\beta 1$	0,3 (0,2-0,5) ²	0,09 (0,06-0,12) ¹³⁴⁷	0,32 (0,3-0,35) ²	0,33(0,3-0,35) ²	0,24 (0,19-0,25) ¹²³⁴⁷	0,23 (0,2-0,24) ¹²³⁴⁷	0,35(0,3-0,35) ²⁶⁵	p≤0,05
Fp1T4 $\beta 2$	0,11 (0,1-0,16) ⁵⁶	0,11 (0,1-0,16) ⁵⁶	0,13 (0,1-0,16) ⁵⁶	0,13 (0,1-0,16) ⁵⁶	0,3 (0,2-0,35) ¹²³⁴⁷	0,24 (0,2-0,28) ¹²³⁴⁷	0,08 (0,05-0,09) ⁵⁶	p≥0,05

Продолжение таблицы 3.56

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fr1T4 суммарно	0,38 (0,3-0,45) ¹²³⁴⁵⁶⁷	0,21 (0,2-0,22) ¹	0,25 (0,2-0,28) ¹	0,3 (0,25-0,32) ¹	0,27 (0,2-0,31) ¹	0,29 (0,2-0,31) ¹	0,21 (0,2-0,22) ¹	p≤0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) ²⁴⁵⁶⁷	0,35 (0,3-0,4) ¹³	0,59 (0,5-0,61) ²⁴⁵⁶⁷	0,33 (0,3-0,36) ¹³⁷	0,45 (0,4-0,46) ²⁴⁵⁶⁷	0,45 (0,4-0,47) ²⁴⁵⁶⁷	0,47 (0,45-0,49) ²⁴⁵⁶⁷	p≤0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5-0,7) ⁴	0,47 (0,4-0,51) ⁴	0,43 (0,4-0,45) ⁴	0,37 (0,3-0,4) ¹²³⁵⁶⁷	0,61 (0,5-0,66) ⁴	0,39 (0,3-0,41) ⁴	0,54 (0,4-0,56) ⁴	p≤0,05
C4O1 α	0,47 (0,45-0,56) ²³⁴⁵⁶⁷	0,23 (0,2-0,26) ¹⁶	0,1 (0,08-0,12) ¹⁶	0,17 (0,1-0,2) ¹⁶	0,26 (0,2-0,32) ¹⁶	0,42 (0,35-0,45) ²³⁴⁵	0,16 (0,1-0,2) ¹²⁵⁶	p≥0,05
C4O1 α1	0,27 (0,2-0,35) ³⁵⁶⁷	0,24 (0,2-0,25) ³⁵⁶⁷	0,11 (0,09-0,13) ¹²⁴⁵⁶	0,26 (0,2-0,3) ³⁵⁶⁷	0,32 (0,28-0,32) ¹²³⁴⁶⁷	0,41 (0,35-0,45) ¹²³⁴⁵⁷	0,11 (0,1-0,12) ¹²⁴⁵⁶	p≤0,05
C4O1 β1	0,31 (0,25-0,35) ²³⁶⁷	0,05 (0,03-0,09) ¹⁵⁶	0,07(0,03-0,09) ¹⁵⁶	0,05(0,03-0,09) ¹⁵⁶	0,19 (0,1-0,2) ¹⁵⁶	0,27 (0,2-0,3) ²³⁶⁷	0,07(0,03-0,09) ¹⁵⁶	p≤0,05
1	2	3	4	5	6	7	8	9
C4O1 β2	0,25 (0,2-0,3) ²³⁴⁵⁶⁷	0,03 (0,02-0,05) ¹⁵	0,02 (0,02-0,05) ¹⁵	0,03 (0,02-0,05) ¹⁵	0,19 (0,1-0,22) ²³⁴	0,08 (0,05-0,09) ¹⁵	0,02 (0,02-0,05) ¹⁵	p≤0,05
C4O1 суммарно	0,39 (0,3-0,45) ²³⁴⁷	0,24 (0,2-0,25) ¹³⁶⁷	0,11 (0,1-0,13) ¹²⁴⁵⁶	0,22 (0,2-0,25) ¹³⁶⁷	0,29 (0,2-0,32) ²³⁴⁷	0,4 (0,2-0,45) ²³⁴⁷	0,14 (0,1-0,17) ¹²⁴⁵⁶	p≥0,05

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.57

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
BIS- мониторирования	91 (88-97) ²³⁴⁵⁶	69 (50-70) ¹³⁷	40 (38-46) ¹²⁷	39(38-45) ¹²⁷	35 (32-41) ¹²⁷	36 (32-40) ¹²⁷	89(70-98) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
EMG	43 (40-45)	36 (30-45) ⁷	29 (25-30) ¹²⁷	29 (28-35) ¹²⁷	29 (25-35) ¹²⁷	30 (28-33) ¹²⁷	50 (40-55) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.58

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
ЧСС	80 (77-85)	80 (75-88)	83 (80-85)	83 (80-89)	83 (75-85)	81 (75-82)	84 (80-85)	p $\geq$ 0,05
СМА								

Продолжение таблицы 3.58

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (96-110) ³⁴⁵⁶	90 (75-100) ³⁷	63 (55-70) ¹²⁷	60 (52-66) ¹²⁷	63 (50-68) ¹²⁷	55 (50-62) ¹²⁷	100 (98-120) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	120 (100-120) ³⁴⁵⁶	120 (90-115) ³⁴⁵⁶	77 (75-80) ¹²⁷	65 (59-74) ¹²⁷	77 (60-85) ¹²⁷	58 (50-70) ¹²⁷	105 (90-120) ³⁴⁵⁶	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,8 (1,2-2,0)	1,7 (1,3-1,9)	1,9 (1,8-2,0) ⁷	2,0 (1,9-2,2) ²⁷	2,0 (1,5-2,4) ⁷	1,7 (1,4-2,0) ⁷	1,3 (1,0-1,4) ³⁴⁵⁶	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,7 (1,2-1,9) ⁶	1,6 (1,5-1,8) ⁶⁷	1,7 (1,4-1,9) ⁷	1,7 (1,5-1,9) ⁷	1,7 (1,4-1,9) ⁷	2,0 (1,8-2,2) ^{12 7}	1,2 (0,95-1,3) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	99 (76-150)	100 (80-109)	100 (78-110)	95 (90-100)	80 (70-99)	99 (85-110)	100 (85-110)	p≥0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	190 (120-195) ⁵⁷	150 (100-160)	120 (99-140)	130 (110-135)	120 (100-120) ¹	120 (110-130)	110 (99-120) ¹	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,56 (1,4-1,6) ⁶⁷	1,56 (1,2-1,6)	1,4 (1,1-1,5)	1,56 (1,4-1,6) ⁶⁷	1,4 (1,1-1,5)	1,3 (0,98-1,4) ¹⁴⁷	1,2 (0,95-1,4) ¹⁴	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,6 (1,5-1,7) ⁷	1,62 (1,6-1,7) ⁷	1,6 (1,3-1,7)	1,7 (1,4-2,0) ⁷	1,6 (1,4-1,8) ⁷	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (0,96-1,4) ¹²⁴⁵	p≤0,05

СМА – в бассейне среднемозговой артерии. ПА – в бассейне позвоночной артерии.

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.59

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

показатели	АСМ (%) δ -	АСМ (%) α -	АСМ (%) $\alpha 1$ -	АСМ (%) $\beta 1$ -	АСМ (%) $\beta 2$ -	ОСМ (%) δ -	ОСМ (%) θ -
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,61	0,6	0,68	0,61	0,59	-0,94	0,67
BIS Коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	0,71	0,7	0,75	0,72	0,65	-0,99	0,72

Таблица 3.60

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

показатели	$C_3C_4 \theta$	$C_3C_4 \alpha$	$C_3C_4 \beta 1$	C_3C_4 суммарно	$O_1O_2 \delta$	$Fp_1 Fp_2 \theta$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,67	0,75	0,69	0,75	-0,197	-0,479
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	0,74	0,82	0,72	0,82	-0,22	-0,55

Таблица 3.61

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

показатели	Fr ₁ T ₄ θ	Fr ₁ T ₄ $\beta 2$	Fr ₂ T ₃ δ	Fr ₂ T ₃ α	Fr ₂ T ₃ $\beta 2$	C ₄ O ₁ δ	C ₄ O ₁ θ	C ₄ O ₁ α	C ₄ O ₁ $\alpha 1$	C ₃ O ₁ $\alpha 1$	C ₃ O ₁ $\beta 1$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,3	-0,4	-0,39	0,33	-0,295	0,03	0,3	0,37	0,26	-0,26	0,24
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,4	-0,5	-0,5	0,45	-0,35	0,1	0,4	0,45	0,35	-0,35	0,35

Таблица 3.62

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

показатели	ЧСС	V _{ps} (S) СМА	V _{ps} (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Коэфф асимметрии кровотока	V _{ps} (S) ПА	V _{ps} (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Коэфф асимметрии кровотока
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,279	0,057	0,145	0,378	-0,087	-0,4	-0,087	0,261	0,03	-0,093	0,445
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,35	0,1	0,2	0,4	-0,1	-0,5	-0,1	0,35	0,1	-0,1	0,56

3.4.3. Инфузия мидазолама

Исследовано влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани (Таблица 3.63)

Таблица 3.63

Влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS-баллы	42,11±3,4180, 14±4,76	34,26±2,14*7, 63±6,12	34,17±2,21*88 ,11±4,13	30,71± 2,64*	27,32±2,11**92, 12±4,18**
ScvO ₂ %				89,32± 3,24*	

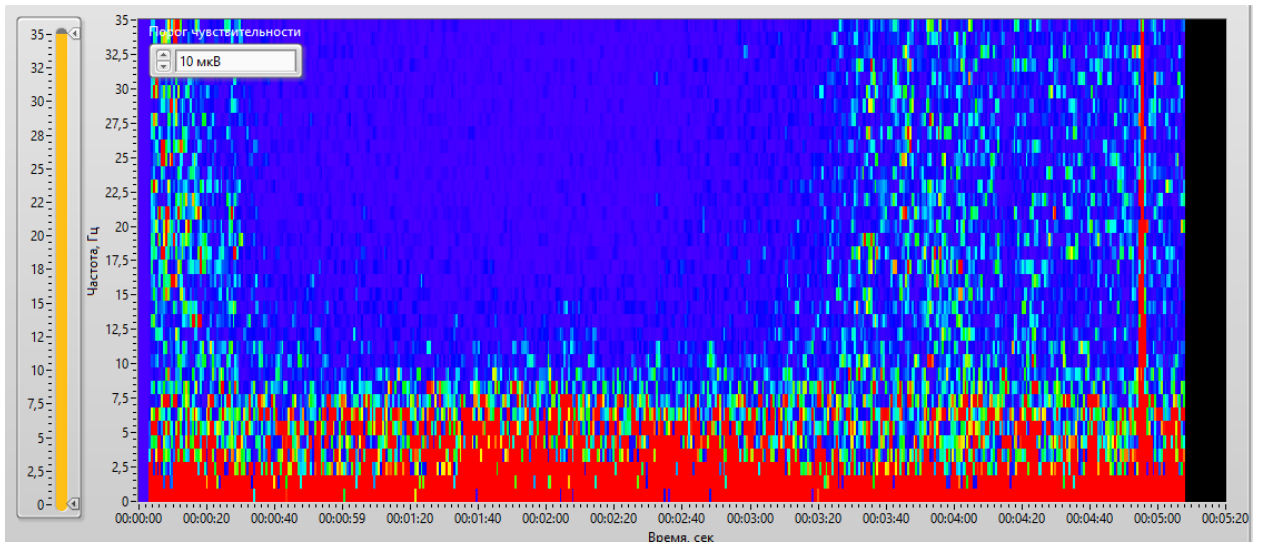
Расшифровка к таблице: * - $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ по отношению к первым суткам наблюдения;

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

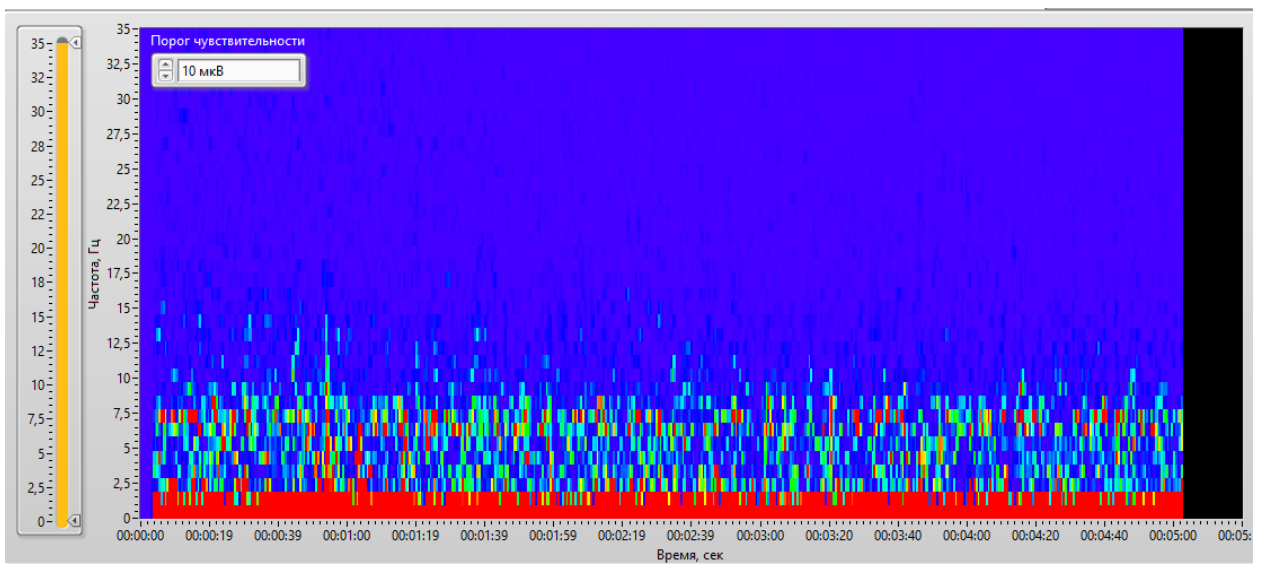
BIS– биспектральный индекс.

Препарат взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМК_A-рецепторном комплексе, повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК). При этом повышается частота открытия ионных каналов для входящих токов ионов хлора, возникает гиперполяризация мембраны и угнетается нейрональная активность. Препятствует обратному захвату ГАМК, способствуя ее накоплению в синаптической щели. Имеются сведения о том, что избыточное накопление ГАМК в нейрональных синапсах обуславливает индукцию общей анестезии.

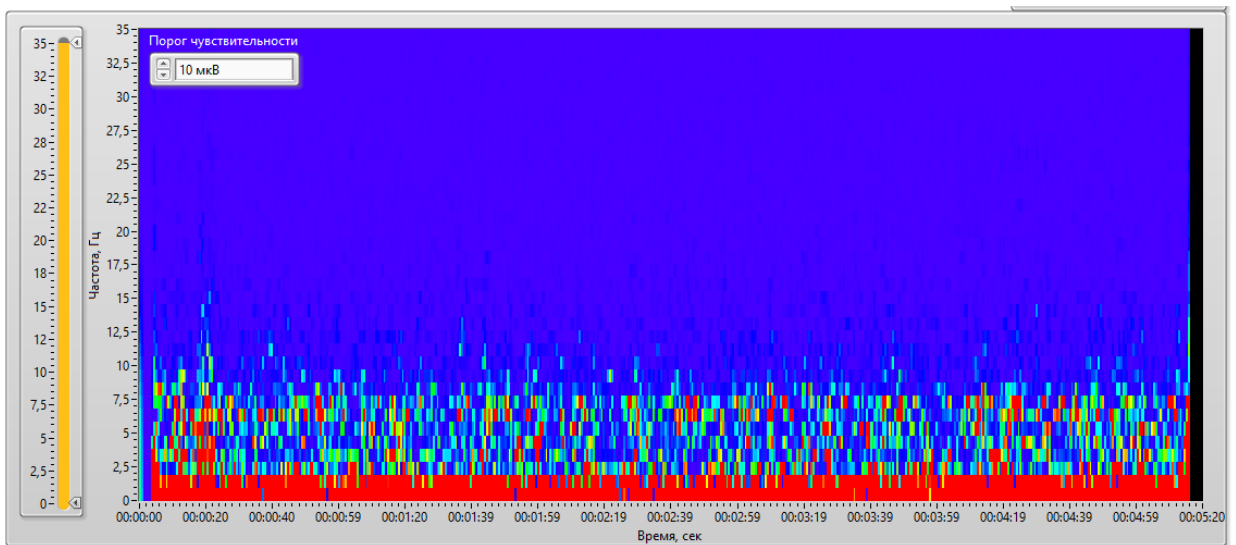
Нами исследованы уровни дезорганизации ЭЭГ при седации препаратом Мидазолам в послеоперационном периоде с помощью вейвлет (wavelet) преобразования (Рисунок 3.17).



А.



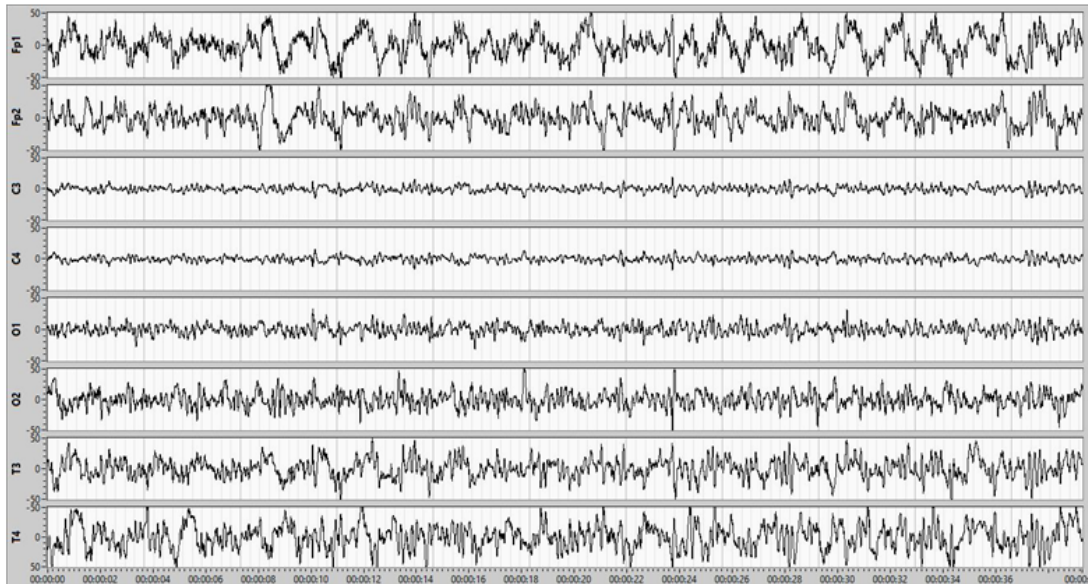
Б.



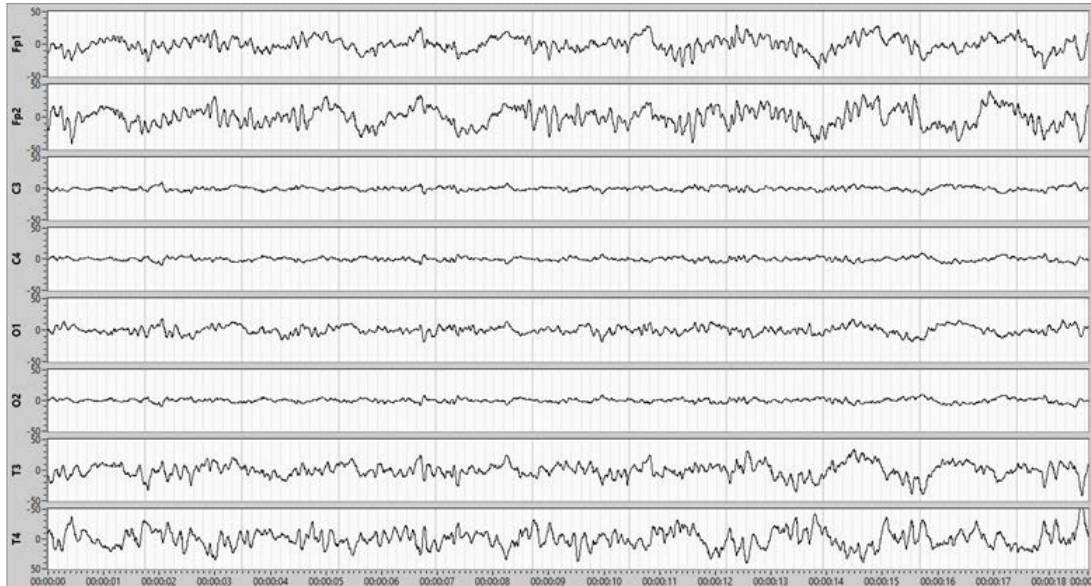
В.

Рисунок 3.17. Вейвлет-преобразование ЭЭГ на 1-м (А), 2-м (Б) и 3-м (В) этапе исследования, пациент А., женщина, 65 лет

Установлено умеренное однообразие частотного представительства, стабильность доминирующего ритма в тета- и дельта- диапазонах на 1- и этапе исследования, значимое падение частотно-амплитудных характеристик с доминированием тета- спектральной мощности (6-7 Гц) на вейвлет-графике на 3-м этапе (Рисунок 3.18).



А.



Б.

Рис 3.18. Нативная ЭЭГ- кривая на 1-м (А) и 3-м (Б) этапе исследования, пациент А., женщина, 65 лет

Особенностями динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии мидазолама являлись следующие изменения.

В момент введения препарата (2 этап исследования) статистически значимо ($p \leq 0,05$, критерий Уилкоксона (кУ)) возрастала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах δ -, θ -, $\alpha 1$ - и $\beta 1$ - ритмов, МПКГ в симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отведениях в δ -, θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ - диапазонах, в симметричных височных (T_3T_4) отведениях в θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ - диапазонах на фоне падения ОСМ α - диапазона, межполушарной когерентности в симметричных височных (T_3T_4), центральных (C_3C_4) и окципитальных (O_1O_2) отведениях в дельта-диапазоне, что являлось предикторами активации неспецифических активирующих систем верхнестебельного и лимбико-гиппокампального уровней при легкой недостаточности таламического уровня (Таблица 3.64, 3.65).

На 3-м этапе исследования тенденции сохранялись. Через 1 час после начала введения препарата сохранялся рост ОСМ в диапазонах α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$, высокий уровень МПКГ в лобных отведениях практически во всех диапазонах, рост «межтемпоральной» (T_3T_4) и «межокципитальной» (O_1O_2) когерентности, сочетанности в «асимметричных» межполушарных парах Fp_1T_4 и C_4O_1 в δ - и θ - диапазонах.

Этап пробуждения (7 этап) характеризовался значимым ростом ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ в диапазоне альфа- ритма, поддиапазоне «таламического» альфа1- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет роста сочетанности активности в диапазоне α - ритма и выраженного «межфронтального», «межтемпорального» и «межокципитального» разобщения в δ -, θ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - диапазонах. То есть, в симметричных височных, центральных и окципитальных отведениях, в «асимметричных» парах проявлениями «пробуждения» после седации мидазоламом типичным было падение МПКГ ($p \leq 0,05$, кУ), максимально за счет снижения ($p \leq 0,05$, кУ) сочетанности в δ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - диапазонах, как и после пробуждения после седации тиопенталом натрия. Разобщение ритмов, таким образом, следует считать единым признаком восстановления уровня сознания после седации любым препаратом.

Уровень BIS - индекса умеренно обратно ($\tau=-0,63$; $\rho=-0,77$) коррелировал с показателем ОСМ (%) δ - ритма, выявлены также умеренные обратные корреляционные связи BIS и МПКГ в симметричных затылочных отделах (О1О2) в α - диапазоне ($\tau=-0,52$; $\rho=-0,74$) что отражало высокий уровень «седативного» влияния мидазолама только на уровне неспецифической регуляции ретикулярной формации ствола.

Выявлены выраженные зависимости между динамикой BIS-индекса и показателями интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ.

В отличие от тиопентала натрия, в ответ на введение мидазолама отмечалось увеличение ЧСС, снижение систолической скорости кровотока и признаков циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и в вертебро-базилярном бассейнах (Таблица 3.66, 3.67).

Выявлены высокие обратные корреляционные связи между уровнем индекса BIS и ЧСС ($\tau=-0,84$; $\rho=-0,9$), коэффициента асимметрии кровенаполнения по среднему мозговой артерии (СМА) ($\tau=-0,77$; $\rho=-0,87$), высокие прямые корреляционные зависимости между уровнями BIS и индекса пульсации в левой СМА ($\tau=0,84$; $\rho=0,9$), систолической скорости кровотока в левой позвоночной артерии (ПА) ($\tau=0,72$; $\rho=0,83$), индекса пульсации в бассейнах левой ($\tau=0,94$) и правой ($\tau=0,97$; $\rho=0,79$) ПА (Таблица 3.68, 3.69, 3.70).

Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата мидазолама достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ. Седация, таким образом, обеспечивается, в данном случае снижением активности верхнестебельного уровня неспецифической регуляции ЦНС, в том числе и за счет падения скорости кровенаполнения ВББ (интрацеребральный гемодинамический эффект препарата).

Таблица 3.64

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии
мидазолама

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)
Дельта-	33,6 (22-40) ²³⁴⁵⁶	60,2 (42,8-70,6) ¹	61,2 (50,2-75,2) ¹	52,5 (40,2-60,0) ¹	53,6 (50,0-58,0) ¹	47,9 (45,0-51,2) ¹	40,5 (28,2-50,4) ³
Тета-	13,9 (8-22) ²³⁶⁷	28,9 (20,1-36,6) ¹	28,1 (18,9-32,5) ¹	21,6 (19,2-25,6)	26,5 (22,2-30,8)	34,1 (27,2-40,5) ¹⁷	19,1 (16,6-25,6) ¹²³⁶
Альфа-	32,2 (19-35) ²³⁴⁵⁶⁷	3,1 (2-5,2) ¹⁷	3,5 (1,8-3,9) ¹⁷	5,6 (4,8-10,2) ¹³⁷	3,1 (2,1-4,4) ¹⁴⁷	2,7 (2,0-3,2) ¹⁷	23,9 (19,8-30,0) ²³⁴⁵⁶
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) ²³⁷	7,2 (6,4-8,8) ¹⁷	7,7 (5,2-9,0) ¹⁷	9,1 (8,2-12,5) ¹²⁷	7,9 (6,8-8,8) ¹⁷	6,4 (5,2-7,8) ¹²⁷	20,6 (19,8-24,4) ¹²³⁴⁵⁶
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) ²³⁴⁷	2,6 (1,8-3,8) ¹⁷	2,3 (2-2,6) ¹⁷	4,9 (3,8-8,0) ¹²³	2,2 (1,8-3,0) ¹⁴⁷	1,8 (1,5-2,5) ¹⁷	4,8 (3,9-5,2) ¹²⁵⁶
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) ⁴⁶⁷	1,2 (1,1-5,0) ⁴⁷	1,2 (0,9-2,0) ⁴⁷	5,1 (4,7-6,2) ¹²³⁷	0,7 (0,5-1,0) ¹²⁴⁷	0,6 (0,5-0,8) ¹²³⁴⁷	3,0 (2,0-3,6) ⁶

Таблица 3.65

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение
1	2	3	4	5	6	7	8
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)
Fp1Fp2 δ	0,49 (0,3-0,59) ⁴⁶	0,52 (0,45-0,7)	0,53 (0,5-0,6)	0,63 (0,6-0,72) ¹	0,57(0,5-0,62)	0,61 (0,56-0,74) ¹⁷	0,42 (0,35-0,46) ⁴⁶
Fp1Fp2 θ	0,43 (0,28-0,5) ²³	0,71 (0,62-0,75) ¹⁷	0,75 (0,7-0,85) ¹⁷	0,8 (0,75-0,84) ¹⁷	0,6 (0,5-0,7) ¹⁷	0,68 (0,52-0,7) ¹⁷	0,49 (0,4-0,56) ²³⁴⁵⁶
Fp1Fp2 α	0,44 (0,3-0,56) ⁵⁷	0,58 (0,5-0,62) ⁷	0,48 (0,38-0,55) ⁷	0,66 (0,5-0,72) ⁷	0,62 (0,58-0,74) ¹⁷	0,72 (0,68-0,75) ¹⁷	0,74 (0,7-0,8) ¹²³⁴⁵⁶
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) ²³⁴⁵⁶⁷	0,42 (0,35-0,48) ⁷	0,63 (0,5-0,68) ¹²⁶	0,49 (0,45-0,52)	0,37 (0,32-0,42) ³⁴	0,73 (0,69-0,75) ³⁷	0,53 (0,48-0,68) ¹²⁶
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) ³⁴⁵⁶⁷	0,46 (0,45-0,58) ¹⁷	0,24 (0,15-0,35) ²⁷	0,44 (0,3-0,52) ¹⁷	0,56 (0,45-0,56) ¹³⁷	0,6 (0,5-0,65) ³⁷	0,03 (0,01-0,09) ¹²³⁴⁵⁶
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) ²⁴⁵⁶	0,54 (0,48-0,58) ¹³⁴⁷	0,02 (0,02-0,03) ²	0,16 (0,1-0,3) ¹²³⁷	0,18 (0,1-0,28) ¹²³⁷	0,2 (0,1-0,22) ¹²³⁷	0,04 (0,02-0,06) ⁶
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6)	0,53 (0,5-0,6) ⁷	0,5 (0,45-0,55) ⁷	0,56 (0,5-0,6) ⁷	0,57 (0,5-0,62) ⁷	0,65 (0,6-0,74) ⁷	0,33 (0,25-0,45) ²³⁴⁵⁶
T3T4 δ	0,23 (0,2-0,3) ⁷	0,05 (0,02-0,06) ¹³⁴⁵⁶	0,38 (0,28-0,39) ⁷	0,54 (0,48-0,59) ¹⁷	0,36 (0,3-0,52) ¹⁷	0,35 (0,3-0,42) ¹⁷	0,03 (0,02-0,05) ¹²³⁴⁵⁶

Продолжение таблицы 3.65

1	2	3	4	5	6	7	8
T3T4 θ	0,56 (0,5-0,66) ²³⁴⁷	0,86 (0,82-0,91) ¹³⁷	0,54 (0,5-0,62) ²⁴⁷	0,72 (0,68-0,75) ¹³⁷	0,59 (0,5-0,64) ⁷	0,56 (0,5-0,7) ⁷	0,45 (0,35-0,5) ¹²³⁴⁵⁶
T3T4 α	0,53 (0,5-0,62)	0,48 (0,4-0,52)	0,45 (0,4-0,6)	0,65 (0,5-0,72)	0,48 (0,4-0,56)	0,49 (0,4-0,52)	0,17 (0,1-0,25)
T3T4 $\alpha 1$	0,46 (0,4-0,6) ⁷	0,52 (0,48-0,58) ⁷	0,59 (0,5-0,62) ⁷	0,47 (0,41-0,52) ⁷	0,36 (0,35-0,46) ⁷	0,6 (0,5-0,8) ⁷	0,07 (0,04-0,8) ¹²³⁴⁵⁶
T3T4 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) ²⁷	0,36 (0,3-0,45) ¹⁷	0,38 (0,32-0,45) ¹⁷	0,25 (0,2-0,32) ¹⁷	0,37 (0,3-0,45) ¹⁷	0,4 (0,3-0,5) ¹⁷	0,02 (0,01-0,04) ¹²³⁴⁵⁶
T3T4 $\beta 2$	0,07 (0,03-0,1) ²³⁴⁵⁶	0,26 (0,2-0,35) ¹⁷	0,18 (0,15-0,22) ¹⁷	0,24 (0,19-0,25) ¹⁷	0,15 (0,1-0,2) ¹⁷	0,27 (0,22-0,34) ¹⁷	0,09 (0,04-0,1) ²³⁴⁵⁶
T3T4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) ⁷	0,42 (0,38-0,45) ⁷	0,42 (0,4-0,45) ⁷	0,51 (0,45-0,6) ⁷	0,37 (0,3-0,42) ⁷	0,44 (0,35-0,54) ⁷	0,08 (0,07-1,0) ¹²³⁴⁵⁶
C3C4 $\beta 1$	0,94 (0,9-0,95) ²³⁴⁵⁶⁷	0,84 (0,76-0,9) ⁷	0,55 (0,5-0,65) ⁷	0,65 (0,6-0,72) ⁷	0,73 (0,62-0,78) ⁷	0,8 (0,6-0,81) ⁷	0,86 (0,8-0,9) ¹²³⁴⁵⁶
C3C4 $\beta 2$	0,63 (0,6-0,8) ³⁴⁵⁶⁷	0,58 (0,5-0,62)	0,16 (0,1-0,25) ¹⁷	0,29 (0,2-0,35) ¹⁷	0,24 (0,2-0,28) ¹⁷	0,21 (0,2-0,25) ¹⁷	0,5 (0,4-0,6) ¹²³⁴⁶
C3C4 суммарно	0,99 (0,98-0,99) ²³⁴⁵⁶⁷	0,96 (0,95-0,97) ¹⁷	0,87 (0,8-0,92) ¹⁷	0,9 (0,88-0,91) ¹⁷	0,95 (0,92-0,95) ¹⁷	0,94 (0,92-0,98) ¹⁷	0,95 (0,9-0,98) ¹²³⁴⁵⁶
O1O2 δ	0,18 (0,1-0,22) ²⁴⁵⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹	0,03 (0,01-0,04) ¹	0,02 (0,01-0,04) ¹	0,31 (0,25-0,38) ¹⁷	0,37 (0,32-0,4) ¹⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹²³⁴⁵⁶

Продолжение таблицы 3.65

1	2	3	4	5	6	7	8
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) ²³⁴⁷	0,08 (0,05-0,1) ¹⁵	0,03 (0,02-0,05) ¹⁵	0,02 (0,01-0,5) ¹⁵	0,43 (0,3-0,45) ¹²³⁴⁷	0,5 (0,4-0,62) ¹²³⁴⁷	0,04 (0,02-0,05) ¹⁵⁶
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05) ⁶	0,05 (0,02-0,06) ⁶	0,01 (0,01-0,02) ⁶	0,01(0,01-0,02) ⁶	0,2(0,01-0,02) ⁶	0,11 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁵⁷	0,04 (0,02-0,05) ⁶
O1O2 $\alpha 1$	0,07 (0,03-1,0) ²³	0,34 (0,3-0,38) ¹³⁴⁶⁷	0,02 (0,01-0,02) ²	0,02 (0,01-0,02) ²	0,2 (0,1-0,3) ²	0,17 (0,1-0,2) ²	0,05 (0,02-0,05) ²
O1O2 $\beta 1$	0,03 (0,02-0,04) ⁵⁶	0,07 (0,04-0,09)	0,01 (0,01-0,02)	0,05 (0,02-0,06)	0,2 (0,1-0,25) ¹²³⁴⁷	0,18 (0,1-0,22) ¹²³⁴⁷	0,02 (0,01-0,04) ⁵⁶
O1O2 $\beta 2$	0,09 (0,08-1,0) ³⁴⁵⁶⁷	0,15 (0,1-0,2) ¹³⁴⁶	0,03 (0,02-0,05) ¹²	0,05 (0,03-0,06) ²	0,17 (0,1-0,2) ¹³⁴⁶⁷	0,06 (0,02-0,09) ²⁵	0,02 (0,01-0,04) ¹²⁵
O1O2 суммарно	0,08 (0,05-1,01) ⁷	0,08 (0,06-0,09) ⁷	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,2 (0,1-0,25) ¹⁷	0,18 (0,1-0,2) ¹⁷	0,03 (0,01-0,04) ¹⁵⁶
Fp1T4 δ	0,07 (0,05-0,08) ²³⁴⁵⁶⁷	0,31 (0,25-0,35) ¹³⁷	0,18 (0,1-0,2) ¹²⁴⁷	0,36 (0,3-0,42) ¹³⁷	0,14 (0,1-0,19) ¹²⁴⁶⁷	0,09 (0,04-0,1) ²³⁴⁵⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹²³⁴⁵⁶
Fp1T4 θ	0,46 (0,4-0,55) ²³⁵	0,71 (0,65-0,78) ¹⁵⁷	0,16 (0,15-0,2) ¹⁵⁷	0,59 (0,5-0,6) ²⁵	0,27 (0,2-0,35) ¹²³⁴	0,29 (0,25-0,32) ¹²³⁴	0,39 (0,25-0,45) ²³
Fp1T4 α	0,48 (0,4-0,55) ³⁵⁷	0,39 (0,28-0,4) ⁷	0,25 (0,2-0,32) ¹⁷	0,4 (0,2-0,52) ⁷	0,26 (0,2-0,32) ⁷	0,38 (0,3-0,39) ⁷	0,19 (0,15-0,22) ¹²³⁴⁵⁶
Fp1T4 $\alpha 1$	0,46 (0,4-0,55) ²³⁴⁶⁷	0,1 (0,08-0,12) ¹	0,25 (0,2-0,28) ¹⁴	0,19 (0,16-0,2) ¹⁵	0,2 (0,18-0,22) ¹²⁶	0,38 (0,3-0,4) ¹²	0,18 (0,15-0,22) ¹²³⁴⁵⁶
Fp1T4 $\beta 1$	0,3 (0,2-0,5) ⁷	0,23 (0,2-0,25) ³⁷	0,13 (0,1-0,2) ²⁴	0,25 (0,2-0,32) ³⁷	0,29 (0,2-0,35) ⁷	0,31 (0,25-0,32) ⁷	0,13 (0,11-0,18) ¹²⁴⁵⁶

Продолжение таблицы 3.65

1	2	3	4	5	6	7	8
Fp1T4 β 2	0,11 (0,1-0,16) ²³⁷	0,37 (0,3-0,5) ¹⁴⁵	0,03 (0,02-0,05) ¹⁴⁵	0,15 (0,1-0,2) ²³	0,17 (0,1-0,18) ²³	0,09 (0,02-0,09) ¹⁴⁵	0,05 (0,02-0,06) ¹²³⁴
Fp1T4 суммарно	0,38 (0,3-0,45) ³⁷	0,34 (0,3-0,35) ³⁷	0,17 (0,1-0,19) ¹²⁴	0,3 (0,2-0,45) ³⁷	0,23 (0,2-0,29) ³⁷	0,3 (0,25-0,39) ³⁷	0,16 (0,1-0,2) ¹²⁴⁵⁶
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) ²⁷	0,15 (0,1-0,18) ¹	0,55 (0,5-0,62) ²⁷	0,54 (0,48-0,55) ²⁷	0,31 (0,28-0,35) ²⁷	0,36 (0,3-0,4) ²⁷	0,16 (0,1-0,18) ¹³⁴⁵⁶
C4O1 θ	0,6 (0,5-0,7) ³⁴⁷	0,41 (0,35-0,45) ³⁴⁷	0,26 (0,2-0,28) ¹²⁷	0,2 (0,15-0,21) ¹²⁷	0,45 (0,4-0,5) ⁷	0,5 (0,4-0,55) ⁷	0,11 (0,1-0,14) ¹²³⁴⁵⁶
C4O1 α	0,47 (0,45-0,56) ²⁶⁷	0,17 (0,1-0,2) ¹³	0,32 (0,25-0,34) ²⁴⁶⁷	0,18 (0,15-0,2) ³	0,21 (0,15-0,22) ³⁶	0,12 (0,1-0,15) ¹³⁵⁷	0,2 (0,15-0,22) ¹³⁶
C4O1 α 1	0,27 (0,2-0,35) ²³	0,5 (0,42-0,52) ¹⁷	0,16 (0,1-0,2) ¹⁷	0,2 (0,15-0,21)	0,2 (0,17-0,2)	0,17 (0,15-0,19) ¹²⁷	0,25 (0,2-0,3) ²³⁶
C4O1 β 1	0,31 (0,25-0,35) ²³⁶⁷	0,15 (0,1-0,19) ¹	0,22 (0,15-0,25) ¹	0,13 (0,1-0,14) ¹	0,19 (0,1-0,22) ¹	0,17 (0,15-0,2) ¹	0,12 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁵⁶
C4O1 β 2	0,25 (0,2-0,3) ³⁴⁵⁶	0,17 (0,12-0,21)	0,13 (0,1-0,13) ¹⁷	0,17 (0,13-0,19) ¹⁷	0,13 (0,1-0,15) ¹⁷	0,05 (0,02-0,08) ¹⁷	0,26 (0,2-0,3) ³⁴⁵⁶
C4O1 суммарно	0,39 (0,3-0,45) ²⁴⁵⁶⁷	0,17 (0,12-0,2) ¹	0,24 (0,2-0,31)	0,19 (0,12-0,22) ¹	0,21 (0,16-0,25) ¹	0,17 (0,14-0,2) ¹	0,18 (0,16-0,22) ¹

Расшифровка к таблице: Me($\pm$ 95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия ($P < 0,05$, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.66

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
BIS	97 (94-97) ³⁴⁵⁶	80 (78-85) ³⁴⁵⁶	38(32-40) ¹²⁷	38 (33-41) ¹²⁷	36 (32-38) ¹²⁷	46 (40-48) ¹²⁷	90 (88-95) ³⁴⁵⁶	P=0,03
EMG	46 (40-50) ³⁴⁵⁶	45 (40-48) ³⁴⁵⁶	32 (31-38) ¹²⁷	31 (30-33) ¹²⁷	31 (28-35) ¹²⁷	34 (28-40) ¹²⁷	42 (40-45) ³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.67

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	Me($\pm$ 95%)	
ЧСС	82 (80-85) ²³⁴⁵⁶	100 (95-110) ¹⁷	113 (95-120) ¹⁷	113 (95-115) ¹⁷	112 (99-115) ¹⁷	113 (102-115) ¹⁷	82 (80-85) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	150 (98-160) ²³⁴⁵⁶	90 (85-95) ¹⁷	94 (90-95) ¹⁷	94 (90-98) ¹⁷	94 (90-98) ¹⁷	94 (88-97) ¹⁷	130 (95-160) ²³⁴⁵⁶	P=0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	160 (101-180) ²³⁴⁵⁶	80 (75-89) ¹⁷	60 (58-90) ¹⁷	70 (60-75) ¹⁷	68 (50-70) ¹⁷	75 (60-78) ¹⁷	120 (98-150) ²³⁴⁵⁶	P=0,03
Индекс пульсации справа (PI)	4,9 (3,0-5,1) ³⁴⁵⁶	3,2 (3,0-4,2) ³⁴⁵⁶	1,4 (1-1,5) ¹⁷	1,4 (1,-1,8) ¹⁷	1,4 (0,99-1,5) ¹⁷	1,4 (1-1,6) ¹⁷	3,9 (2,8-5,6) ³⁴⁵⁶	P $\leq$ 0,05
Индекс пульсации слева (PI)	2,9 (2,5-4,8) ³⁴⁵⁶	3,9 (3,0-4,5) ³⁴⁵⁶	1,1 (0,9-1,5) ¹⁷	1,1 (0,9-1,5) ¹⁷	1,1 (0,9-1,8) ¹⁷	1,1 (1-1,5) ¹⁷	2,9 (1,8-3,8) ³⁴⁵⁶	P=0,05
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	130 (99-140) ³⁴⁵⁶	88 (75-90) ¹⁷	80 (72-88) ¹⁷	72 (70-89) ¹⁷	75 (72-88) ¹⁷	80 (79-86) ¹⁷	140 (78-150) ³⁴⁵⁶	P=0,09

Продолжение таблицы 3.67

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Систолическая скорость кровотока слева V _{ps} (S)	120 (98-130) 3456	75 (72-88) ¹⁷	60 (58-72) ¹⁷	60 (55-68) ¹⁷	62 (58-70) ¹⁷	60 (55-70) ¹⁷	140 (60-160) 3456	p>0,05
Индекс пульсации справа (PI)	5,9 (4,5-6,0) 3456	3,2 (3-4,2) 3456	1,2 (1-1,4) ¹⁷	1,2 (0,9-1,5) 17	1,2 (1-1,3) ¹⁷	1,1 (1,-1,2) ¹⁷	3,9 (2-4,1) 3456	P=0,048
Индекс пульсации слева (PI)	3,9 (2,5-4,1) 3456	3,9 (2,5-4,1) 3456	1,1 (0,9-1,5) 17	1,1 (0,98-1,2) ¹⁷	1,1 (0,98-1,2) ¹⁷	1,1 (0,99-1,5) ¹⁷	2,9 (1,8-3,5) 3456	P=0,024

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.68

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) δ -	ОСМ (%) θ-	ОСМ (%) α-	ОСМ (%) α1-	ОСМ (%) β1-	ОСМ (%) β2-
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,629					
BIS Коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,772					

Таблица 3.69

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	C ₃ C ₄ α1	C ₃ C ₄ β1	C ₃ C ₄ β2	C ₃ C ₄ суммарно	O ₁ O ₂ δ	O ₁ O ₂ θ	O ₁ O ₂ α
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла							-0,523
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена							-0,744

Таблица 3.70

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

показатели	ЧСС	Vps (S) СМА	Vps (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Коэфф асиммет рии кро- вотока	Vps (S) ПА	Vps (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Коэфф асиммет рии кро- вотока
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,837			0,837		-0,775	0,718		0,949	0,972	
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,9			0,9		-0,866	0,826	0,822		0,792	

3.4.4. Инфузия дексмететомидина

Уровню 5 по шкале седации Ramsay соответствует доза дексмететомидина $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч. Данная доза использована нами для седации у двенадцати пациентов. Добивались данной первоначальной дозой 5-го уровня седации в связи с тем, что все пациенты находились на ИВЛ и поэтому им рекомендуется 5-ый уровень седации [105]. Фиксация данных проводилась в полдень – в 12:00.

Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-анализа представлены в Таблице 3.71. Как видно из данных, представленных в таблице, получены неоднозначные результаты. Несмотря на постоянную дозу инфузируемого дексмететомидина, на третьи сутки глубина седации, оцениваемая по BIS-мониторингу, в 12:00 начинала статистически достоверно ($P < 0,05$) снижаться. На четвертые и пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились в еще большей степени ($P < 0,01$).

Таблица 3.71

Динамика BIS-мониторинга и показателей церебральной оксиметрии под влиянием дексмететомидина в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$35,43 \pm 3,44^*$	$33,07 \pm 3,00^*$	$31,11 \pm 2,13^{**}$
ScvO ₂ %	$81,06 \pm 5,98$	$82,08 \pm 6,11$	$93,45 \pm 6,08$	$95,57 \pm 6,12^*$	$96,21 \pm 4,12^*$

ScvO₂ – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс

* $P < 0,05$ по отношению к первым суткам; $P < 0,001$ по отношению к первым суткам соответствующей величины.

По данным литературы в формировании физиологического сна, непосредственно при переходе от бодрствования к дремоте, обнаружено уменьшение межполушарной асимметрии, свойственной бодрствованию, за счет максимального снижения уровня когерентности в доминантном полушарии. Исследования Болдыревой и Жаворонковой (1989) показали, что в состоянии дремоты, у человека увеличивается когерентность активности симметричных

точек коры больших полушарий. Причиной такого снижения когерентности в бета-диапазоне частот при засыпании, по мнению авторов, является ослабление активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга.

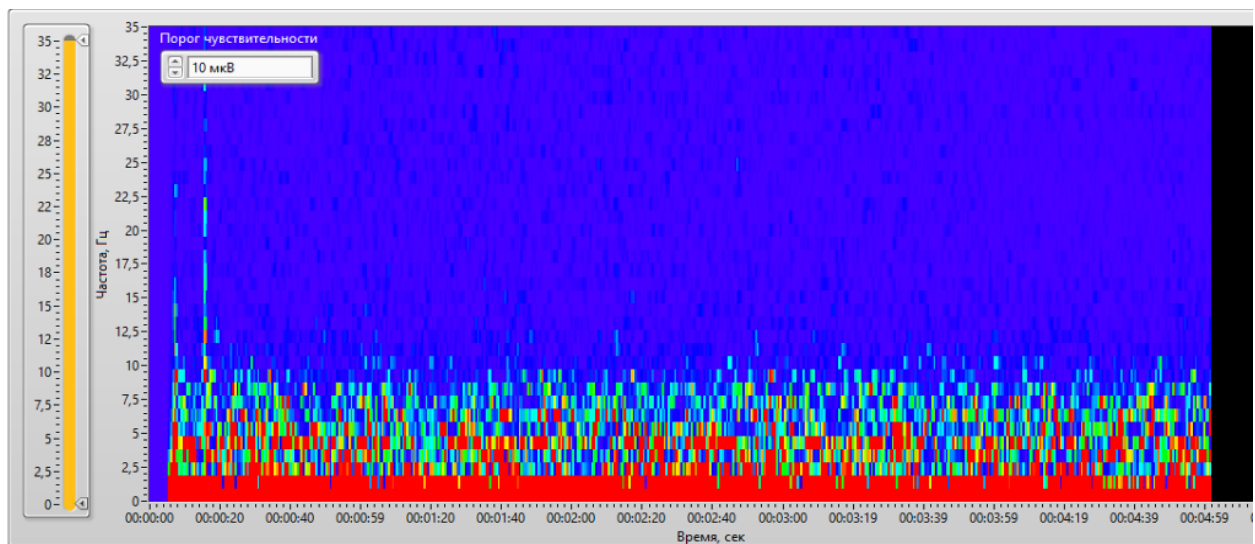
Интересные и не менее противоречивые результаты получены, также, при сравнении межполушарных отношений биоэлектрических процессов в медленноволновом сне. Показано, что у человека в симметричных отведениях ЭЭГ когерентность для дельта-, тета- и альфа-диапазонов частот в медленноволновом сне выше, чем в бодрствовании.

Кросскорреляционный анализ оценки межполушарных функциональных взаимосвязей в бодрствовании и во сне выявил, что у человека в медленноволновой фазе сна скоррелированность биопотенциалов в симметричных областях коры головного мозга выше, чем в бодрствовании.

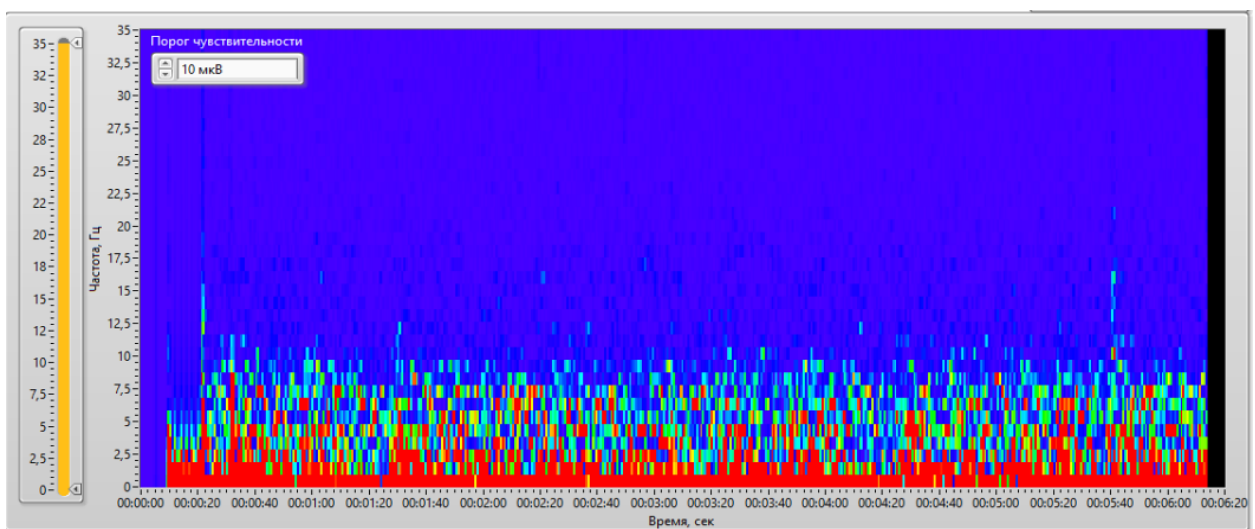
Межполушарная асимметрия (по показателям ЭЭГ) представляет собой динамический процесс, меняющийся как в течение всего периода сна, так и в соответствии с фазами и циклами сна. Качественной смене функционального состояния, а именно, переходу от бодрствования ко сну и от сна к бодрствованию, соответствует усиление взаимодействия полушарий мозга, приводящее к снижению межполушарных различий. Установлено, что при преимущественном доминировании правого полушария мозга в сигма- и альфа-диапазонах частот в состоянии релаксированного бодрствования и в течении сна развивается достаточно длительный и высокоэффективный сон, а при преимущественном доминировании левого полушария - сон длительный, но эффективность и качество его весьма низкие. Для здоровых испытуемых характерна преимущественное доминирование правого полушария в динамике развития сна; для гипертензивных больных - преимущественное доминирование левого полушария.

Препараты из группы α_2 -адреномиметиков, к которой, в частности, относится дексмететомидин, давно заняли особое место в арсенале анестезиологов-реаниматологов. Эффект, дающий препаратами этой группы, носит комплексный характер, изменяя параметры функционирования множества

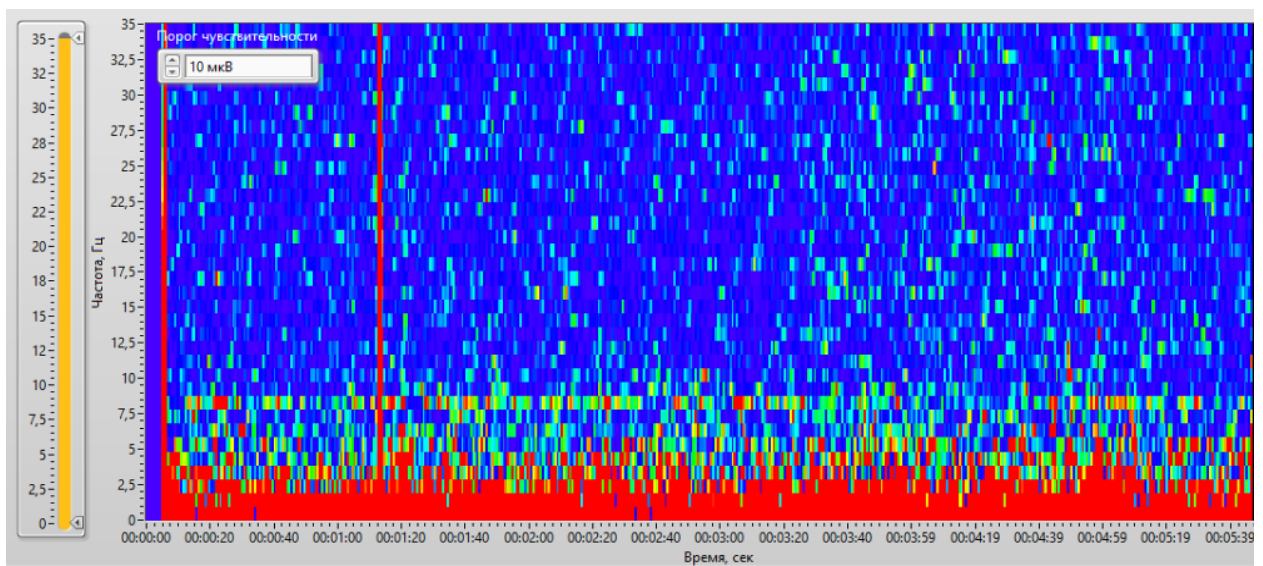
органов и систем (Рисунок 3.19-3.21). Такого рода эффект, как ясно из названия фармакологической группы, обусловлен стимулированием α_2 -адренорецепторов. Эти рецепторы включают сразу несколько подтипов, среди которых, в основном, выделяют α_2A -, α_2B - и α_2C -рецепторы. α_2A -адренорецепторы преимущественно располагаются в мозге, в основном пресинаптически на нервных окончаниях. При стимуляции этих рецепторов угнетается активность аденилатциклазы в клетках, что приводит к уменьшению поступления ионов кальция в нервные окончания. Это в свою очередь подавляет выделение в синаптическую щель норадреналина. Именно с воздействием на эти рецепторы, локализованные в области голубого пятна ствола мозга (locus coeruleus), связывают большинство эффектов. Как и у всех α_2 -адреномиметиков, гемодинамический эффект дексмететомидина носит двухфазный характер. Использование дексмететомидина в терапевтических дозах (в форме инфузии) приводит к снижению систолического и диастолического АД, при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются. Однако при резком увеличении концентрации дексмететомидина в крови (например, в результате болюсного введения) или при инфузии с высокой скоростью наблюдается, напротив, повышение АД, объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах. При этом дексмететомидин вызывает развитие дозозависимой брадикардии. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии этого препарата. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений ниже 50 ударов в 1 мин.



А.



Б.



В.

Рис. 3.19. Вейвлет-анализ ЭЭГ на I (А), III (Б) и VII (В) этапах.

Примечание: Формирование доминирующей активности в диапазоне 9 Гц (альфа – ритм) на этапе пробуждения.

Обследовано 15 пациентов ДОКТМО с диагнозами: травмы, захватывающие несколько областей тела (T00-T07 по МКБ-10) - 6 больных; травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза (S30-S39 по МКБ-10) – 4 пациента, сочетанная травма грудной или брюшной полости, конечностей и лицевого скелета – 5 больных.

Определены следующие особенности динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии дексмететомидина:

В момент введения препарата (II этап исследования) статистически значимо ($p \leq 0,05$, критерий критерий Уилкоксона (кУ), множественные сравнения, критерий Кроскалло-Уоллиса (кКУ)) возростала относительная спектральная мощность (ОСМ, %) в диапазонах δ -, θ -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ - ритмов, при одновременном падении ОСМ ($p \leq 0,05$) в α - и $\beta 2$ - диапазонах, на фоне синхронизации (рост МПКГ в симметричных лобных отведениях в θ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ - диапазонах) при одновременном разобщении в симметричных височных (T_3T_4) отведениях за счет падения сочетанности в δ -, θ -, α -, $\alpha 1$ - диапазоне (Таблица 3.73), разобщения в симметричных окципитальных (O_1O_2) отведениях за счет падения сочетанности в δ -, θ -, α - и $\beta 2$ - диапазоне; снижение МПКГ между левой лобной и правой височной областями (Fp_1T_4) в δ -, θ -, $\alpha 1$ -. $\beta 2$ и $\beta 1$ - диапазонах и правой центральной и левой окципитальной областями (C_4O_1) в $\beta 1$ - и $\beta 2$ - поддиапазонах. Через полчаса после введения препарата (III этап) ОСМ сохраняется на прежнем уровне.

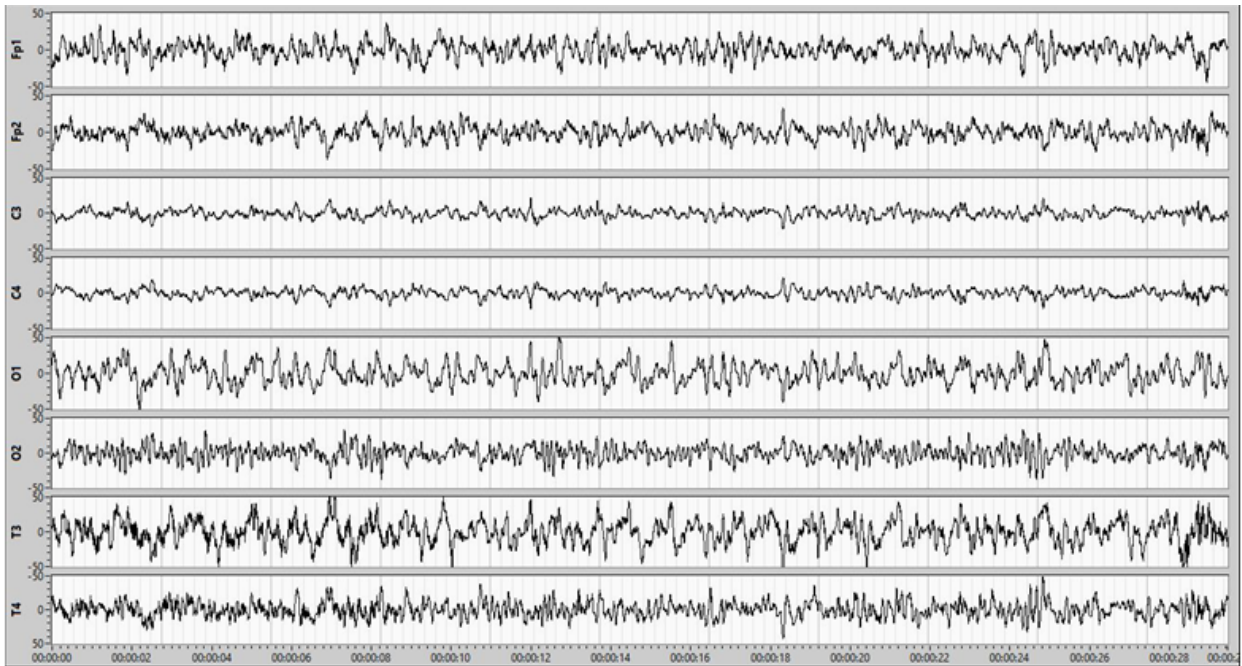
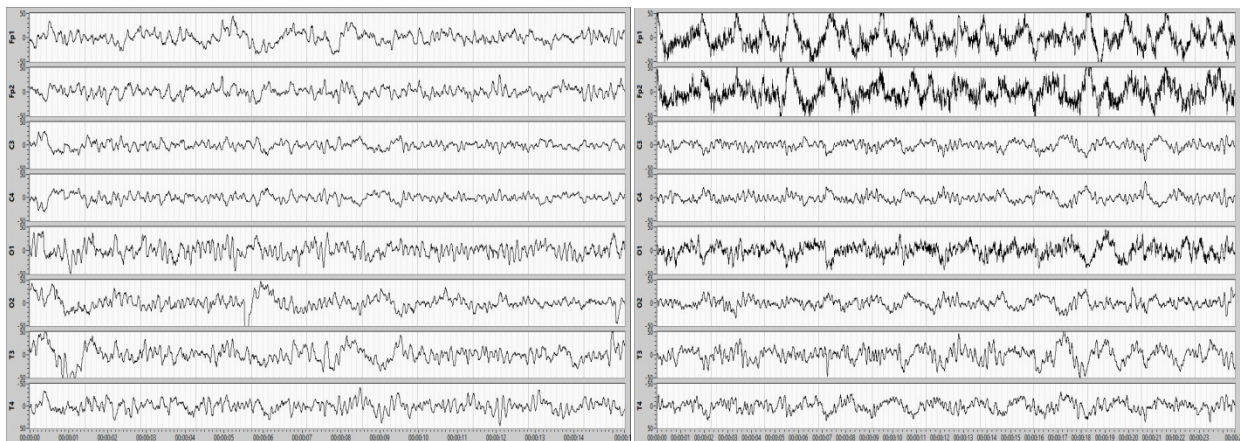


Рис 3.20. Нативные кривые до введения дексмедетомидина (I этап), пациент 3, женщина, 65 лет.



А.

Б.

Рис. 3.21. Нативные кривые на II(А) и IV (Б) этапах исследования введения дексмедетомидина, пациент 3, женщина, 65 лет.

«Веретена сна» формируются уже на II этапе исследования в виде амплитудно организованной активности в диапазоне 10-15 Гц (диапазон альфа- и бета1- активности) (Рисунок 3.21). Уровень разобщения в симметричных височных (T_3T_4) и центральных (C_3C_4) отведениях, максимально в β_2 -диапазоне, снижается ($p \leq 0,05$, кУ). Сохраняется низкий уровень МПКГ в симметричных затылочных (O_1O_2) отделах и в асимметричных парах (лобно-височных и центрально-окципитальных).

На VI этапе (3-и сутки) было зафиксировано только выраженное падение ОСМ в θ - и α -диапазонах, которое сочеталось с разобщением (падением ($p \leq 0,05$) МПКГ) в лобных отделах, максимально в альфа- и бета-диапазонах, при умеренной синхронизацией (рост ($p \leq 0,05$) МПКГ) в височных (T_3T_4) и окципитальных (O_1O_2) областях коры.

Только к концу третьих суток применения дексмедетомидина «веретена сна» исчезают с ЭЭГ нативной кривой, снижается ОСМ тета- и альфа-диапазонов.

Этап пробуждения (VII этап) характеризовался ростом ($p \leq 0,05$, кУ) ОСМ в диапазонах «таламического» альфа1-, альфа- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности и, в отличие от применения других исследуемых седативных комплексов, θ - активности. Это сопровождалось ростом ($p \leq 0,05$) МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет увеличения сочетанности ЭЭГ-активности практически всех диапазонов, МПКГ в симметричных височных отведениях и в асимметричной паре «левая лобная-правая височная» область за счет роста сочетанности активности в диапазоне $\beta 2$ - и $\beta 1$ -ритма (Таблица 3.72-3.74).

На II этапе исследования было зафиксировано статистически значимое изменений показатели ТКДГ ($p \leq 0,05$) (Таблица 3.75): падение систолической скорости кровотока (V_{ps}) симметрично в каротидных (КБ) и вертебробазиллярном бассейнах, умеренный рост ($p \leq 0,05$) циркуляторного сопротивления (PI) в каротидных артериях билатерально, тенденции к росту ($p \geq 0,05$) PI в позвоночных артериях.

Только на III этапе – через 30 мин после введения препарата дексмедетомидин значимо возрастает ЧСС, что на IV этапе (1-й час введения) приводило к умеренному росту ($p \leq 0,05$) V_{ps} в КБ справа, росту циркуляторного сопротивления в ВББ, больше справа. Снижение PI в позвоночных артериях одновременно со снижением в них V_{ps} , фиксируется уже к концу 1-х суток седации (этап V) и сохраняется до конца исследования. Следует подчеркнуть, что V_{ps} в ВББ, исходно высокая до начала исследования, «нормализуется», то есть,

достигает значений в КГ, на 3-и сутки терапии и при пробуждении (VI и VII этапы). После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии.

Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелировал с показателем относительной спектр-мощности (ОСМ%) β 2- ритма ($\tau=0,77$; $\rho=0,78$) (табл.5), что отражало высокий уровень «седативного» влияния дексмететомидина, по показателям BIS-анализа, на кору больших полушарий. Выявлены высокие обратные корреляции BIS- и ОСМ δ -($\tau=-0,95$; $\rho=0,8$) , α - ($\tau=-0,57$; $\rho=-0,71$) и α 1- ($\tau=-0,73$; $\rho=-0,83$) диапазонах в окципитальной области коры, что демонстрировало высокий уровень «седативного» влияния дексмететомидина, по показателям BIS-анализа, на активность ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции (Таблица 3.76).

Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях (Таблица 3.77) – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола не имеет значимых корреляционных связей (КС) с BIS-индексом – слабые прямые и обратные связи ($\tau=0,03$; $\rho=-0,23$). Мощность корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ C_3C_4 » в α - диапазоне – обратные высокие (сильные) КС ($\tau=-0,73$; $\rho=-0,99$), в α 1- поддиапазоне - обратные высокие КС в диапазоне ($\tau=-0,97$; $\rho=-0,83$). Так как динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных отделов (C_3C_4) определяется преимущественно функциональным состоянием диэнцефальных образований [101], седативный эффект дексмететомидина, таким образом, обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями по данным BIS- анализа. Также интересны высокие обратные КС между показателями BIS-индекса и МПКГ в окципитальных отделах (O_1O_2)максимально в альфа-диапазоне ($\tau=-0,85$; $\rho=-0,83$), в парах «BIS-индекс и МПКГ Fr_1T_4 » ($\tau=0,97$; $\rho=-0,9$) и «BIS-индекс и МПКГ Fr_2T_3 » ($\tau=-0,05$; $\rho=-0,77$) в дельта- и бета 1- диапазонах.

На основании корреляционного анализа выявлено (Таблица 3.78, 3.79), что в случае применения в качестве седативного препарата дексмететомидина,

показатели BIS-индекса высоко прямо коррелируют с V_{ps} левой (S) среднемозговой артерии (СМА) ($\tau=0,95$; $\rho=0,97$), высоко обратно коррелируют с параметрами индекса пульсации (PI) в бассейне левой СМА ($\tau=-0,74$; $\rho=-0,87$) и правой СМА ($\tau=-0,95$; $\rho=-0,97$) и уровнем асимметрии кровенаполнения в каротидных бассейнах ($\tau=-0,9$; $\rho=-0,95$). Связей с показателями кровенаполнения в ВББ не зафиксировано. Это можно расценить как достаточно выраженное влияние уровня гемодинамических изменений под влиянием препарата дексмедетомидин на показатели BIS-мониторинга.

Таким образом, особенности формирования седативного эффекта препарата дексмедетомидин по данным BIS-мониторирования связаны с активацией структур, продуцирующих ритмы δ -, θ -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, а именно: ретикулярной формации верхнестебельного 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 дексмедетомидина. Фармакологический гемодинамический эффект препарата проявлялся кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне. В условиях введения дексмедетомидина динамика BIS-индекса отражает уровень активности ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции, уровень гемодинамики в каротидных бассейнах билатерально.

Таблица 3.72

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
Этапы исследования	1 Me($\pm 95\%$)	2 Me($\pm 95\%$)	3 Me($\pm 95\%$)	4 Me($\pm 95\%$)	5 Me($\pm 95\%$)	6 Me($\pm 95\%$)	7 Me($\pm 95\%$)	
Дельта-	33,6 (22-40) ²³⁴⁵⁶	57,2 (50,3-60,4) ¹⁷	62,1 (60,5-65) ¹⁷	57,6 (52,5-60,5) ¹⁷	64,7 (60,2-66,5) ¹⁷	71,7 (69,2-72,5) ¹⁷	34,5 (30-38) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Тета-	13,9 (8-22) ^{2345 7}	32,2 (30,2-35) ¹⁶	32,6 (30,2-34) ¹⁶	37,6 (30-41) ¹⁶	28,8 (22-35) ¹⁶	16,5 (15-22) ²³⁴⁵⁷	34,5 (32,2-39) ¹⁶	p $\leq$ 0,05
Альфа-	32,2 (19-35) ²³⁴⁵⁶	2,7 (2-3,5) ¹⁷	2,5 (2-2,9) ¹⁷	2,3 (1,8-2,5) ¹⁷	1,9 (1,5-2,2) ¹⁷	1,5 (1,0-2) ¹²³⁷	23,5 (20,1-25) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) ²⁷	7,7 (7-8,2) ¹³⁴⁵	6,7 (6,1-7,4) ¹³⁴⁵	5,9 (5-6,5) ²³⁷	4,1 (3,8-5) ²³⁷	3,4 (3-3,5) ²³⁷	8,1 (7-9,2) ¹³⁴⁵	p $\leq$ 0,05
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) ²³⁷	2,2 (1,8-2,5) ¹⁵⁶	2,3 (1,9-2,5) ¹⁵⁶	2,0 (1,8-2,2) ¹⁵⁶	1,3 (1-1,5) ²³⁷	1,3 (1-1,5) ²³⁷	2,7 (2,5-2,9) ¹⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) ²³⁴⁵⁶⁷	1,1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	0,7 (0,5-1,2)	0,75 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,2)	2,6 (2,5-3,2) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Me($\pm 95\%$) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P $\leq$ 0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.73

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии дексметомидина

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
Fp1Fp2 δ	0,49 (0,3-0,59) ⁶	0,31 (0,27-0,35) ⁶	0,3 (0,27-0,3) ⁶	0,29 (0,27-0,31) ⁶	0,39 (0,47-0,65) ⁶	0,08 (0,07-1,0) ¹²³⁴⁵	0,5 (0,2-0,9) ⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 θ	0,43 (0,28-0,5) ²⁵⁶	0,55 (0,5-0,65) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,36 (0,25-0,5) ²⁵⁶	0,36 (0,27-0,5) ²⁵⁶	0,18 (0,15-0,3) ¹²³⁴	0,11 (0,05-0,2) ¹²³⁴	0,31 (0,29-0,49) ²⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 α	0,44 (0,3-0,56) ⁵⁶	0,5 (0,45-0,58) ⁵⁶	0,35 (0,25-0,48) ⁵⁶	0,3 (0,25-0,40) ⁵⁶	0,15 (0,1-0,18) ¹²³⁴⁷	0,09 (0,05-0,18) ¹²³⁴⁷	0,37 (0,25-0,4) ⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) ²⁵⁶	0,22 (0,2-0,25) ¹⁵⁶	0,31 (0,28-0,35) ¹²⁵⁶	0,41 (0,3-0,48) ⁵⁶	0,02 (0,02-0,05) ¹²³⁴⁶⁷	0,13 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁵⁷	0,4 (0,3-0,45) ²⁵⁶	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) ²³⁴⁵⁶⁷	0,42 (0,4-0,45) ¹⁵⁶⁷	0,34 (0,3-0,38) ¹⁵⁶⁷	0,4 (0,37-0,42) ¹⁵⁶⁷	0,04 (0,02-0,05) ¹²³⁴	0,03 (0,02-0,04) ¹²³⁴	0,05 (0,02-0,07) ¹²³⁴	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) ³⁴⁷	0,08 (0,05-0,14) ³⁴⁷	0,11 (0,09-0,17) ⁴⁷	0,27 (0,15-0,34) ¹²³⁷	0,02 (0,01-0,05) ³⁴⁷	0,03 (0,02-0,07) ³⁴⁷	0,25 (0,2-0,35) ¹²³⁵	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6) ⁵⁶	0,37 (0,3-0,4) ⁵⁶	0,32 (0,28-0,4) ⁵⁶	0,33 (0,25-0,35) ⁵⁶	0,1 (0,09-1,0) ¹²³⁴⁷	0,09 (0,09-1,0) ¹²³⁴⁷	0,34 (0,3-0,35) ⁵⁶	p $\leq$ 0,05
T3T4 δ	0,23 (0,2-0,3) ²³⁴⁵⁶⁷	0,08 (0,05-0,09) ¹⁷	0,03 (0,02-0,05) ¹⁷	0,05 (0,04-0,05) ¹⁷	0,03 (0,02-0,06) ¹⁷	0,04 (0,03-0,07) ¹⁷	0,45 (0,35-0,49) ¹²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05
T3T4 θ	0,56 (0,5-0,66) ²³⁴⁵⁶⁷	0,22 (0,2-0,25) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,08 (0,04-0,09) ¹²	0,05 (0,03-0,06) ¹²	0,07 (0,05-0,08) ¹²	0,03 (0,02-0,07) ¹²	0,08 (0,05-0,1) ¹²	p $\leq$ 0,05
T3T4 α	0,53 (0,5-0,62) ²³⁴⁵⁶⁷	0,12 (0,1-0,2) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,05 (0,04-0,08) ¹²⁷	0,08 (0,06-0,08) ¹²⁷	0,12 (0,1-0,2) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,06 (0,04-0,08) ¹²⁷	0,32 (0,24-0,38) ¹²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Продолжение таблицы 3.73

1	2	3	4	5	6	7	8	9
T3T4 α1	0,46 (0,4-0,6) ²³⁴⁵⁶⁷	0,07 (0,04-0,09) ¹⁵⁶⁷	0,03 (0,02-0,05) ¹⁵⁶⁷	0,06 (0,04-0,08) ¹⁵⁶⁷	0,12 (0,1-0,2) ¹²³⁴⁷	0,15 (0,12-0,2) ¹²³⁴⁷	0,04 (0,02-0,05) ¹⁵⁶	p≤0,05
T3T4 β1	0,15 (0,1-0,2) ⁷	0,19 (0,15-0,2) ⁷	0,1 (0,09-0,15) ⁷	0,13 (0,12-0,2) ⁷	0,16 (0,12-0,2) ⁷	0,19 (0,18-0,25) ⁷	0,04(0,02-0,1) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
T3T4 β2	0,07 (0,03-0,1) ⁵⁶	0,03 (0,02-0,05) ⁵⁶	0,1 (0,05-0,12) ⁵⁶	0,07 (0,05-0,1) ⁵⁶	0,14 (0,1-0,15) ¹²³⁴⁷	0,12 (0,1-0,16) ¹²³⁴⁷	0,04 (0,02-0,05) ⁵⁶	p≤0,05
T3T4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) ²³⁴⁵⁶⁷	0,1 (0,09-0,12) ¹⁵	0,07 (0,05-0,09) ¹⁵	0,06 (0,05-0,09) ¹⁵	0,12 (0,09-0,12) ¹²³⁴⁶⁷	0,09 (0,05-0,09) ¹⁵	0,06 (0,05-0,09) ¹⁵	p≤0,05
C3C4 β1	0,94 (0,9-0,95) ⁵⁶⁷	0,91 (0,9-0,92) ⁵⁶⁷	0,93 (0,9-0,95) ⁵⁶⁷	0,94 (0,9-0,95) ⁵⁶⁷	0,76 (0,7-0,8) ¹²³⁴	0,76 (0,7-0,8) ¹²³⁴	0,6 (0,58-0,62) ¹²³⁴	p≤0,05
C3C4 β2	0,63 (0,6-0,8) ²⁴⁵⁶⁷	0,56 (0,5-0,66) ¹³	0,72 (0,68-0,72) ²⁴⁵⁶⁷	0,59 (0,5-0,62) ¹³	0,36 (0,3-0,5) ¹³	0,37 (0,3-0,4) ¹³	0,42 (0,42-0,5) ¹³	p≤0,05
C3C4 суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,97 (0,96-0,99)	0,97 (0,96-0,99)	0,95 (0,92-0,99)	0,94 (0,92-0,99)	p≤0,05
O1O2 δ	0,18 (0,1-0,22) ²⁵⁶⁷	0,02 (0,02-0,05) ¹³⁴⁷	0,15 (0,1-0,2) ²⁵⁶⁷	0,12 (0,1-0,18) ²⁵⁶⁷	0,05 (0,02-0,08) ¹³⁴⁷	0,04 (0,02-0,05) ¹³⁴⁷	0,41 (0,4-0,45) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) ²³⁴	0,02 (0,01-0,02) ¹⁵⁶⁷	0,01 (0,01-0,02) ¹⁵⁶⁷	0,02 (0,01-0,02) ¹⁵⁶⁷	0,16 (0,12-0,2) ²³⁴⁶	0,29 (0,2-0,32) ²³⁴⁷	0,11 (0,1-0,2) ²³⁴	p≤0,05
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05)	0,05 (0,02-0,05)	0,06 (0,02-0,08)	0 (0,0-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,0-0,02)	0,07 (0,02-0,08)	p≤0,05
O1O2 α1	0,07 (0,03-1,0) ⁷	0,03 (0,02-0,03) ⁷	0,07 (0,05-0,08) ⁷	0,05 (0,03-0,06) ⁷	0,02 (0,01-0,02) ⁷	0,04 (0,02-0,05) ⁷	0,13 (0,1-0,2) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
O1O2 β1	0,03 (0,02-0,04)	0,04 (0,02-0,04)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0-0,01)	0,03 (0,02-0,03)	0,03 (0,03-0,04)	0,02 (0,01-0,02)	p≤0,05
O1O2 β2	0,09 (0,08-1,0) ⁷	0,03 (0,01-0,03) ⁷	0,04 (0,02-0,04) ⁷	0,04 (0,02-0,04) ⁷	0,01 (0,01-0,02) ⁷	0,03 (0,01-0,03) ⁷	0,16 (0,1-0,2) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05

Продолжение таблицы 3.73

1	2	3	4	5	6	7	8	9
O1O2 суммарно	0,08 (0,05- 1,01) ⁷	0,03 (0,02- 0,03) ⁷	0,05 (0,02- 0,06) ⁷	0,03 (0,02- 0,03) ⁷	0,02 (0,01- 0,02) ⁷	0,04 (0,02- 0,05) ⁷	0,12 (0,1-0,15) 123456	p≤0,05
Fp1T4 δ	0,07 (0,05- 0,08) ²⁷	0,04 (0,02- 0,05) ¹⁷	0,08 (0,05- 0,09) ²⁷	0,09 (0,05- 0,09) ²⁷	0,06 (0,05- 0,07) ²⁷	0,04 (0,02- 0,05) ²⁷	0,33 (0,2-0,5) ¹²	p≤0,05
Fp1T4 θ	0,46 (0,4- 0,55) ²	0,22 (0,2- 0,25) ¹	0,08 (0,05- 0,09) ¹²	0,03 (0,02- 0,06) ¹²	0,01 (0,01- 0,02) ¹²	0,04 (0,02- 0,05) ¹²	0,06 (0,05- 0,08) ¹²	p≤0,05
Fp1T4 α	0,48 (0,4- 0,55) ²³⁴⁵⁶⁷	0,18 (0,1- 0,2) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,01 (0,01- 0,02) ¹²	0,01 (0,01- 0,02) ¹²	0,07 (0,05- 0,09) ¹²	0,02 (0,01- 0,02) ¹²	0,07 (0,06- 0,08) ¹²	p≤0,05
Fp1T4 α1	0,46 (0,4- 0,55) ²³⁴⁵⁶⁷	0,05 (0,02- 0,09) ¹	0,01 (0,01- 0,02) ¹	0,07 (0,05- 0,09) ¹	0,02 (0,01- 0,03) ¹	0,07 (0,05- 0,08) ¹	0,04 (0,02- 0,05) ¹	p≤0,05
Fp1T4 β1	0,3 (0,2- 0,5) ²³⁴⁵⁶⁷	0,14 (0,1- 0,18) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,06 (0,05- 0,08) ¹²	0,09 (0,05- 1,0) ¹²	0,02 (0,01- 0,02) ¹²	0,02 (0,01- 0,02) ¹²	0,03 (0,01- 0,05) ¹²	p≤0,05
Fp1T4 β2	0,11 (0,1- 0,16) ²³⁴⁵⁶	0,04 (0,02- 0,05) ¹⁷	0,09 (0,05- 0,1) ¹⁷	0,07 (0,05- 0,08) ¹⁷	0,02 (0,01- 0,05) ¹⁷	0,01 (0,01- 0,02) ¹⁷	0,18 (0,1- 0,21) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
Fp1T4 суммарно	0,38 (0,3- 0,45) ¹²³⁴⁵⁶⁷	0,09 (0,05- 0,1)	0,07 (0,05- 0,08)	0,07 (0,05- 0,09)	0,02 (0,01- 0,02)	0,03 (0,02- 0,05)	0,06 (0,03- 0,08)	p≤0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) 234567	0,24 (0,2- 0,3) ¹	0,24 (0,2- 0,29) ¹	0,22 (0,2- 0,23) ¹	0,29 (0,19-0,5) 1	0,14 (0,1-0,15) 1	0,19 (0,15-0,2) 1	p≤0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5- 0,7) ²⁵⁶⁷	0,13 (0,1- 0,15) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,06 (0,05- 0,08) ¹²⁵⁶⁷	0,09 (0,05- 0,1) ¹²⁵⁶⁷	0,33 (0,3-0,5) ³⁴	0,43 (0,33-0,5) 34	0,13 (0,1-0,15) 34	p≤0,05
C4O1 α	0,47 (0,45- 0,56) ⁴⁵⁶⁷	0,38 (0,3- 0,42) ⁴⁵⁶⁷	0,24 (0,2- 0,25) ⁴⁵⁶⁷	0,11 (0,1- 0,12) ¹²³	0,15 (0,1-0,2) 123	0,1 (0,1-0,11) 123	0,07 (0,05- 0,09) ¹²³	p≤0,05
C4O1 α1	0,27 (0,2- 0,35) ⁴⁵	0,27 (0,2- 0,33) ⁴⁵	0,33 (0,29- 0,35) ⁴⁵	0,12 (0,1- 0,15) ⁶⁷	0,13 (0,1- 0,15) ⁶⁷	0,21 (0,2-0,3) 45	0,21 (0,2-0,29) 45	p≤0,05
C4O1 β1	0,31 (0,25- 0,35) ²³⁴⁵⁶⁷	0,22 (0,2- 0,25) ¹³⁴⁵⁶⁷	0,1 (0,1- 0,12) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,13 (0,1- 0,15) ¹²⁴⁵⁶⁷	0,02 (0,01- 0,05) ¹²³⁴	0,03 (0,02- 0,05) ¹²³⁴	0,05 (0,03- 0,07) ¹²³⁴	p≤0,05

Продолжение таблицы 3.73

1	2	3	4	5	6	7	8	9
C4O1 β2	0,25 (0,2-0,3) ²³⁴⁵⁶⁷	0,09 (0,05-0,09) ²⁴⁵⁶	0,02 (0,02-0,03) ¹²⁴⁷	0,1 (0,08-0,1) ²⁴⁵⁶	0,05 (0,02-0,05) ¹²⁴⁷	0,02 (0,01-0,02) ¹²⁴⁷	0,08 (0,05-0,09)	p≤0,05
C4O1 суммарно	0,39 (0,3-0,45) ²³⁴⁷	0,23 (0,2-0,25) ¹³	0,17 (0,15-0,2) ¹²	0,12 (0,1-0,15) ¹²³	0,14 (0,1-0,15) ¹²³	0,12 (0,1-0,15) ¹²³	0,11 (0,1-0,12) ¹²³	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.74

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
BIS-мониторирован	87 (80-98) ³	68 (55-70) ¹³⁷	47 (40-50) ¹²⁷	52 (42-55) ¹²⁷	45 (40-48) ¹²⁷	50 (40-55) ¹²⁷	87 (85-98) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
EMG	49 (40-50)	50 (45-60) ³	38 (28-45) ²⁷	42 (40-45) ⁷	40 (38-46) ⁷	42 (38-48)	49 (45-55) ³⁴⁵	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 3.75

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела- Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	Me($\pm 95\%$)	
ЧСС	95 (89-100) ³	92 (90-100) ³	111 (100-120) ¹²⁴⁵⁶⁷	90 (88-95) ³	70 (60-88) ³	85 (75-85) ³	88 (75-90) ³	p $\leq$ 0,05
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	98 (95-105) ²⁴⁷	88 (80-90) ¹⁴⁷	90 (80-100) ⁴⁷	120 (100-130) ¹²³	100 (90-120) ²	98 (90-110) ²	98 (90-110) ²	p $\leq$ 0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	100 (95-110)	58 (55-100)	78 (75-100)	92 (80-100)	80 (75-95)	100 (95-110)	100 (90-110)	p $\leq$ 0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,2 (1-1,3) ²⁷	1,8 (1,5-2,0) ¹⁷	2,0 (1,8-2,2) ⁷	4,5 (1,9-5,0) ⁷	2,6 (1,8-2,5) ⁷	1,2 (1-1,3) ⁷	1,2 (0,98-1,3) ²³⁴⁵⁶	p $\leq$ 0,05

Продолжение таблицы 3.75

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Индекс пульсации слева (PI)	1,5 (1,2-1,8) ²⁴⁵	3,0 (2,0-3,5) ¹	2,2 (1,9-2,5)	3,5 (2,8-4,0) ¹	2,3 (2,2-2,5) ¹	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,1-2,0)	p≤0,05
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	120 (100-125) ²³⁴⁵⁶⁷	69 (55-78) ¹	61 (55-80) ¹	90 (60-120) ¹	70 (55-84) ¹	75 (60-80) ¹	75 (55-85) ¹	p≤0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	100 (95-110) ³⁴⁵⁶⁷	89 (85-100) ³⁴⁵⁶⁷	58 (55-78) ¹²	69 (55-75) ¹²	70 (60-80) ¹²	70 (60-72) ¹²	72 (65-80) ¹²	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,7 (1,2-1,9) ⁴⁵⁶	1,9 (1,5-2,0) ⁴⁵⁶	1,9 (1,8-2,0) ⁴⁵⁶	3,3 (2,0-3,5) ¹²³⁷	2,4 (2,0-2,6) ¹²³⁷	2,3 (2,0-2,5) ¹²³⁷	1,6 (1,4-1,8) ⁴⁵⁶	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,5 (1,1-1,6) ⁵⁶	1,7 (1,4-1,8) ⁵⁶	1,7 (1,5-2,0) ⁵⁶	2,1 (1,9-2,2) ⁵⁶	3,5 (2,0-3,8) ¹²³⁷	3,5 (2,0-4,0) ¹²³⁷	1,5 (1,1-1,9) ⁵⁶	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования; СМА – среднемозговая артерия, ПА – позвоночная артерия.

Таблица 3.76

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) $\delta - O_1$	ОСМ (%) $\alpha - O_1$	ОСМ (%) $\alpha 1 - O_1$	ОСМ (%) $\beta 2 - Fp_2$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	-0,95	-0,41	-0,73	0,77
BIS Коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена	-0,83	-0,71	-0,83	0,78

Таблица 3.77

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	$C_3C_4 \theta$	$C_3C_4 \alpha$	$C_3C_4 \alpha 1$	$C_3C_4 \beta 1$	C_3C_4 суммарно	$O_1O_2 \alpha$	$Fp_1Fp_2 \delta$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,04	-0,73	-0,97				0,03
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена		-0,99	-0,83	-0,4	-0,5	-0,85	0,23

Таблица 3.78

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

Показатели	$Fp_1T_4 \delta$	$Fp_1T_4 \alpha$	$Fp_2T_3 \beta 1$	$C_4O_1 \delta$	$C_4O_1 \theta$	$C_4O_1 \alpha$	$C_4O_1 \alpha 1$	$C_3O_1 \alpha 1$	$C_3O_1 \beta 1$
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла	0,97								
BIS коэффициент ранговой корреляции(ρ) - Спирмена	-0,9	0,6	-0,72		0,6			-0,77	

Таблица 3.79

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

Показатели	ЧСС	$V_{ps} (S)$ СМА	$V_{ps} (D)$ СМА	$PI (S)$ СМА	$PI (D)$ СМА	Коэфф асимметрии кровотока	$V_{ps} (S)$ ПА	$V_{ps} (D)$ ПА	$PI (S)$ ПА	$PI (D)$ ПА	Коэфф асимметрии кровотока
BIS коэффициент ранговой корреляции (τ) - Кендалла		0,95		-0,74	-0,95	-0,9					
BIS коэффициент ранговой корреляции (ρ) - Спирмена		0,97		-0,87	-0,97	-0,95					

Заключение к подразделу 3.4

- для всех исследуемых препаратов для проведения седации было типично на II этапе (введение препарата) рост спектр-мощности ЭЭГ-паттерна в диапазонах δ - и β - диапазонов; падение МПКГ в симметричных височных отведениях в альфа-диапазоне; на этапе пробуждения - обязательный рост активности α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ диапазонов и МПКГ в симметричных лобных отведениях в альфа- и $\beta 1$ -диапазоне.

- только применение тиопентал натрия, пропофола и дексметомидина сопровождалось появлением на нативных ЭЭГ-кривых так называемых «веретен сна», на II и III этапах исследования, причем, для ТН частота «веретен сна» составляла 5-11 Гц, для пропофола – от 5-7 Гц на III этапе до 11-12 Гц на IV этапе в лобно-височных областях коры, для дексметомидина – 10-15 Гц, максимально во фронтальнотемпоральных отведениях билатерально. Во время седации с помощью мидазолама «веретен сна» не отмечено.

- формирование стойкого седативного эффекта к концу первых суток терапии (IV этап) характеризовалось ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна: при применении ТН -за счет активации δ -ритма, при использовании пропофола – за счет угнетения $\beta 1$ - ритма, при введении дексметомидина – за счет снижения альфа-активности. Только применение мидазолама снижало уровень ЭЭГ-дезорганизации за счет активации α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ - ритмов. Одновременно, формирование стойкого эффекта седации было связано у всех пациентов с ростом сопряженности ЭЭГ-ритмов в симметричных лобных отведениях, преимущественно в δ -, θ -, α -диапазонах к концу 1- суток терапии.

- в случае применения в качестве седативного препарата тиопентал натрия динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, в большей мере подкорковых структур (лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и таламических систем неспецифической регуляции), и особенности интракраниального кровотока в ВББ (систолическая скорость кровотока в ПА билатерально).

- в случае применения в качестве седативного препарата пропофола динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС подкорковых структур (диэнцефальных, таламических систем неспецифической регуляции) и практически не связана с особенностями интракраниального кровотока.
- в случае применения в качестве седативного препарата мидазолама динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ.
- в случае применения в качестве седативного препарата дексмететомидина динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, связанное с активацией ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев, с падением напряженности в системах диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня неспецифической регуляции, с кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне при умеренном замедлении кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне.

3.5. Титрование препаратов, использованных для седации пациентов

В рутинной клинической практике наиболее распространена шкала оценки седативного эффекта по Ramsay, которая была использована в данной работе. По данной шкале в отделении реанимации для седации пациентов рекомендуют достигать уровня 4 (живая реакция на легкое постукивание по лбу и громкое звуковое раздражение) или уровня 5 (замедленная реакция), которые соответствуют состоянию сна [30]. Однако, какие дозы седативных препаратов необходимы для достижения того или иного уровня седации по шкале Ramsay, мы в литературе не обнаружили, что и явилось одним из этапов наших исследований.

Средние значения дозировок при титровании использованных в данной работе препаратов для достижения уровней 2-5 шкалы Ramsay приведены в таблице 3.80. Уровня 6 мы не достигали, так как данная глубина седации ассоциируется с состоянием глубокой комы.

Титрование проводили методом «ступенек» для достижения каждого из пунктов седации по шкале Ramsay. От первой дозы добавляли по 25% последующих доз до достижения той или иной глубины утраты сознания у пациентов.

При достижении той или иной степени глубины седации по шкале Ramsay и по величине BIS-индекса рассчитывались средние результаты, которые приведены в Таблице 3.80.

Различия в титруемых дозировках использованных препаратов для достижения той или иной глубины седативного эффекта связаны со скоростью насыщения соответствующих рецепторов в центральной нервной системе.

Таблица 3.80

Титрование использованных гипнотиков по шкале седации Ramsay (M±m)

Пункт	Клиническая характеристика	Дозы препаратов (мкг/кг/ч)
1	2	3
1	Напряженный, взволнованный или беспокойный, либо и то, и другое	Препараты не использовались
2	Контактный, ориентированный, спокойный	Тиопентал натрий – 200,0±15,0 Мидазолам – 28,7±1,3 Пропофол – 205,6±11,6 Дексмететомидин – 0,50±0,10
3	Реагирует только на команду	Тиопентал натрий – 410,0±20,8 Мидазолам – 40,5±3,4 Пропофол – 405,4±16,5 Дексмететомидин – 0,80±0,10

Продолжение таблицы 3.80

1	2	3
4	Живая реакция на легкое постукивание по лбу и громкое звуковое раздражение	Тиопентал натрий – $509,9 \pm 26,1$ Мидазолам – $58,4 \pm 3,6$ Пропофол – $1208,3 \pm 17,3$ Дексмететомидин – $1,00 \pm 0,10$
5	Замедленная реакция	Тиопентал натрий – $604,3 \pm 24,3$ Мидазолам – $84,3 \pm 4,2$ Пропофол – $2004,3 \pm 18,8$ Дексмететомидин – $1,10 \pm 0,20$
6	Отсутствие реакции	Препараты не использовались

Зависимость между уровнем седации по шкале Ramsay и показателями BIS-мониторинга с учетом титрованных дозировок использованных нами седативных препаратов, представленных в таблице 3.80, сведены в Таблице 3.81.

Таблица 3.81

Зависимость между уровнем седации, определяемой по шкале Ramsay и показателями BIS-мониторинга

Уровень седации по шкале Ramsay	Показатели BIS-монитора	Средний результат
2	70-83	$76,8 \pm 4,1$
3	63-74	$69,9 \pm 4,2$
4	51-60	$56,2 \pm 3,3$
5	39-47	$43,1 \pm 3,2$

Из данных таблицы 3.81 следует, что для каждого уровня по шкале седации Ramsay у пациентов отмечается довольно значительный разброс показателей BIS-мониторинга.

Заключение к подразделу 3.5

Первоначально мы получили результаты, которые позволили точно оценить границы доз различных препаратов, необходимых для получения того или иного уровня седации пациентов, находящихся в критическом состоянии, по шкале седации Ramsay. Также сопоставлены и выведены границы величин BIS-мониторинга, характеризующие уровни седации по шкале Ramsay, полученных

при инфузии титрованных доз четырех препаратов-гипнотиков: тиопентал натрия, пропофола, мидазолама и дексмедетомидина.

3.6. Инфузия тиопентал натрия

3.6.1. Влияние на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии

В предыдущей главе мы показали, что пятому уровню по шкале седации Ramsay соответствует доза тиопентал натрия $604,3 \pm 26,1$ мкг/кг/ч. Указанные пределы доз использовалась для седации у 41 пациента в течение 5 суток. Вводились дозы тиопентал натрия для достижения 5-го уровня седации в связи с тем, что все пациенты находились на ИВЛ и поэтому им рекомендуется пятый уровень седации по шкале Ramsay [105]. Одновременно проводилась регистрация насыщения кислородом гемоглобина венозной крови, оттекающей от головного мозга, путем наложения на лоб пациента справа и слева двух датчиков церебрального оксиметра. Фиксация получаемых данных проводилась в 12:00 местного времени.

Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-мониторинга представлены в Таблице 3.82.

Таблица 3.82

Динамика показателей BIS-мониторинга и церебрального оксиметра под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS-показатель	$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$42,43 \pm 3,75$	$37,07 \pm 3,05$	$34,11 \pm 2,13^*$
ScvO ₂ %	$81,06 \pm 6,98$	$82,08 \pm 6,11$	$81,45 \pm 6,08$	$88,57 \pm 6,12$	$88,21 \pm 4,12$

* $P < 0,05$ по отношению к первым суткам

BIS– биспектральный индекс

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

Несмотря на постоянную дозу инфузируемого тиопентал натрия на четвертые сутки глубина седации у пациентов, оцениваемая по BIS-монитору,

снижается на 14%, но это снижение было статистически недостоверным. На пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились на 22% в 12:00 ($P<0,05$).

При этом инфузируемая доза фентанила на 5-е сутки уменьшалась на 25% от уровня 1-х суток, но при этом продолжалось снижение показателя биспектрального анализа. Это свидетельствовало о том, что аналгезия фентанилом в обычных дозировках существенно не влияет на уровень глубины седации пациентов.

Содержание кислорода в головном мозге, по данным церебральной оксиметрии, в первые четверо суток выше нормальных значений (норма – $71,5\pm 25,13\%$) на 12-13% ($P>0,05$). На 5-е сутки проведения седативной терапии содержание кислорода в венозном русле головного мозга повышалось на 8,8 % от нормальных значений ($P<0,05$), что говорило о том, что головной мозг стал несколько меньше потреблять кислород из притекающей артериальной крови.

3.6.1.1. Концентрация мелатонина в крови у пациентов на протяжении 5 суток

Забор крови для определения концентрации мелатонина в плазме проводили в 12:00 на протяжении пяти суток седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия в качестве гипнотика. Полученные данные приведены в Таблице 3.83.

Таблица 3.83

Концентрация мелатонина в пробах плазмы крови, взятых в 12:00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина, нмоль/л	$21,18\pm 2,16$	$21,47\pm 3,13$	$21,93\pm 3,33$	$23,11\pm 3,15$	$28,91\pm 3,10^*$

* $P<0,05$ по отношению к первым суткам

Как следует из данных таблицы 3.83, в динамике проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия у пациентов постепенно

возрастает концентрация мелатонина в плазме крови, но статистически достоверно различие по сравнению с первыми сутками регистрируется только на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии.

В таблице 3.84 приведены сравнительные результаты показателя BIS-мониторирования и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов на протяжении пяти суток проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия. Результаты фиксировались в 12:00.

Из данных Таблицы 3.84 видно, что на 5-е сутки проведения седативной терапии инфузией тиопентал натрия отмечается сильная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-монитора и концентрацией мелатонина в плазме крови, что может свидетельствовать о том, что увеличение концентрации мелатонина в плазме крови является фактором, обуславливающим снижение показателя BIS -мониторирования.

Таблица 3.84

Показатели BIS-мониторинга пациентов и концентрации мелатонина в плазме крови при проведении седативной терапии, регистрируемые в 12:00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	21,18±2,16	21,47±3,13	21,93±3,33	23,11±3,15	28,91±3,10
Показатель BIS-монитора	44,10±3,30	43,32±3,21	42,43±3,75	37,07±3,05	34,11±2,13
Коэффициент корреляции, r		-0,12	-0,18	-0,34	-0,76

Заключение к подразделу 3.6.1.

На пятые сутки инфузия постоянной дозы тиопентал натрия снижает величину BIS-индекса на 22% по сравнению с первыми сутками. Фактором, обуславливающим снижение показателя BIS-индекса, может быть возрастание концентрации мелатонина в плазме крови. Одновременно несколько уменьшается потребление кислорода головным мозгом.

3.6.2. Мониторирование BIS-индекса и церебральной оксиметрии в процессе инфузии тиопентал натрия в течение суток

В первые сутки проведения седативной терапии в процессе анализа биологических ритмов было выявлено, что в вечерние (18:00), ночные (24:00) и ранние утренние (6:00) часы показатели BIS-индекса уменьшались от 0,20 до 9,73% по отношению к акрофазе ритма (12:00), что отражено в Таблице 3.85 и на рисунке 3.25.

Таблица 3.85

Показатели суточного мониторинга BIS-индекса
и церебральной оксиметрии в первые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	44,10±3,30	41,06±2,16	39,81±2,31	43,70±3,06
Амплитуда (%)	100	-6,90±0,35	-9,73±0,97	-0,20±0,03
ScvO ₂ %	81,06±6,98	85,13±4,76	86,66±3,98	84,08±5,13
Амплитуда (%)	100	5,03±0,32	6,92±0,52	3,71±0,25

BIS– биспектральный индекс;

ScvO₂ % – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

Показатели церебральной оксиметрии (ScvO₂), наоборот, возрастали по отношению к акрофазе почти на 5% в 18:00 и 24:00 часа и на 6,3% - в 6:00 утра, то есть имело место наличие высокой ночной амплитуды структуры биологического ритма уровня сознания (Рисунок 3.22).

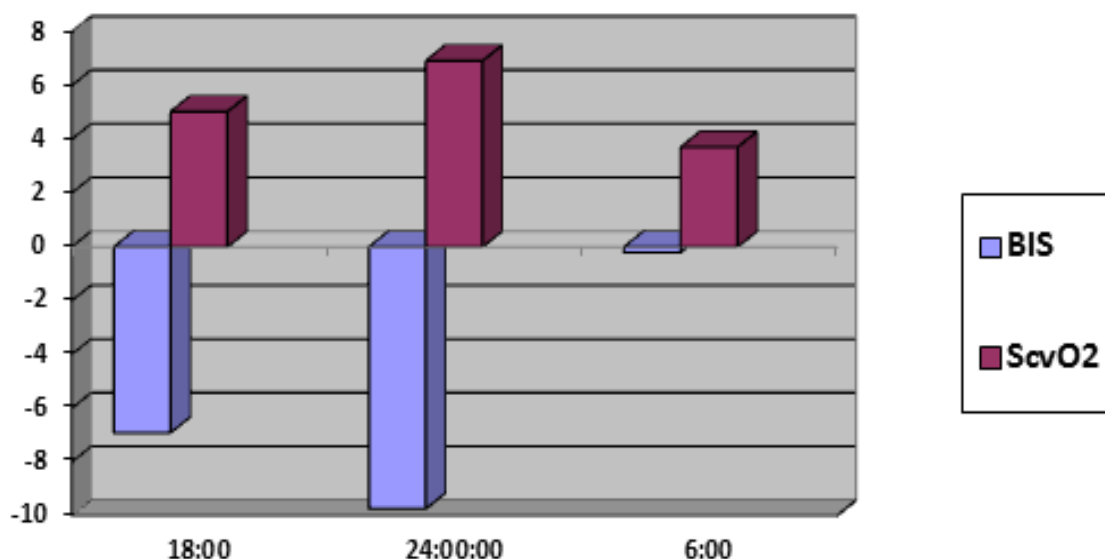


Рисунок 3.22. Изменение амплитуды относительно акрофазы суточных биоритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (в % от величины акрофазы) в первые сутки инфузии тиопентал натрия.

Примечание: показатели, полученные в 12:00, приняты за 100% (акрофаза).

Изменения всех показателей в Таблице 3.85 относительно акрофазы (12:00) были статистически недостоверными.

Амплитуды суточных показателей BIS - индекса и суточных показателей насыщения гемоглобина кислородом венозной крови приведены на Рисунке 3.25.

Как видно из Рисунка 3.22, структура биологических ритмов значений BIS-индекса характеризовалась наличием превалирования отрицательной амплитуды в ночное время суток, а показатели церебральной оксиметрии, наоборот, характеризовались превалированием положительной амплитуды в ночное время суток.

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки проведения седативной терапии инфузией тиопентал натрия представлены в Таблице 3.86 и на Рисунке 3.23. Из данных, представленных в Таблице 3.86, видно, что структура биологических ритмов BIS-индекса характеризовалась углублением уровня седации в вечерние и, особенно, в ночные часы.

Таблица 3.86

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса
и церебральной оксиметрии на вторые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	43,32±3,21	41,96±2,74	40,31±2,14	42,14±2,36
Амплитуда (%)	100	-5,24±0,31	-6,94±0,37	-3,95±0,18
ScvO ₂	82,08±6,11	84,14±5,76	89,96±6,11	83,71±6,01
Амплитуда (%)	100	2,38±0,11	9,57±0,39	1,89±0,14

BIS– биспектральный индекс

ScvO₂ –степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

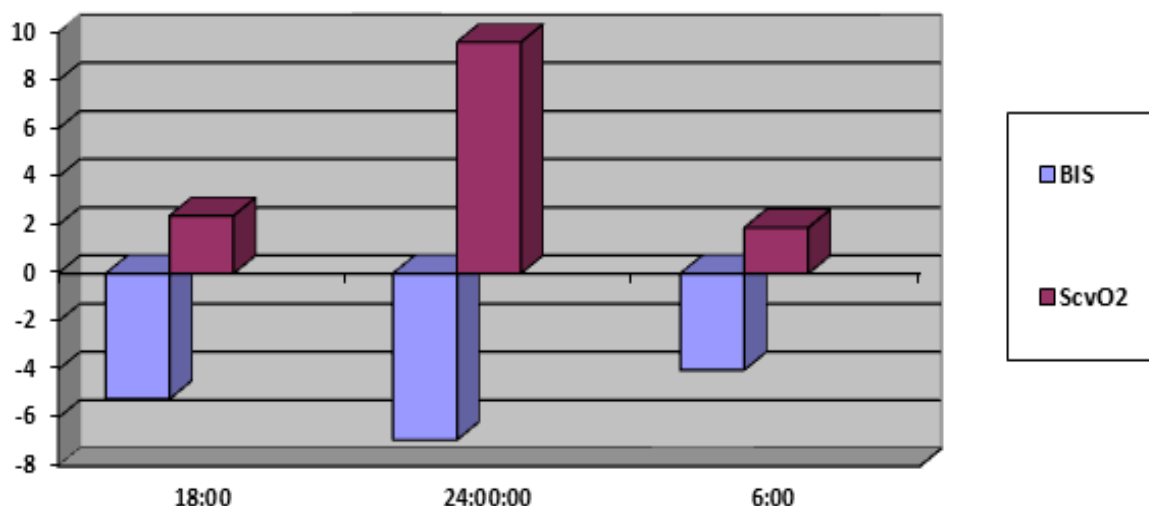


Рисунок 3.23. Изменение амплитуды относительно акрофазы биоритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (% от величины акрофазы) на вторые сутки инфузии тиопентал натрия

Примечание: показатели, полученные в 12:00, приняты за 100% (акрофаза)

Наоборот, структура показателей церебральной оксиметрии характеризовалась повышением в ночные часы, что говорило о снижении экстракции кислорода тканями в ночное время. Амплитуда исследуемых показателей относительно акрофазы (12:00) на вторые сутки инфузии тиопентал натрия представлена также и на Рисунке 3.23.

В таблице 3.87 представлено, что на 5-е сутки происходило статистически достоверное спонтанное снижение показателя BIS-индекса в 12:00 часов по сравнению с первыми сутками инфузии тиопентал натрия. Суточное мониторирование показало статистически достоверное угнетение амплитуды BIS-индекса в ночные часы (24:00) по сравнению с дневными и утренними (Таблица 3.87, Рисунок 3.24).

Таблица 3.87

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса
и церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS – индекс	34,11±2,13	32,20±2,07	29,18±1,01*	34,01±2,01
Амплитуда (%)	100	-6,03±0,81	-12,11±1,13*	-1,11±0,26
ScvO ₂	88,21±4,12	90,11±4,36	94,36±4,89	91,14±4,31
Амплитуда (%)	100	1,08±0,10	5,11±0,26	2,86±0,14

BIS– биспектральный индекс

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

*p < 0,05

Таким образом, на пятые сутки непрерывной инфузии тиопентал натрия с целью седации происходит статистически достоверное снижение величины BIS-индекса в дневное время (12:00) - на 22,7% по сравнению с первыми сутками седации (см. Таблицу 3.82). В ночные часы (24:00) снижение BIS индекса достигает 24,2% от аналогичного уровня, определяемого в первые сутки.

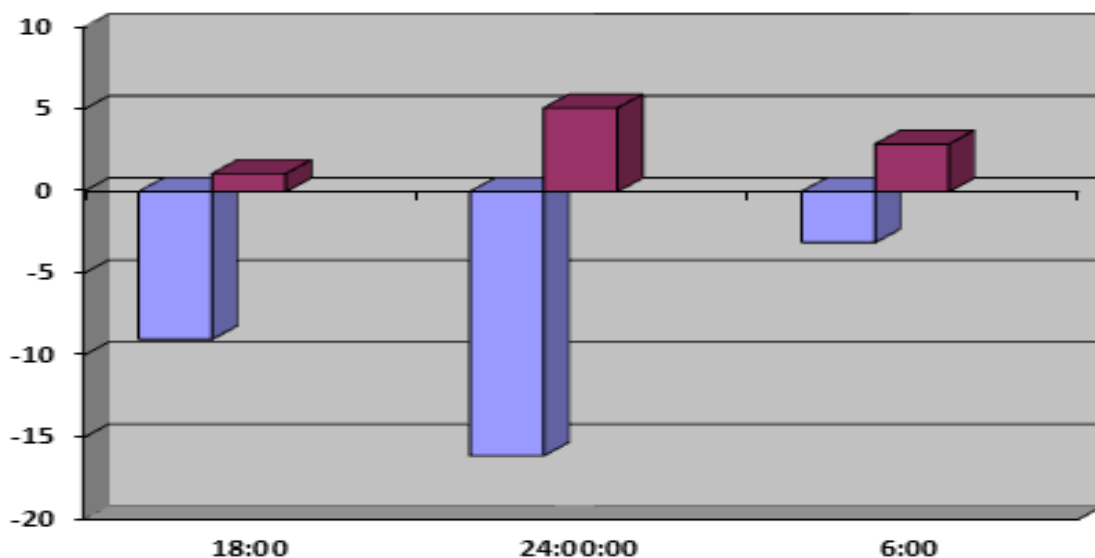


Рисунок 3.24. Изменение амплитуды относительно акрофазы биоритмологических показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (в % от величины акрофазы) на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Примечание: приведены те же показатели, что и на рисунках 3.25 и 3.26.

Показатели церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии тиопентал натрия возрастают, но различия статистически недостоверны.

В структуре суточного мониторинга BIS индекса на пятые сутки не выявлено существенных различий между показателями днем и ночью (Рисунок 3.25).

Таким образом, инфузия тиопентал натрия в течение пяти суток приводила к самопроизвольному снижению уровня седации по данным биспектрального индекса не только в дневное время на пятые сутки, но также и в ночные часы на пятые сутки от начала непрерывной инфузии. Суммарное снижение биспектрального уровня в ночное время составляет почти 38% от дневного уровня, регистрируемого в первые сутки начала инфузии тиопентал натрия. Косвенное объяснение данному феномену мы можем найти в работе T.Mihara et.al., 2012 [444], в которой показано, что введение тиопентал натрия стимулирует синтез мелатонина эпифизом. Не исключено, что происходит кумуляция тиопентал натрия в организме с соответствующим усилением седативного эффекта. Динамика снижения уровня BIS-индекса в ночные часы (24:00)

относительно аналогичного уровня в 12:00, определяемого в первые сутки (принято за 100%), представлена на Рисунке 3.28.

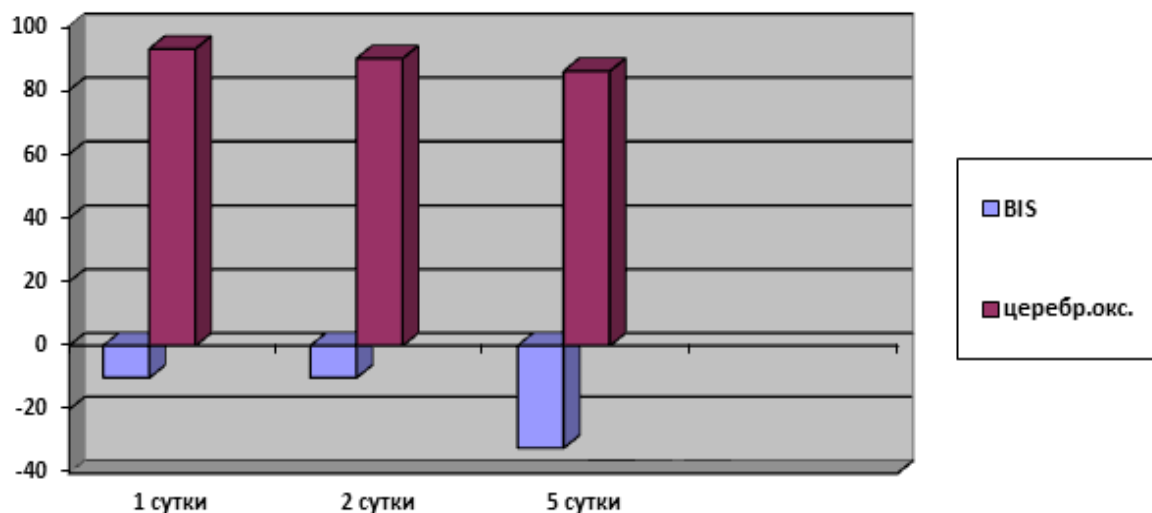


Рисунок 3.25. Изменение показателей BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии в ночные часы (24:00) по сравнению с первыми сутками (дневное время принято за 100%).

3.6.2.1. Суточная динамика концентрации мелатонина на 2-е и 5-е сутки проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентала натрия

Учитывая полученные данные о том, что на вторые сутки показатель BIS-мониторирования пациентов практически остается неизменным в течение суток, а на пятые сутки понижается в ночное время суток, провели исследование концентрации мелатонина в плазме крови в течение суток в 12:00, 18:00, 24:00 и в 06:00 часов. Полученные при этом результаты приведены в Таблице 3.88.

Таблица 3.88

Концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов на 2-е сутки проведения седативной терапии тиопентал натрием

Показатели	12:00	18:00	24:00	06:00
Концентрация мелатонина	21,18±3,16	30,40±4,69	31,23±5,25	24,83±4,17
Р (по отношению к 12:00)	-	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Данные Таблицы 3.88 показывают, что колебания концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов на 2-е сутки седативной терапии с использованием постоянной инфузии тиопентал натрия в течение суток не претерпевали статистически значимых изменений. Колебания BIS-монитора на протяжении вторых суток также не претерпевали существенных изменений (см. Таблицу 3.84).

В Таблице 3.89 представлены результаты определения концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов, которые получали седативную терапию постоянной инфузией тиопентал натрия на пятые сутки.

Таблица 3.89

Концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов на 5-е сутки проведения седативной терапии тиопентал натрием

Показатели	12:00	18:00	24:00	06:00
Концентрация мелатонина	28,91±3,10	36,49±4,61	61,23±5,05	29,43±3,67
P (по отношению к 12:00)	-	P>0,05	P<0,05	P>0,05

Данные, приведенные в Таблице 3.89, демонстрируют статистически достоверное значение уменьшения концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время суток (24:00) у пациентов на 5-е сутки проведения седации путем назначения постоянной инфузии тиопентал натрия.

В Таблице 3.90 приведены сравнительные данные о концентрации мелатонина в плазме крови и показателя BIS-индекса у пациентов на пятые сутки седации путем постоянной инфузии тиопентал натрия.

Таблица 3.90

Концентрация мелатонина и показатель BIS-монитора у пациентов на 5-е сутки седации тиопентал натрием

Показатели	12:00	18:00	24:00	06:00
Концентрация мелатонина	28,91±3,10	36,49±4,61	61,23±5,05	29,43±3,67
Показатели BIS-монитора	34,11±2,13	32,20±2,07	29,18±1,01*	34,01±2,01
Коэффициент корреляции -r	-	-0,14	-0,78	-0,12

* P<0,05

Приведенные в Таблице 3.90 результаты показывают сильную обратную корреляционную зависимость между концентрацией мелатонина в плазме крови и показателями BIS-мониторирования у пациентов, получавших седацию постоянной инфузией тиопентал натрием, в ночное время суток (24:00), что говорит о том, что повышение мелатонина в крови в ночное время суток является фактором, обуславливающим самопроизвольного углубления угнетения сознания у пациентов в ночное время суток.

Заключение к разделу 3.6.2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная (в течение пяти суток) инфузия постоянной дозы тиопентал натрия обуславливает:

- спонтанное углубление уровня сознания по показаниям BIS-мониторинга на 22% с пятых суток в дневное время (12:00);
- спонтанное дополнительное углубление уровня сознания в ночное время (24:00), начиная с пятых суток. Суммарное угнетение уровня сознания по показаниям BIS-мониторирования на пятые сутки в ночные часы достигает 38% от показателя в дневные часы первых суток от начала инфузии;
- спонтанное углубление сознания является следствие нарастания концентрации мелатонина в плазме крови;
- нарастание уровня насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга, начиная с пятых суток (днем); более интенсивное нарастание содержания гемоглобина кислородом в венозной крови головного мозга в ночные часы на пятые сутки после начала инфузии тиопентал натрия.

3.6.3. Влияние инфузии тиопентал натрия на показатели кислородного обмена

3.6.3.1. Сравнительное исследование инвазивного и неинвазивного методов определения потребления кислорода тканями

В процессе изучения кислородного обмена у постели пациента желательно использовать неинвазивный метод исследования, особенно в случаях многократного измерения необходимых параметров. Мы провели сравнительное исследование инвазивного и неинвазивного методов определения коэффициента экстракции кислорода тканями.

Прямым методом определяли коэффициент экстракции кислорода тканями в % по формуле:

$$KERO_2 = VO_2 / DO_2 \times 100, \quad (6)$$

где:

$KERO_2$ – коэффициент экстракции кислорода тканями в %;

DO_2 – доставка кислорода к тканям в мл/мин;

VO_2 – потребление кислорода тканями в мл/мин.

При определении данных параметров необходимо взятие образцов артериальной и венозной крови для выявления степени насыщения кислородом.

В норме коэффициент экстракции кислорода тканями составляет 22-32%, в среднем $28,6 \pm 2,1\%$ [1,60].

Непрямой метод оценки степени экстракции кислорода тканями заключается в определении разницы между насыщением кислородом артериализованной крови, определяемой методом пульсоксиметрии [152] и насыщением кислородом венозной крови, определяемой методом церебральной/соматической оксиметрии, по следующим формулам:

$$ERBO_2 = SpO_2 - SvcO_2 \quad (7)$$

$$ERTO_2 = SpO_2 - SvcO_2, \quad (8)$$

где:

$ERBO_2$ —степень экстракции кислорода мозговой тканью в %;

$ERTO_2$ —степень экстракции кислорода периферическими тканями в %;

SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом артериализованной крови в %;

$ScvO_2$ —степень насыщения кислородом венозной крови, %.

При необходимости определения степени экстракции кислорода мозговой тканью датчики церебрального оксиметра накладываются справа и слева на лобной области сразу над надбровными дугами.

При необходимости определения степени экстракции кислорода периферическими тканями датчики церебрального оксиметра накладываются на переднюю брюшную стенку справа и слева от пупка.

На одиннадцати пациентах обоего пола в возрасте $41,6 \pm 3,9$ лет мы определили нормальные величины степени экстракции кислорода мозговой и периферическими тканями, которые равнялись следующим значениям:

$$ERBO_2 - 33,4 \pm 2,2 \%;$$

$$ERTO_2 - 29,8 \pm 2,4 \%.$$

Полученные величины укладываются в средние значения потребления кислорода тканями, описываемыми в литературе [86, 122].

Таким образом, степень экстракции кислорода мозговой тканью, определяемая непрямым методом, несколько выше, чем при прямом методе определения ($P < 0,05$). Степень экстракции кислорода периферическими тканями, определяемая непрямым методом, не отличается от аналогичной величины, определяемой прямым методом ($P > 0,02$).

Исходя из приведенных результатов измерения степени экстракции кислорода прямым и непрямым методами мы, при необходимости динамического измерения данного параметра, использовали непрямой (неинвазивный) метод измерения.

3.6.3.2. Показатели кислородного обмена

В Таблице 3.91 приведены результаты сравнительного исследования величины экстракции кислорода тканью головного мозга и периферическими тканями в динамике проведения седации пациентов путем постоянной инфузии тиопентал натрия в течение пяти суток. Проведено сопоставление величин экстракции кислорода с биспектральным индексом оценки глубины седации.

Таблица 3.91

Динамика экстракции кислорода тканью мозга (ERBO₂) и периферическими тканями (ERTO₂) при седации пациентов инфузией тиопентал натрия

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERBO ₂ N=33,4±2,2%	29,42±2,31	29,75±2,13	29,11±2,02	24,33±2,01	21,34±1,53*
ERTO ₂ N=29,8±2,4%	20,11±1,42	20,03±1,33	20,04±1,51	17,32±1,13 r =±0,67	15,13±1,06* r =±0,72
BIS	40,11±3,31	41,32±3,23	42,43±3,41	36,01±3,04	32,15±2,12*

* – P<0,05 по отношению к соответствующей величине в первые сутки;

** – P<0,01 по отношению к соответствующей величине, определяемой в первые сутки;

r = ± коэффициент корреляции между величинами экстракции кислорода тканью мозга и периферическими тканями;

ERBO₂ – коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO₂ – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS – биспектральный индекс;

N= - показатель в контрольной группе.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.91, на пятые сутки проведения седативной терапии путем постоянной инфузии тиопентал натрия у пациентов статистически достоверно снижается потребление кислорода как тканями головного мозга, так и периферическими тканями. Также статистически достоверно на пятые сутки снижается экстракция кислорода по отношению к первым суткам проведения седативной терапии.

При этом определяется прямая корреляционная зависимость между снижением экстракции кислорода тканью мозга и периферическими тканями, на что указывает положительный коэффициент корреляции ($r = + 0,67 - 0,72$). Также из Таблицы 3.91 видно, что степень снижения экстракции кислорода тканью мозга, и периферическими тканями происходит параллельно снижению величины биспектрального индекса.

3.6.3.3. Мониторирование показателей кислородного обмена в течение суток

Поскольку статистически достоверные изменения показателей кислородного обмена начинали развиваться с пятых суток после начала непрерывной инфузии тиопентал натрия, данные суточного мониторинга приведены за первые и пятые сутки наблюдения. За акрофазу (100%) принимали показатели, определяемые в 12:00. Полученные данные приведены в Таблице 3.92.

Таблица 3.92

Показатели суточного мониторинга степени экстракции кислорода мозговой тканью ($ERBO_2$), периферическими тканями ($ERTO_2$) и BIS-индексом в первые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
$ERBO_2$	29,42±2,31	27,31±2,18	26,36±2,31	28,68±2,81
Амплитуда	100	-7,01±0,76	-10,13±0,96	-3,14±0,32
$ERTO_2$	20,11±1,42	18,46±1,14	17,81±1,32	19,36±1,46
Амплитуда	100	-8,13±0,82	-11,16±1,26	-4,18±0,52
BIS	44,10±3,30	41,06±2,16	39,81±2,31	43,70±3,06
Амплитуда	100	-6,90±0,35	-9,73±0,97	-0,20±0,04

$ERBO_2$ – коэффициент степени экстракции кислорода мозговой тканью в %;

$ERTO_2$ – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS– индекс.

Изменения акрофаз всех показателей, приведенных в Таблице 3.92, были статистически недостоверны по отношению к амплитуде. Тем не менее, обращает

на себя внимание уменьшение показателя степени экстракции кислорода мозгом и периферическими тканями, так и снижение биспектрального индекса в ночные часы (24:00).

Также обращает на себя внимание и то обстоятельство, что уменьшение всех трех показателей, приведенных в таблице 3.92, составило в среднем 20% на протяжении суток по отношению к дневному времени (12:00), что хорошо видно на приведенном Рисунке 3.26.

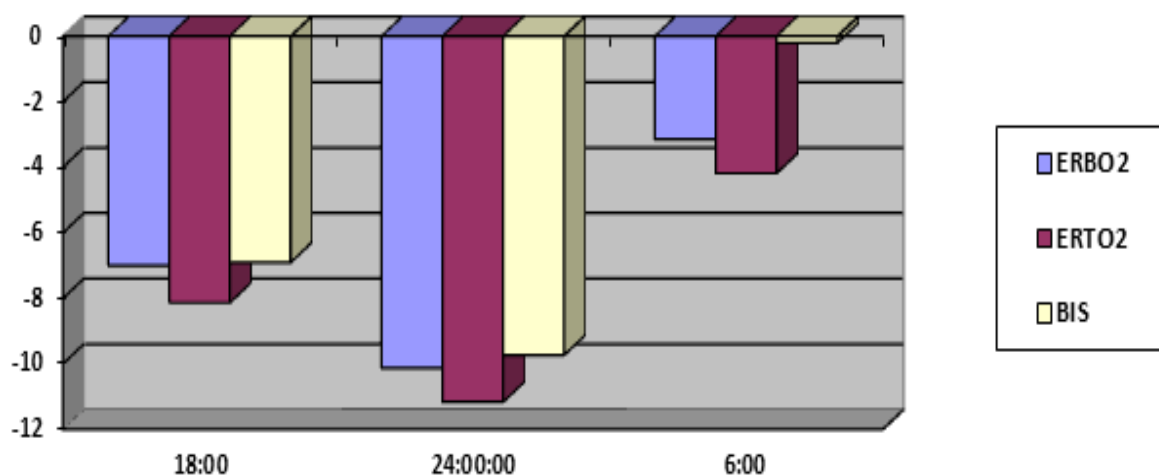


Рисунок 3.26. Суточная динамика экстракции кислорода головным мозгом, периферическими тканями и биспектральный индекс (в %) у пациентов в первые сутки после начала инфузии тиопентал натрия.

На пятые сутки от начала инфузии тиопентал натрия наблюдалась следующая картина со стороны показателей кислородного обмена. В 24:00 происходило статистически достоверное уменьшение амплитуд экстракции кислорода как головным мозгом, так и периферическими тканями по сравнению с амплитудой (12:00). В вечернее (18:00) и утреннее время (6:00) уменьшение значений экстракции было статистически недостоверно (Таблица 3.93, Рисунок 3.27).

Значение амплитуд BIS-мониторинга по отношению к амплитуде (12:00) имело аналогичную тенденцию: статистически достоверное падение в ночные часы (24:00) и недостоверное уменьшение в вечерние (18:00) и утренние (6:00) часы. Снижение всех трех показателей было примерно в одинаковых пропорциях (20%).

Таблица 3.93

Показатели суточного мониторинрования показателей экстракции кислорода головным мозгом, периферическими тканями и BIS-мониторинга на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
ERBO ₂ %	21,34±1,53	20,03±2,11	18,13±1,01*	20,07±2,03
Амплитуда	100	-6,11±0,71	-15,03±1,03	-6,18±0,70
ERTO ₂ %	15,13±1,06	14,03±1,01	12,01±0,93*	14,04±1,03
Амплитуда	100	-7,14±0,86	-21,14±0,83	-7,19±0,83
BIS	34,11±2,13	33,02±2,18	31,00±0,85*	33,44±3,01
Амплитуда	100	-5,11±0,43	-9,16±0,87	-2,18±0,36

ERBO₂ – коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO₂ – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS – индекс

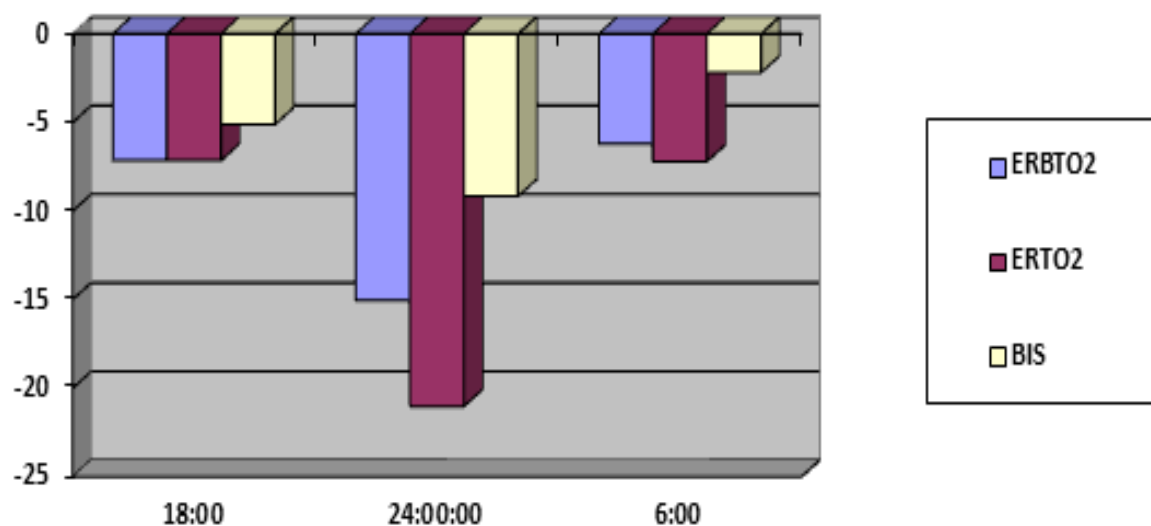


Рисунок 3.27. Акрофазы показателей экстракции кислорода головным мозгом (ERBO₂), периферическими тканями (ERTO₂) и BIS-мониторинга на пятые сутки седации тиопентал натрием

Снижение всех трех показателей было примерно в одинаковых пропорциях (20%).

Таким образом, в процессе постоянной инфузии тиопентал натрия происходит снижение биспектрального индекса, которое свидетельствует о спонтанном углублении седативного эффекта длительной инфузии тиопентал натрия, которое одновременно сопровождается уменьшением экстракции кислорода тканью центральной нервной системы и периферическими тканями. При мониторинговании суточных показателей отмечено большее углубление всех трех показателей в ночные часы по сравнению с дневным временем суток ($p < 0,05$).

Логически напрашивается вопрос: за счет каких механизмов происходит снижение экстракции кислорода тканями – доставки или потребления кислорода? Ответ на данный вопрос дают результаты наших исследований по доставке и потреблению кислорода тканями, приведенные в Таблице 3.94.

Таблица 3.94

Доставка (DO_2I), потребление кислорода (VO_2I) тканями и сердечный индекс (СИ) в процессе проведения седативной терапии тиопентал натрия

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
VO_2I N=176,8±11,6 мл/мин/м ²	164,5±12,1	163,9±12,8	164,2±13,4	135,5±12,1	124,7±12,8*
DO_2I N=532,5±34,3 мл/мин/м ²	513,4±32,2	513,8±32,1	511,8±31,3	498,5±30,2	444,3±23,3*
СИ N=3,7±0,4 л/мин/м ²	3,34±0,30	3,31±0,21	3,21±0,20	3,01±0,11	2,71±0,10*

$P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине, определяемой в первые сутки;

DO_2I – индекс доставки кислорода к тканям;

VO_2I – индекс потребления кислорода тканями;

СИ – сердечный индекс

N- показатель в контрольной группе.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.94, на пятые сутки снижается как доставка кислорода к тканям, так и потребление кислорода тканями. Снижение доставки кислорода происходит за счет снижения сократительной способности миокарда [7], а также за счет уменьшения насыщения артериальной крови кислородом, что видно из Таблицы 3.95.

На пятые сутки проведения седативной терапии путем постоянной инфузии тиопентал натрия насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови снижалось на 4,3% от исходного уровня ($P < 0,05$).

Таблица 3.95

Показатели насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO_2)

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
SpO_2 N=98,3±1,3%	95,3±1,1	95,2±1,0	94,9±1,0	93,1±0,9	91,2±0,5*

SpO_2 – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

Снижение насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови, определяемое методом пульсоксиметрии, могло быть связано с развитием на 4, 5-е сутки у ряда пациентов острого респираторного дистресс-синдрома - ОДС (Таблица 3.96).

Таблица 3.96

Частота развития у пациентов респираторного дистресс-синдрома

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Число пациентов с биотравмой легких	-	-	-	3	9
(%)	-	-	-	13	37,9

Как видно из данных Таблицы 3.96, к концу пятых суток у 37,9% пациентов развивался острый респираторный дистресс-синдром, о чем свидетельствовало снижение респираторного индекса ниже 200 мм рт.ст., рентгенологические данные, в ряде случаев наличие ОРДС подтверждалось при выполнении компьютерной томографии легких.

Вследствие развития респираторного дистресс-синдрома уменьшается насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, снижается сократительная функция миокарда, что, в конечном итоге, формирует уменьшение доставки кислорода к тканям как к периферическим, так и к мозгу.

Это, в свою очередь, ведет к снижению экстракции кислорода как тканью мозга, так и периферическими тканями.

Заключение к разделу 3.6.3.3.

В процессе постоянной инфузии тиопентал натрия происходит снижение биспектрального индекса, которое свидетельствует об углублении седативного эффекта препарата, которое одновременно сопровождается уменьшением экстракции кислорода как тканью центральной нервной системы, так и периферическими тканями, а также за счет снижения как доставки, так и потребления кислорода. При мониторинговании суточных показателей отмечено еще большее снижение всех трех показателей (коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью, коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями, BIS-индекс) в ночные часы по отношению к дневному времени суток ($p < 0.05$). Нарушение транспорта и потребления кислорода на 5-е сутки приводит у 37,0% пациентов к формированию респираторного дистресс-синдрома.

3.6.3.4. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии тиопентала натрия

Снижение экстракции кислорода тканями за счет снижения доставки и потребления кислорода позволяет предположить развитие тканевой гипоксии, что можно подтвердить наличием увеличения в венозной крови уровня молочной кислоты (лактата) и развитием метаболического ацидоза [122]. Подобные исследования нами были проведены в дальнейшем.

В Таблице 3.97 приведены результаты изучения параметров кислотно-основного равновесия (КОС) и уровня лактата в венозной крови у пациентов в ходе проведения седативной терапии тиопентал натрием на протяжении пяти суток.

Таблица 3.97

Параметры КОС и лактата венозной крови при инфузии тиопентал натрия

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH N=7,39±0,02	7,36±0,01	7,35±0,01	7,35±0,02	7,33±0,01	7,32±0,01*
BE N=+1,10±0,02	-2,10±0,01	-2,08±0,01	-2,09±0,01	-2,31±0,02	-2,98±0,02*
pCO ₂ N=41,11±3,26	38,16±2,16	37,18±2,19	38,78±2,73	46,14±3,18	49,27±4,15*
Лактат N=1,08±0,11	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12*

P < 0,05 по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения.

N-показатель в контрольной группе

Из данных Таблицы 3.97 видно, что на пятые сутки у пациентов развивается ацидоз, который носит смешанный характер – метаболический и респираторный. Метаболический компонент ацидоза является следствием нарушения тканевой перфузии и тканевого обмена, тогда как респираторный компонент может быть следствием развития у 37,9% пациентов респираторного дистресс-синдрома с неадекватной элиминацией углекислого газа. Респираторный дистресс-синдром – это выделение факторов системной воспалительной реакции в кровь и альвеолы на фоне агрессивной ИВЛ с повреждением ткани легкого и газотранспортной функции легких [31, 79].

Также на пятые сутки проведения седативной терапии постоянной инфузией тиопентал натрия у пациентов отмечалось статистически значимое увеличение уровня молочной кислоты в пробах венозной крови.

Таким образом, начиная с пятых суток проведения седации тиопентал натрием у пациентов, находящихся на ИВЛ развивается тканевая гипоксия,

которая регистрируется по наличию лабораторных признаков: снижения экстракции кислорода тканями, развития ацидоза смешанного типа и увеличения уровня лактата в пробах венозной крови (Таблица 3.98).

Таблица 3.98

Динамика степени экстракции кислорода тканями, величиной рН и уровня лактата при постоянной инфузии тиопентал натрия

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
ERTO ₂ %	20,1±1,4	20,0±1,3	20,0±1,5	17,3±1,1	15,1±1,0
Лактат ммоль/л	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12 r=-0,61
рН	7,36±0,01	7,35±0,01	7,35±0,02	7,33±0,01	7,32±0,01 r=+0,64

ERTO₂– коэффициент экстракции кислорода тканями.

Из данных Таблицы 3.98 видно, что снижение экстракции кислорода тканями на пятые и последующие сутки имеет тесную отрицательную коррелятивную связь с уровнем лактата в венозной крови и прямую коррелятивную связь с рН венозной крови. Полученные выше данные наглядно представлены на Рисунке 3.28.

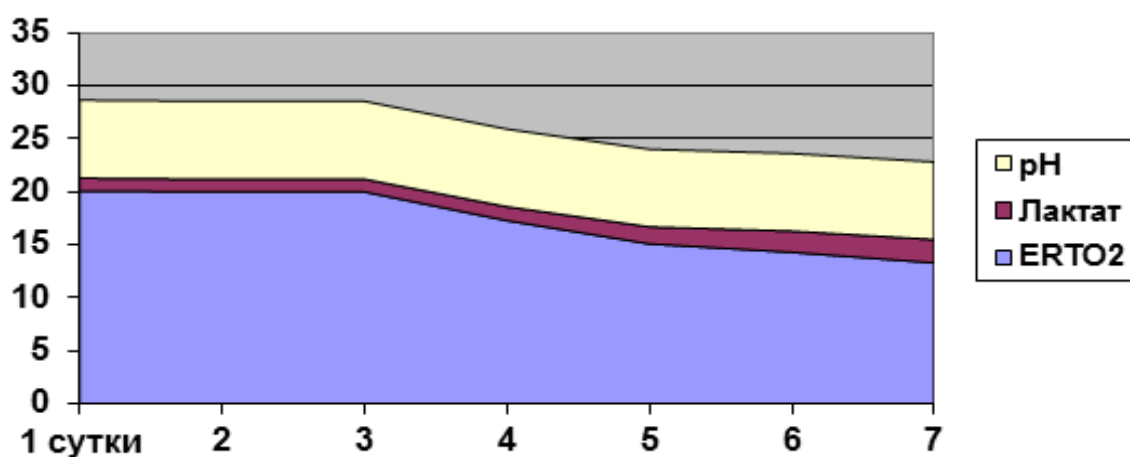


Рисунок 3.28. Коэффициент экстракции кислорода тканями (ERTO₂), концентрация лактата и рН венозной крови при инфузии тиопентал натрия

В первые сутки проведения седативной терапии путем инфузии тиопентал натрия амплитуды параметров КОС, концентрации лактата не менялись по отношению к акрофазе (Таблица 3.99).

Таблица 3.99

Суточное мониторирование показателей КОС и концентрации лактата в первые сутки от начала проведения инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
pH	7,36±0,01	7,37±0,01	7,37±0,02	7,35±0,02
BE, ммоль/л	-2,10±0,01	-2,01±0,02	-2,00±0,03	-2,11±0,03
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,16±2,16	36,75±2,31	36,15±2,42	37,31±2,31
Лактат, ммоль/л	1,16±0,11	1,18±0,16	1,06±0,12	1,11±0,11

Из представленных в Таблице 3.99 данных, видно, что в первые сутки инфузии тиопентал натрия у пациентов не происходило значимых колебаний акрофаз показателей по отношению к амплитуде.

Данные суточного мониторирования показателей КОС и лактата на пятые сутки постоянной инфузии тиопентал натрия приведены в Таблице 3.100 и на Рисунке 3.29.

Таблица 3.100

Суточное мониторирование показателей КОС и концентрации лактата у пациентов на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
pH	7,32±0,01	7,30±0,02	7,28±0,01*	7,29±0,01
%	100	-0,10±0,01	-1,92±0,12	-1,12±0,13
BE, ммоль/л	-2,98±0,02	-3,04±0,03	-3,34±0,06*	-3,12±0,05*
%	100	2,01±0,14	12,08±0,27	4,69±0,34
pCO ₂ , мм рт.ст.	49,27±4,12	50,11±5,1	51,14±5,21	51,01±5,13
%	100	1,70±0,17	3,79±0,34	3,53±0,27
Лактат, ммоль/л	1,59±0,12	1,63±0,14	1,96±0,18*	1,84±0,15*
%	100	2,52±0,21	23,27±2,97	15,72±1,98

* – P<0,05 по отношению к соответствующему показателю, определяемому в 12:00.

Показатели, определяемые в образцах крови, взятых в 12:00, принимались за 100%, то есть за акрофазу.

Из данных, представленных в Таблице 3.100 и на Рисунке 3.29, видно, что в ночные часы (24:00) происходило усугубление метаболического ацидоза и нарастание концентрации лактата по сравнению с аналогичными показателями, определяемыми в полдень (12:00).

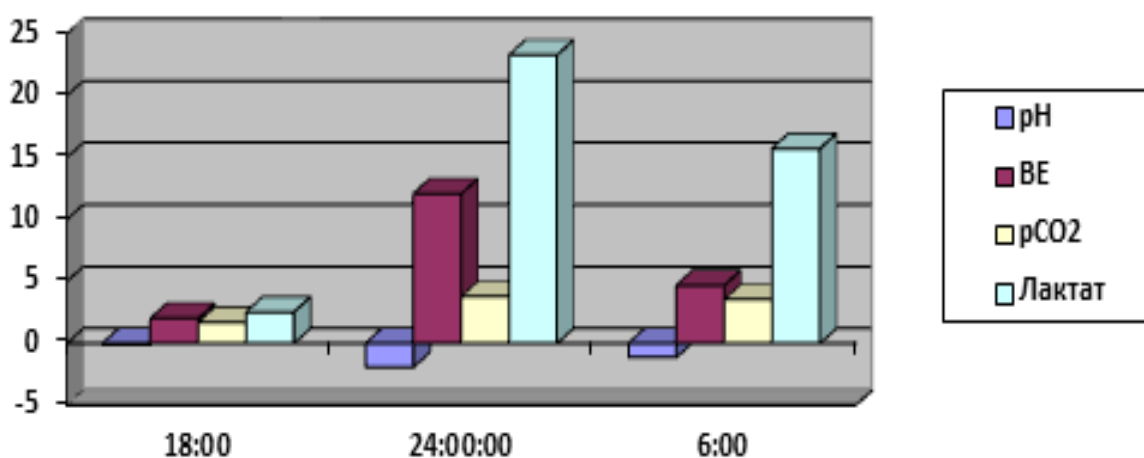


Рисунок 3.29. Соотношение акрофаз по отношению к амплитуде (12:00) показателей КОС и концентрации лактата (в %) на пятые сутки от начала инфузии тиопентал натрия

Заключение к разделу 3.6.3.4.

Развитие метаболического ацидоза, возрастание концентрации лактата в венозной крови свидетельствовало о развитии тканевой гипоксии у пациентов на пятые сутки инфузии постоянной дозы тиопентал натрия, что особенно выражено в ночные часы.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии тиопентал натрия представлена в Таблице 3.101.

Таблица 3.101

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии тиопентал натрия

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Тиопентал натрия (604,3±26,1)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	44,1±3,3	43,3±3,2	42,4±3,8	37,1±3,1	34,1±2,1
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	81,1±6,9	82,1±6,1	81,5±6,1	81,5±6,1	88,2±4,1
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	21,18±2,16	21,47±3,13	21,93±3,33	23,11±3,15	28,91±3,10
Динамика СИ л/мин/м2 (N=3,7±0,4)	3,34±0,30	3,31±0,21	3,21±0,20	3,01±0,11	2,71±0,10
Динамика aSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	95,3±1,1	95,2±1,0	94,9±1,0	93,1±0,9	91,2±0,5*
Динамика pCO ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	38,16±2,16	37,18±2,19	38,78±2,73	46,14±3,18	49,27±4,15*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12*
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33,4±2,2%)	29,42±2,31	29,75±2,13	29,11±2,02	24,33±2,01	21,34±1,53*
Динамика ERTO ₂ , в % (N=29,8±2,4%)	20,11±1,42	20,03±1,33	20,04±1,51	17,32±1,13	15,13±1,06*
Динамика VO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)	164,5±12,1	163,9±12,8	164,2±13,4	135,5±12,1	124,7±12,8*
Динамика DO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)	513,4±32,2	513,8±32,1	511,8±31,3	498,5±30,2	444,3±23,3*
ОРДС/ВАП (6,0±0,5/50,9±4)	0	0	6,0±0,5	13±1	37,9±4
ИВЛ-часы	245,45±21,3	216,76±21,0	200,23±20,0	193,45±20,1	176,89±18,7
Летальность 12,9±1,6 % (абс.кол-во)	3	1	1	0	0
Койко-дни					11,3±1,6

3.6.3.5. Подбор доз тиопентал натрия при проведении седативной терапии

Приведенные выше данные показывают, что при постоянной инфузии тиопентал натрия имело место снижение показателей BIS-мониторинга как на протяжении седативной терапии в течение пяти суток (по горизонтали), так и в течение суток (по вертикали). Подобные данные в процентах приведены нами в Таблице 3.102. За 100% приняты значения, определяемые у пациентов в первые сутки начала постоянной инфузии тиопентала натрия с целью седации. При этом использовалась доза тиопентала натрия равная $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч.

Таблица 3.102

Изменение показателей BIS-мониторинга в % днем и ночью на протяжении пяти суток

Время суток	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
12:00	100	$98,23 \pm 3,58$	$95,56 \pm 3,21$	$84,15 \pm 4,26^{*\wedge}$	$77,52 \pm 3,26^{*\wedge}$
24:00	$90,27 \pm 4,16$	$91,41 \pm 4,28$	$88,46 \pm 4,15$	$70,59 \pm 4,05^{*\wedge}$	$68,44 \pm 3,75^{*\wedge}$

* – $P < 0,05$ по отношению к показателю, определяемому в 12:00 в первые сутки;

$\wedge$ – $P < 0,05$ по отношению к амплитуде.

Дозы тиопентал натрия меняли в зависимости от процентных изменений BIS-мониторирования, приведенных в Таблице 3.97, ежедневно в 12:00 и в 24:00. Применяемые дозы тиопентал натрия в абсолютных значениях приведены в Таблице 3.103. За базовые значения принята доза тиопентал натрия, инфузируемая в первые сутки в 12:00. Это значение принимали за 100%.

Таблица 3.103

Дозы тиопентал натрия, инфузируемые в зависимости от показаний BIS-мониторинга в течение суток

Время суток	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
12:00	$604,3 \pm 24,3$	$593,6 \pm 22,8$	$577,7 \pm 22,9$	$508,5 \pm 23,5$	$468,3 \pm 22,6$
%	100	98	95	85	76
24:00	$545,5 \pm 21,0$	$552,2 \pm 22,5$	$534,2 \pm 24,6$	$426,6 \pm 27,1$	$413,3 \pm 23,5$
%	90	90	88	70	68

В Таблице 3.104 приведены подобранные дозы тиопентал натрия и результаты мониторингирования абсолютных показателей BIS и ScvO₂.

Таблица 3.104

Значения показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра в дневные и ночные часы при подобранных дозах тиопентал натрия

Показатель Время	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS-баллы					
12:00	44,10±3,30	44,19±4,82	44,81±4,17	42,72±3,90	42,96±4,11
24:00	43,10±3,67	43,21±3,95	42,19±4,17	42,65±4,92	42,72±5,05
ScvO ₂ , %					
12:00	81,06±6,98	80,74±6,81	82,16±6,20	82,07±6,19	83,06±6,05
24:00	82,93±5,91	82,30±6,03	83,11±6,08	82,92±8,02	83,92±6,95

BIS– биспектральный индекс;

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови.

Как видно из результатов, приведенных в Таблице 3.104, при подборе доз тиопентал натрия как на протяжении пяти суток, так и в дневные и ночные часы, согласно показаниям BIS-монитора, не происходит существенных изменений глубины седации и степени потребления кислорода мозгом.

Эти данные позволяют уменьшать дозы инфузируемого тиопентал натрия на соответствующие величины (см. Таблицу 3.102) при отсутствии BIS-мониторирования с ориентированием только на шкалу седации Ramsay.

Заключение к подразделу 3.6.3.5.

В зависимости от степени снижения показаний BIS-монитора в % от уровня первых суток от начала проведения седативной терапии провели подбор снижаемых доз тиопентал натрия, что позволило добиться постоянных показателей BIS-индекса на протяжении всех пяти суток как в дневное, так и в ночное время суток.

3.6.3.6. Частота развития респираторного дистресс-синдрома и сроки лечения пациентов в ОРИТ после подбора доз тиопентал натрия

При ежедневном уменьшении доз инфузируемого тиопентал натрия количество случаев биотравмы легких снизилось на четвертые сутки на 15%, а на пятые – на 18% по сравнению с группой пациентов, у которых проводилась постоянная инфузия тиопентал натрия с целью седации (Таблица 3.105).

Таблица 3.105

Сравнение частоты случаев развития респираторного дистресс-синдрома в %

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Частота в группе с постоянной инфузией тиопентал натрия (%)	-	-	-	3	37,9
Частота в группе с регулируемой инфузией тиопентал натрия (%)	-	-	-	11	31,2
Снижение числа случаев биотравмы легкого (%)	-	-	-	-15	-18

Расчет частоты возникновения биотравмы легких в группах представлен в Таблице 3.106.

Таблица 3.106

Сравнительный анализ частоты возникновения биотравмы легких по четырехпольной таблице сопряженных частот

Наименование параметра статистики	Результат
1	2
Частота в основной группе, ЧОГ	37,90%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	31,20%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	7,58
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	7,21
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	52,76 23,04
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	45,33 17,07

Продолжение таблицы 3.106

1	2
Относительный риск, ОР	1,21
Атрибьютивный риск, АР	6,70
Стандартная ошибка АР	10,46
Пределы 95% для АР	27,20 20,50
p	>0,05

Как видно из данных Таблицы 3.106 статистическая разница между частотой возникновения биотравмы легких в обеих группах отсутствует, то есть можно говорить только о тенденции к снижению частоты биотравмы.

Сроки лечения пациента в ОРИТ составляли:

- в группе с постоянной инфузией тиопентал натрия – $11,3 \pm 1,2$ койко-дня;
- в группе с подбором доз тиопентал натрия – $9,4 \pm 1,1$ койко-дня ($P > 0,05$).

Снижение числа койко-дней пациентов в отделении ОРИТ составляло в среднем 17%. Снижение числа дней пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации хотя и не было статистически значимым, но, тем не менее имело место и может быть экономически выгодно.

Заключение к подразделу 3.6

Путем титрования нами впервые установлена доза тиопентал натрия, необходимая для достижения глубины седации по шкале Ramsay уровня 5, или для достижения глубины седации по BIS –монитору 39-47 (в среднем $43,1 \pm 3,2$). Эта доза тиопентал натрия составляет $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч.

Выявлено, что постоянная инфузия указанной дозы тиопентал натрия пациентам на протяжении 5 суток отчетливо, начиная с пятых суток, приводит к спонтанному углублению седативного эффекта с $43,1 \pm 3,2$ до $29,7 \pm 2,1$ по показания биспектрального монитора, то есть на 25%. Одновременно в эти же сроки снижается потребление кислорода как мозгом (на 25-31%), так и периферическими тканями, причем развивается тканевая гипоксия, о чем

свидетельствуют лабораторные показатели – наличие ацидоза и достоверное увеличение лактата в венозной крови. Нами выявлен механизм развития гипоксии, элементы которого схематично представлены на Рисунке 3.30.

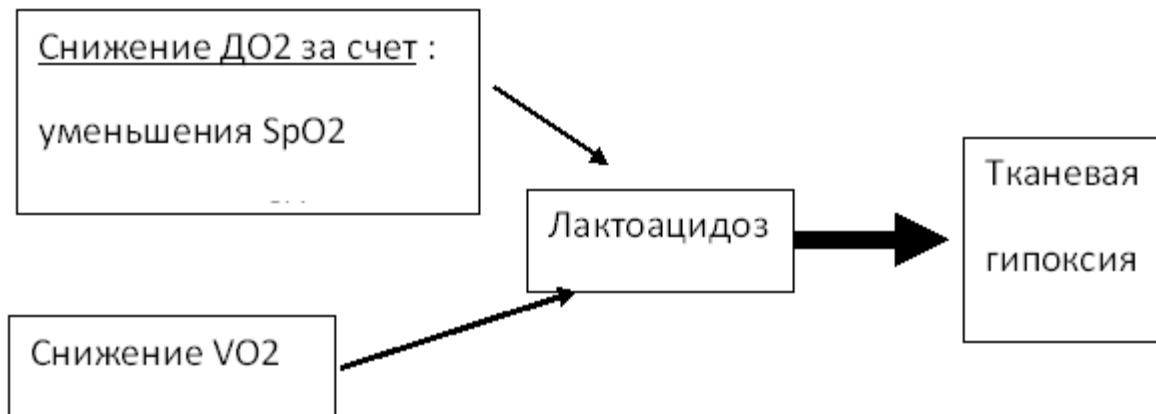


Рисунок 3.30. Механизм развития тканевой гипоксии при постоянной инфузии пациентам тиопентал натрия

Снижается доставка кислорода (DO_2) как следствие уменьшения насыщения гемоглобина артериальной крови и одновременного угнетения сократительной способности миокарда. Уменьшение насыщения гемоглобина артериальной крови происходит за счет нарушения вентиляционно-перфузионных взаимоотношений в легких (у 75% пациентов диагностируется биотравма легких с уменьшением элиминации CO_2). Угнетение функциональной способности миокарда (СИ) является следствием кардиодепрессивного эффекта относительно больших доз тиопентал натрия.

Одновременно снижается и потребление кислорода тканями (VO_2) вследствие замедления метаболической активности.

Оба механизма ведут к нарастанию лактоацидоза и развитию метаболического ацидоза как маркеров развития тканевой гипоксии. Причем, нами установлено, что предельным нижним уровнем степени экстракции кислорода мозговой тканью является 25%, а для периферических тканей – 15%. Ниже этих величин развивается тканевая гипоксия, что ведет к спонтанному увеличению глубины седации (более чем на 10% от нормальных значений) по данным BIS-анализа.

Также нами показано, что в ночное время суток (24:00), начиная с 5-х суток, происходит еще более нарастание тканевой гипоксии с одновременным снижением степени угнетения сознания по данным BIS – мониторинга. Суммарное уменьшение значений показателей в ночное время на 5-е сутки по сравнению с дневным временем суток первого дня инфузии тиопентал натрия (в %) достигает следующих значений:

- BIS– индекс – на 38%
- $ERBO_2$ – на 51%
- $ERTO_2$ – на 50%

Одновременно на 95% возрастает концентрация лактата в венозной крови, как маркера тканевой гипоксии.

Обращает на себя внимание, что уменьшение экстракции кислорода как мозгом, так и периферическими тканями происходит практически в равной степени.

Таким образом, длительная постоянная инфузия тиопентал натрия с целью седации пациентов ведет, начиная с 5-х суток, приводит к развитию тканевой гипоксии и углублению уровня сознания, особенно в ночное время, что диктует необходимость снижения дозировок примерно на 38% на 5-е сутки в ночное время от первоначальной дозы, то есть от той дозы, что использовалась в дневное время в первые сутки от начала седативной терапии. Определены границы дозировок тиопентал натрия, которые необходимо применять для поддержания 5 уровня по шкале седации Ramsey при отсутствии постоянного BIS-мониторирования.

Снижение дозировок инфузируемого тиопентал натрия способствует снижению частоты развития респираторного дистресс-синдрома на 15-18% и уменьшению сроков лечения пациента в ОРИТ в среднем на 17%.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы тиопентала натрия и времени суток в регулируемом режиме представлена в Таблице 3.107.

Таблица 3.107

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы тиопентал натрия и времени суток в регулируемом режиме

Препарат/доза	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00
1	2	3	4	5	6	7
Тиопентал натрия	604,3±24,3	545,5±21,0	577,7±22,9	534,2±24,6	468,3±22,6	413,3±23,5
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	44,1±3,3	43,1±3,7	44,8±4,2	42,2±4,2	42,9±4,1	42,7±5,1
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	81,1±6,9	82,9±5,9	82,2±6,2	83,1±6,1	83,1±6,1	83,9±6,9
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 в 12.00; 110,4±4,4 в 24.00)	21,18±2,16	61,43±3,72	21,18±3,16	31,23±5,25	28,91±3,10	61,23±5,05
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,34±0,30	3,32±0,10	3,31±0,30	3,30±0,30	2,71±0,10	2,71±0,11
Динамика аSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	95,04±0,32	94,88±1,03	94,92±1,22	95,96±0,93	95,01±1,1	96,09±1,3
Динамика pCO ₂ , мм рт. ст (N=41,11±3,26)	38,16±2,16	36,15±2,42	37,18±2,19	41,64±2,16	49,27±4,12	51,14±5,21
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,16±0,11	1,06±0,12	1,19±0,08	1,59±0,18	1,59±0,12	1,96±0,18*
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33,4±2,2%)	29,42±2,31	26,36±2,31	29,75±2,13	26,41±2,18	21,34±1,53	18,13±1,01*

Продолжение таблицы 3.107

1		2	3	4	5	6	7
Динамика $ER\text{TO}_2$, в % (N=29,8±2,4%)		20,11±1,42	17,81±1,32	20,1±1,3	17,1±1,01	15,13±1,06	12,01±0,93*
Динамика VO_2I , в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)		164,5±12,1	150,8±13,4	163,9±12,8	147,2±12,3	124,4±12,8	119,06±13,04
Динамика DO_2I , в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)		513,4±32,2	491,6±30,2	513,8±32,1	450,94±30,2	444,3±23,3	429,6±26,4
ИВЛ-часы		20234±215	20023±186	19876±195	18312±137	18003±139	
ОРДС	ВАП	0	0	5,0±1,0	15±3,0	18±3	
5,0±1,0	33,5±4,0						
Летальность 11,0±1,4% (абс. Кол-во)		2	1	1	0	0	
Койко-дни							9,4±1,0

3.7. Седативная терапия путем инфузии мидазолама

Путем титрования установлено, что оптимальной дозой мидазолама, необходимой для достижения пятого уровня седации по шкале Ramsay или, соответственно – 39-47 по показаниям биспектрального мониторинга, является доза $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч. Инфузия мидазолама в указанной дозе использовалась у 30 пациентов на протяжении пяти суток.

3.7.1. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга

Влияние постоянной инфузии суточной дозы мидазолама ($84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч) на показатели биспектрального монитрования уровня сознания и насыщения кислородом гемоглобина венозной крови мозговой ткани по данным церебральной оксиметрии у пациентов на протяжении пяти суток приведены в Таблице 3.108.

Как видно из представленных в Таблице 3.108 данных, уже на вторые сутки, несмотря на постоянную скорость инфузии мидазолама, показатели биспектрального мониторинга снижаются на 18,6% ($p < 0.05$), а на пятые – показатели биспектрального мониторинга снизились по сравнению с первыми на 36%. Такое снижение BIS-индекса соответствует ниже 5-го уровня углублению сознания по шкале седации Ramsay.

Таблица 3.108

Влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS-баллы	$42,11 \pm 3,41$	$34,26 \pm 2,14^*$	$34,17 \pm 2,21^*$	$30,71 \pm 2,64^*$	$27,32 \pm 2,11^{**}$
ScvO ₂ %	$80,14 \pm 4,76$	$7,63 \pm 6,12$	$88,11 \pm 4,13$	$89,32 \pm 3,24^*$	$92,12 \pm 4,18^{**}$

* - $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ по отношению к первым суткам наблюдения;

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

На вторые-третьи сутки проведения седативной терапии насыщение гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга возрастает соответственно на 9,3% и 9,9% по сравнению с первыми сутками.

На четвертые сутки насыщение гемоглобина кислородом венозной крови возрастает на 11,5%, а на пятые – на 14,9% от уровня первых суток начала проведения седативной терапии, что свидетельствует о существенном, статистически значимом, уменьшении экстракции кислорода головным мозгом из притекающей артериальной крови.

Заключение к разделу 3.7.1.

Постоянная инфузия мидазолама пациентам в критическом состоянии приводила к спонтанному снижению BIS-индекса на 5-е сутки на 36% по сравнению с первыми сутками. Одновременно снижалась экстракция кислорода из притекающей крови к головному мозгу.

3.7.1.1. Концентрация мелатонина в крови у пациентов на протяжении 5-ти суток при проведении седации мидазоламом

Динамика концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов на протяжении пяти суток проведения седативной терапии постоянной инфузией мидазолама приведена в Таблице 3.109.

Таблица 3.109

Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови, взятых в 12:00

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
P (по отношению к 1-м суткам)	-	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001

Из данных, приведенных в Таблице 3.109 видно, что на 4-е и 5-е сутки проведения седации постоянной инфузией мидазолава концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов статистически достоверно повышается.

В Таблице 3.110 приведены сравнительные результаты показателей BIS-мониторинга и концентрации мелатонина в плазме крови, зафиксированных на 12:00 у пациентов, которые получали седативную терапию постоянной инфузией мидазолама на протяжении пяти суток.

Таблица 3.110

Показатели BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови на 12:00 на протяжении пяти суток седации мидазоламом

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Показатели BIS-монитора	42,11±3,41	34,20±2,14	34,17±2,21	30,71±2,64	27,32±2,11
Концентрация мелатонина	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
Коэффициент корреляции, r	-	-0,28	-0,32	-0,75	-0,78

Данные Таблицы 3.110 показывают, что на 4-е и 5-е сутки исследования наблюдается сильная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-мониторинга и концентрацией мелатонина в плазме крови, что может говорить о том, что повышение мелатонина в крови является фактором, обуславливающим спонтанное угнетение сознания.

3.7.2. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена

Результаты изучения степени экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями приведены в Таблице 3.111. Они сопоставлялись с показателями биспектрального мониторинга в процессе инфузии мидазолама пациентам с целью седации на протяжении пяти суток.

Таблица 3.111

Степень экстракции кислорода мозгом (ERBO₂) и периферическими тканями (ERTO₂) при седации пациентов мидазоламом

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERBO ₂ N=33,4±2,2	28,32±2,11	23,34±2,07	23,08±1,52*	22,51±1,61*	22,33±1,41*
ERTO ₂ N=29,8±2,4	25,25±1,51	21,73±1,63*	21,26±1,14*	20,34±1,23*	20,17±1,08*
BIS	42,12±3,15	34,26±2,14*	34,17±2,21*	30,71±2,64* r=+0,57	27,32±2,11** r=+0,68

*— P<0,05; P<0,01 по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения;

r = — положительная корреляционная связь между степенью экстракции кислорода тканями и показателями биспектрального монитора;

ERBO₂— коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO₂ — коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS— биспектральный индекс;

N= - показатель в контрольной группе.

Как видно из данных Таблицы 3.111, на вторые сутки постоянной инфузии мидазолама происходит достоверное снижение экстракции кислорода как головным мозгом, так и периферическими тканями, которое продолжается вплоть до пятых суток наблюдения.

С четвертых суток наблюдения отмечается положительная корреляционная связь между степенью экстракции кислорода тканями и уровнем BIS-индекса, что говорит о прямой зависимости между снижением экстракции кислорода и глубиной седации пациентов под влиянием постоянной суточной дозы инфузируемого мидазолама (Таблица 3.112).

Таблица 3.112

Доставка (DO_2I), потребление кислорода (VO_2I) и сердечный индекс (СИ) у пациентов в процессе проведения седативной терапии инфузией мидазолама

Показа-тель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
VO_2I мл/мин/м ²	167,43±13,42	165,62±13,08	158,67±12,23	142,62±11,11	132,02±10,25*
DO_2I мл/мин/м ²	517,63±34,82	435,83±30,81*	432,52±30,94*	430,91±34,33*	400,06±30,23*
SpO ₂ %	94,72±1,10	91,63± 0,52*	91,17± 0,53*	88,71±0,66**	87,77±0,71**
СИ л/м ² /мин	3,26±0,26	3,31±0,29	3,32±0,30	3,23±0,43	3,24±0,42

* – $P < 0,05$;

** – $p < 0,01$ по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения;

DO_2I – индекс доставки кислорода к тканям;

VO_2I – индекс потребления кислорода тканями;

СИ – сердечный индекс;

SpO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

Из данных, приведенных в Таблице 3.112 видно, что на пятые сутки проведения постоянной инфузии мидазолама у пациентов снижается доставка кислорода к тканям на 21,7 %, что статистически достоверно.

Потребление кислорода тканями начинает прогрессивно падать статистически достоверно уже на вторые сутки – на 15,8%, на третьи – на 16,4%, на четвертые – на 16,8% , на пятые – на 21,7%.

Со вторых по пятые сутки неуклонно снижается насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂).

Сердечный индекс (СИ) на протяжении всех пяти суток наблюдения оставался довольно стабильным.

Приведенные данные показывают, что снижение степени экстракции кислорода как мозгом, так и периферическими тканями ($ERBO_2$ и $ERTO_2$), начиная со вторых суток постоянной седации путем инфузии мидазолама (см. Таблицу 3.111), является в большей степени следствием уменьшения потребления кислорода тканями.

Отсутствие изменений со стороны сердечного индекса свидетельствует о том, что доставка кислорода к тканям обусловлена только ограничением насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови, о чем свидетельствуют показатели снижения величины SpO_2 (см. Таблицу 3.112).

Значительное угнетение потребления кислорода тканями является следствием резкого ограничения тканевого метаболизма под влиянием постоянной инфузии мидазолама, проводимой с целью седации пациентов.

Снижение насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови является результатом нарушения перфузионно-вентиляционных отношений в легких вследствие возникновения развития респираторно дистресс-синдрома, о частоте развития которого в течение наблюдаемого периода видно из данных, приведенных в Таблице 3.113.

Таблица 3.113

Частота развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов, которым проводилась седация путем постоянной инфузии мидазолама

Число пациентов с ОРДС	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Всего 25	-	2	3	8	12
%		8,3	12,3	33,3	50,0

Значительное угнетение экстракции кислорода тканями и соответствующее снижение метаболизма ведет к прогрессированию развития органических нарушений, в том числе и со стороны легких, которое проявляется возникновением ОРДС, что подтверждалось снижением индекса оксигенации ниже 200, данными рентгенологического исследования и в отдельных случаях – данными компьютерной томографии легких.

Заключение к разделу 3.7.2.

Получено, что на пятые сутки проведения седативной терапии путем постоянной инфузии мидазолама значительно снижается как доставка, так и

потребление кислорода тканями, в том числе и вследствие развития респираторного дистресс-синдрома.

3.7.3. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии мидазолама

Показатели кислотно-щелочного равновесия и содержания лактата в венозной крови у пациентов, получавших постоянную инфузию мидазолама, приведены в Таблице 3.114.

Таблица 3.114

Параметры КОС и лактата венозной крови

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH	7,37±0,01	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,34±0,01*
BE, ммоль/л	0,90±0,10	-3,15±0,12*	-3,14±0,11*	-3,06±0,16*	-3,08±0,16*
pCO ₂ , мм.рт.ст.	40,54±4,11	33,11±3,18*	34,11±4,09	32,01±2,01*	31,21±2,11*
Лактат, моль/л	1,21±0,11	1,86±0,11*	1,76±0,13*	2,09±0,17**	2,11±0,19**

*—P<0,05;

**—P<0,01 по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения.

Как видно из Таблицы 3.114, уже на вторые сутки после начала инфузии мидазолама у пациентов развивается ацидоз смешанного типа. В дальнейшем ацидоз смешанного типа усугубляется. В эти же сроки нарастает концентрация молочной кислоты (лактата) в венозной крови, что является лабораторным маркером развития тканевой гипоксии (Таблица 3.115).

Таблица 3.115

Корреляционная зависимость между экстракцией кислорода тканями (ERTO₂), уровнем лактата и pH венозной крови

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERTO ₂	25,25±1,51	21,76±1,63	21,26±1,14	20,34±1,23	20,17±1,08
pH	7,37±0,01	7,33±0,01	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,34±0,01*
Лактат	1,21±0,11	1,86±0,11	1,76±0,13	2,09±0,17*	2,11±0,19*

* – положительная корреляционная связь ($r \leq 0,67$).

Как следует из результатов Таблицы 3.115, начиная со вторых и по пятые сутки наблюдения включительно существует прямая корреляционная связь ($r=+0.63$) между степенью тканевой гипоксии, определяемой по уровню лактата ($r=+0.63$), величиной метаболического ацидоза ($r=+0.64$) и степенью экстракции кислорода тканями ($r=+0.67$).

3.7.4. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток

У 22 пациентов исследовались показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга через каждые 4 часа. За акрофазу, то есть базовый показатель, брались данные, полученные в 12:00. Полученные результаты представлены в Таблице 3.116.

Таблица 3.116

Суточные показатели BIS-мониторинга и насыщения кислородом венозной крови головного мозга

Показатель, время	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
1	2	3	4	5	6
<u>BIS</u>					
12:00	42,11±3,41	34,26±2,14	34,17±2,21	30,71±2,64	27,32±2,11
16:00	42,09±3,40	34,17±2,06	33,69±2,11	30,31±2,48	27,47±2,05
20:00	42,01±3,40	33,06±2,01	33,42±2,09	29,54±2,21	27,35±1,47
24:00	34,41±2,14*	28,08±1,61*	27,43±1,31*	25,02±1,31*	22,31±1,15*
04:00	34,68±2,11*	29,32±1,43*	27,73±1,42*	25,00±1,23*	22,11±1,18*
08:00	40,51±3,00	32,85±2,11	31,87±1,67	27,75±1,49	25,81±1,69

Продолжение таблицы 3.116

1	2	3	4	5	6
<u>ScvO₂</u>					
12:00	80,14±4,76	87,63±6,12	88,11±4,13	89,32±3,24	91,12±4,18
16:00	80,08±4,11	87,41±4,12	88,45±4,11	89,67±3,12	90,93±3,42
20:00	84,12±4,00	88,92±4,05	89,89±3,04	89,99±3,06	90,99±3,05
24:00	89,67±2,11*	93,73±2,00*	94,83±2,09*	95,11±2,05*	96,85±2,05*
04:00	89,91±2,17*	93,34±2,02*	94,75±2,00*	95,41±2,01*	96,42±2,01*
08:00	82,16±2,65	88,71±2,89	89,79±2,84	90,53±2,06	91,72±2,08

*— $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине в 12:00;

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Из данных, приведенных в Таблице 3.116, видно, что в ночные (24:00) и ранние утренние (04:00) часы отмечается депрессивный эффект мидазолама на показатель BIS-мониторинга. Причем, данный депрессивный эффект регистрируется в течение всех пяти суток наблюдения за пациентами в отделении реанимации.

Наоборот, во все дни наблюдения в те же ночные и ранние утренние часы регистрируется повышение насыщения венозной крови кислородом, которое статистически достоверно, то есть в указанные ночные и ранние утренние часы происходит спонтанная депрессия уровня сознания при одновременном уменьшении экстракции кислорода тканью мозга. Пример уменьшения показателя BIS-мониторирования и повышения степени насыщения венозной крови кислородом, регистрируемый на третьи сутки наблюдения, рассчитанный по косайнор-анализу суточного биоритма, приводится на Рисунке 3.31.

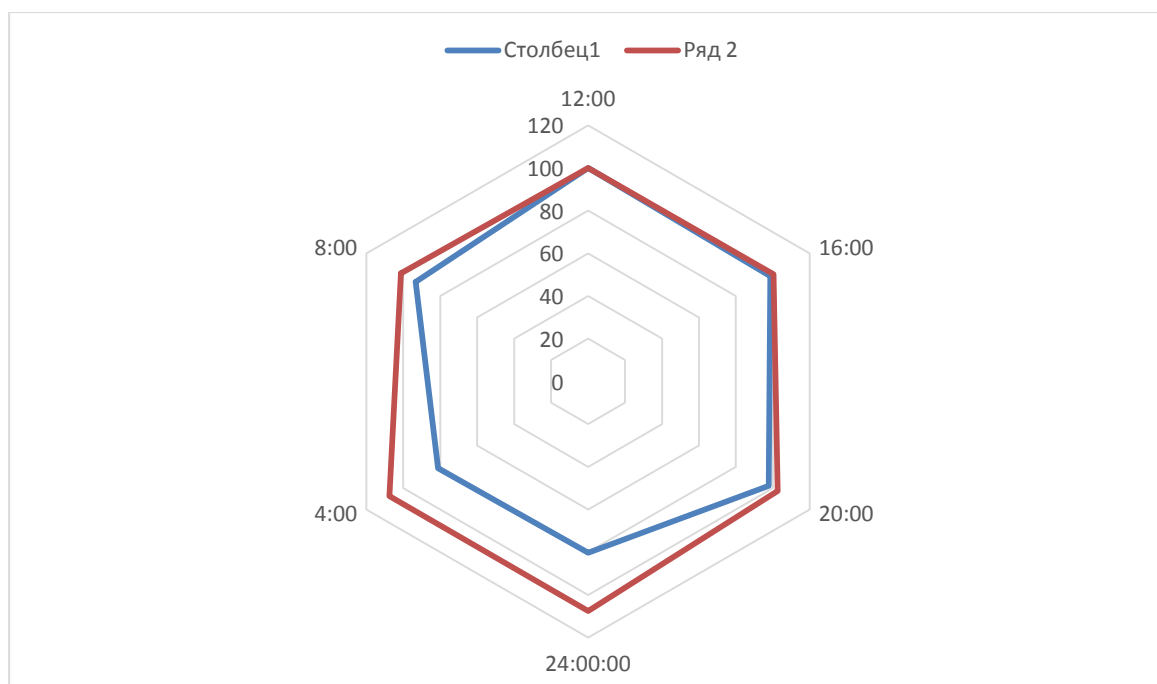


Рисунок 3.31. Косайнор-анализ BIS-мониторирования (столбец 1) и насыщения гемоглобина венозной крови кислородом (ряд 2) на третьи сутки наблюдения в процессе инфузии мидозалама.

На Рисунке 3.31 видно, что минимальная амплитуда BIS-индекса приходится на 24:00. На эти же часы приходится максимальная амплитуда насыщения гемоглобина венозной крови кислородом. Наоборот, максимальная амплитуда показателей BIS-монитора и насыщения гемоглобина венозной крови кислородом приходится на дневные (12:00) часы.

3.7.4.1. Динамика показателей BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови на протяжении суток на 5-е сутки инфузии мидазолама

В Таблице 3.117 приведены результаты исследования показателей BIS-мониторинга и концентрации мелатонина в плазме крови на 5-е сутки у пациентов, получавших постоянную инфузию мидазолама. На пятые сутки регистрировалась выраженная корреляционная обратная зависимость между этими показателями в 12:00, поэтому представлялось интересным моментом

отследить соотношение между двумя величинами с точки зрения циркадного ритма.

Таблица 3.117

Динамика показателей BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови в течение суток на 5-е сутки инфузии мидазолама

Показатели	12:00	18:00	24:00	06:00
Концентрация мелатонина	39,93±3,87	43,15±4,11	89,90±4,79	43,17±4,89
Показатели BIS-монитора	27,32±2,11	26,11±2,05	22,31±1,15	25,91±2,11
Коэффициент корреляции, r	-	-0,23	-0,81	-0,12

Данные Таблицы 3.117 показывают, что в ночные часы (24:00) регистрируется выраженная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-мониторирования головного мозга и концентрацией мелатонина в плазме крови у пациентов, которые получали седативную терапию путем постоянной инфузии мидазолама. Эти данные говорят в пользу того, что спонтанное угнетение сознания по данным BIS-мониторирования в ночные часы является следствием увеличения секреции мелатонина эпифизарной системой.

3.7.5. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена в течение суток

Показатели кислородного обмена (доставка и потребление), а также сократительную способность миокарда в течение суток мы мониторировали в первые, третьи и пятые сутки при постоянной инфузии мидазолама у 23 пациентов. Полученные данные приведены в Таблице 3.118.

Таблица 3.118

Кислородный обмен и сократительная способность миокарда у пациентов в течение суток при постоянной инфузии мидазолама

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
<u>VO₂I</u>			
12:00	168,31±11,14	160,26±14,11	161,32±12,13
16:00	163,29±12,14	152,17±11,12	160,71±12,18
20:00	169,14±13,26	153,01±12,11	158,26±11,14
24:00	160,21±10,11	155,28±12,14	163,28±13,14
04:00	161,21±11,56	157,31±12,26	160,71±13,01
08:00	163,51±13,71	159,02±13,01	162,13±14,15
<u>DO₂I</u>			
12:00	516,71±53,11	517,17±50,14	508,79±50,99
16:00	508,21±43,26	503,13±43,14	503,01±42,71
20:00	500,13±40,11	500,21±36,25	500,00±40,14
24:00	401,17±31,35*	409,05±30,12*	402,02±26,13*
04:00	400,13±30,26*	403,17±26,15*	401,07±20,78*
08:00	471,25±31,71	478,71±30,05	479,89±23,14
<u>СИ</u>			
12:00	3,71±0,26	3,60±0,31	3,26±0,17
16:00	3,65±0,25	3,52±0,14	3,28±0,21
20:00	3,26±0,21	3,50±0,18	3,41±0,38
24:00	3,71±0,33	3,41±0,14	3,14±0,28
04:00	3,14±0,21	3,22±0,15	3,09±0,17
08:00	3,18±0,18	3,32±0,14	3,18±0,21

*–P<0,05 по отношению к соответствующей величине в 12:00;

DO₂I – индекс доставки кислорода к тканям; VO₂I – индекс потребления кислорода тканями; СИ – сердечный индекс.

На Рисунке 3.32 графически представлен косайнор-анализ суточного биоритма доставки и потребления кислорода. Амплитуда указанных показателей приходится на 24:00.

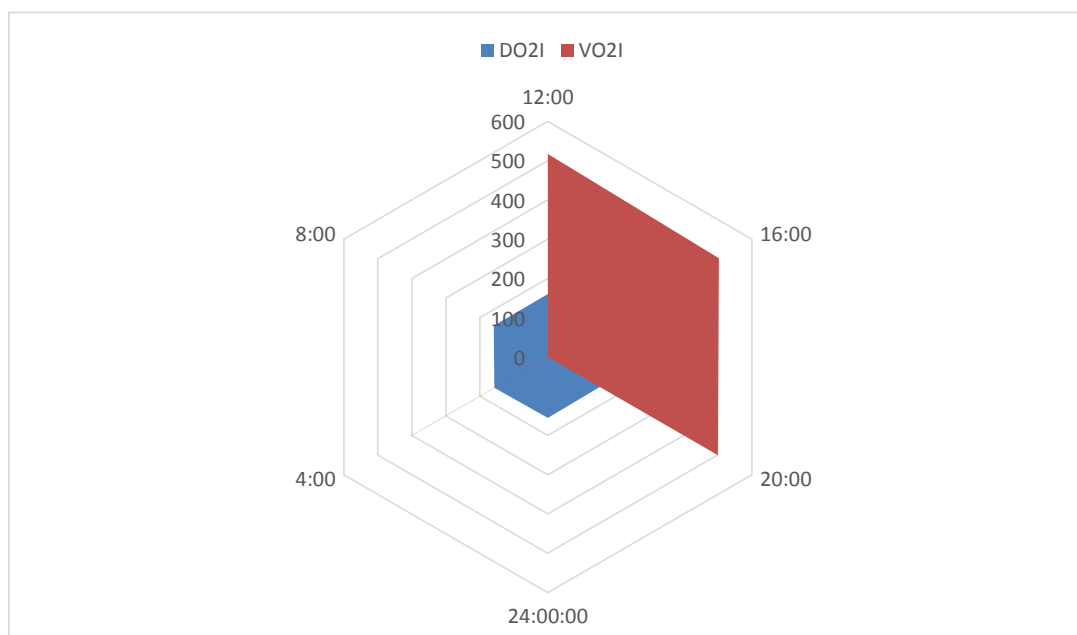


Рисунок 3.32. Косайнор-анализ суточного биоритма доставки и потребления кислорода у пациентов с инфузией мидазолама на третьи сутки мониторинрования.

DO2I - индекс доставки кислорода;

VO2I – индекс потребления кислорода.

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.118, в первые, третьи и пятые сутки мониторинрования в 24:00 и в 04:00 регистрировалось статистически достоверное снижение потребления кислорода тканями при неизменных параметрах доставки кислорода и адекватной сократительной способности миокарда.

Показатели кислотно-основного состояния и уровня лактата в венозной крови, определяемые у пациентов на первые, третьи и пятые сутки в 12:00 и в 24:00, представлены в Таблице 3.119.

Как видно из результатов таблицы 3.119, у пациентов с постоянной инфузией мидазолама регистрируется метаболический ацидоз не только на третьи и пятые сутки (по горизонтали), но и в ночные часы (по вертикали). В эти же сроки возрастает и содержание лактата в венозной крови, то есть развивается лактоацидоз, как маркер тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия обусловлена

снижением потребления кислорода тканями, тогда как доставка кислорода и сократительная способность миокарда не страдают.

Таблица 3.119

Показатели КОС и лактата венозной крови в дневные и ночные часы у пациентов с постоянной инфузией мидазолама

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
<u>pH</u>			
12:00	7,37±0,01	7,33±0,01*	7,34±0,01*
24:00	7,31±0,02**	7,28±0,02**	7,29±0,02**
<u>BE</u> , ммоль/л			
12:00	0,90±0,10	-3,14±0,11*	-3,08±0,16*
24:00	-2,09±0,13**	-4,16±0,25**	-4,56±0,27**
<u>pCO₂</u> , мм рт.ст.			
12:00	40,54±4,11	34,11±4,09	31,21±2,11*
24:00	42,11±4,24	35,71±4,54	30,35±3,07
<u>Лактат</u> , ммоль/л			
12:00	1,21±0,11	1,76±0,13*	2,11±0,19*
24:00	1,89±0,14**	2,36±0,19**	3,17±0,21**

*— $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине в первые сутки;

**— $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине в 12:00.

Заключение к разделу 3.7.5.

Из данных, представленных в настоящем разделе следует, что снижение доставки и потребления кислорода при постоянной инфузии мидазолама приводит к развитию тканевой гипоксии, маркерами которой являются метаболический ацидоз и увеличение концентрации лактата в венозной крови.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии мидазолама представлена в Таблице 3.120.

Таблица 3.120

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии мидазолама

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Мидазолам (84,3±7,2)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	42,1±3,4	34,3±2,1	34,2±2,2	30,7±2,6	27,3±2,1
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	80,1±4,8	87,6±6,1	88,1±4,1	89,3±3,2	92,1±4,2
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,26±0,26	3,31±0,29	3,32±0,30	3,23±0,43	3,24±0,42
Динамика aSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	94,72±1,10	91,63±0,52*	91,17±0,53*	88,71±0,66**	87,77±0,71**
Динамика pCO ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	40,54±4,11	33,11±3,18*	34,11±4,09	32,01±2,01*	31,21±2,11*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,21±0,11	1,86±0,11*	1,76±0,13*	2,09±0,17**	2,11±0,19**
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33,4±2,2%)	28,32±2,11	23,34±2,07	23,08±1,52*	22,51±1,61*	22,33±1,41*
Динамика ERTO ₂ , в % (N=29,8±2,4%)	25,25±1,51	21,73±1,63*	21,26±1,14*	20,34±1,23*	20,17±1,08*
Динамика VO ₂ I, в мл/мин/м ² (N=176,8±11,6)	167,43±13,42	165,62±13,08	158,67±12,23	142,62±11,11	132,02±10,25*
Динамика DO ₂ I, в мл/мин/м ² (N=532,5±34,3)	517,63±34,82	435,83±30,81*	432,52±30,94*	430,91±34,33*	400,06±30,23*
ИВЛ-часы	278,23±28,2	252,31±25,9	204,52±23,1	202,34±17,9	202,32±23,1
ОРДС/ВАП (20,6±2,8/88,3±6,6)	0	8,3±1,1	12,3±1,9	33,3±4,9	50,0±5,8
Летальность 11,2±0,7% (абс.кол-во)	2	2	1	0	0
Койко-дни					10,4±2,0

3.7.6. Подбор доз мидазолама при проведении седативной терапии

Приведенные выше данные показывают, что при постоянной инфузии мидазолама имело место снижение показателей BIS-мониторинга как в течение пяти суток, так и в течение суток – в дневные и ночные часы. Данные в процентах приведены в Таблице 3.121. За 100% приняты значения, определяемые у пациентов в первые сутки начала постоянной инфузии мидазолама с целью седации. При этом использовалась дозы мидазолама $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч.

Таблица 3.121

Изменения показателей BIS-мониторинга в процентах

Время суток	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
12:00	100%	$81,35 \pm 6,13$	$81,10 \pm 6,53$	$72,92 \pm 6,91$	$64,55 \pm 6,34$
24:00	$81,73 \pm 6,91$	$66,71 \pm 5,91$	$65,12 \pm 4,99$	$59,42 \pm 5,15$	$52,98 \pm 5,04$

Дозы инфузируемого мидазолама с первых по пятые сутки проведения седативной терапии приведены в Таблице 3.122.

Таблица 3.122

Дозы инфузируемого мидазолама

Время суток	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
12:00					
Мкг/кг/ч	84,3	67,4	67,4	59,0	54,8
%	100	80	80	70	65
24:00					
Мкг/кг/ч	67,4	54,8	54,8	33,7	42,2
%	80	65	65	60	50

В Таблице 3.122 за 100% принимали дозу мидазолама, инфузируемую в первые сутки в 12:00. Затем в течение суток дозы мидазолама уменьшались в зависимости от показателей BIS-мониторинга в процентах.

При использовании подбираемых доз мидазолама результаты мониторингирования абсолютных показателей BIS и ScvO₂ приведены в Таблице 3.123.

Таблица 3.123

Показатели BIS-мониторинга и кислородного обмена мозга под влиянием изменяемых доз мидазолама

Показатель, Времясуток	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS					
12:00	43,45±3,65	42,84±4,11	41,99±4,61	42,95±5,05	42,08±5,14
24:00	42,74±4,01	42,81±4,29	42,01±4,89	42,02±5,29	40,99±4,90
ScvO ₂ %					
12:00	79,23±8,11	80,42±8,13	81,93±7,92	82,62±7,31	80,94±7,31
24:00	78,65±7,84	82,78±8,02	80,71±6,91	80,99±6,91	83,04±7,88

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Как следует из данных, приведенных в Таблице 3.123, подбор доз инфузируемого мидазолама как на протяжении пяти суток, так и в ночное время показал, что показатели BIS-мониторинга и кислородного обмена мозга по данным церебральной оксиметрии остаются относительно стабильными, статистически достоверно не отличаясь от показателей, определяемых в первые сутки в 12:00.

3.7.7. Частота развития эпизодов биотравмы легких и сроки лечения в ОРИТ пациентов с постоянной и подбираемой дозой инфузии мидазолама

В Таблице 3.124 приведены сравнительные данные частоты развития биотравмы легких у пациентов с постоянной инфузией мидазолама и у пациентов с подбираемыми дозами мидазолама.

Таблица 3.124

Сравнительная частота возникновения респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС)

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Частота развития РДСВ в % в группе с постоянно инфузией мидазолама	-	8,3	12,3	33,3	50,0
Частота развития РДСВ в % в группе с подбираемой дозой инфузии мидазолама	-	6,3	10,3	28,3	39,0
Снижение частоты развития РДСВ, %	-	-12,0	-11,0	-8,5	-11,0

Из данных таблицы 3.124 видно, что в группе, в которой снижались дозы инфузируемого гипнотика мидазолама, происходило уменьшение частоты развития биотравмы в легких на 11%.

Как следует из результатов Таблицы 3.125, частота развития биотравмы легких в сравниваемых группах статистически не достоверны и можно говорить лишь о тенденции к снижению частоты возникновения эпизодов биотравмы легких, так же как и о сроках лечения пациентов в ОРИТ.

Таблица 3.125

Четырехпольная таблица частоты возникновения эпизодов респираторного дистресс-синдрома в сравниваемых группах

Наименование параметра статистики	Результат
1	2
Частота в основной группе, ЧОГ	50,00%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	39,00%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	7,91
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	7,71
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	65,50 34,50
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	54,11 23,89

Продолжение таблицы 3.125

1	2
Относительный риск, ОР	1,28
Атрибьютивный риск, АР	11,00
Стандартная ошибка АР	1,75
Пределы 95% для АР	14,43 7,57
P	>0,05

Сроки лечения пациентов сравниваемых групп в ОРИТ составили:

- группа пациентов с постоянной инфузией мидазолама – $13,4 \pm 1,8$ койко-дня;
- группа пациентов с уменьшаемой дозой инфузируемого мидазолама – $11,5 \pm 1,1$ койко-дня ($P > 0,05$).
- В среднем уменьшение сроков лечения пациента в ОРИТ составило 14%.

Заключение к подразделу 3.7.7.

Снижение доз инфузируемого мидазолама в зависимости от показателей BIS-монитора как в дневное, так и в ночное время суток способствовало постоянному уровню седации, отсутствию развития тканевой гипоксии, снижению эпизодов частоты развития респираторного дистресс-синдрома, а также сокращению сроков лечения пациентов в отделение анестезиологии и реанимации.

Заключение к подразделу 3.7

Приведенные в данном разделе результаты свидетельствуют о том, что длительная (в течение 5 суток) инфузия постоянных доз мидазолама способствует развитию (начиная уже со 2-х суток) тканевой гипоксии, прежде всего – головного мозга, определяемая методом церебральной оксиметрии. Одновременно углубляется степень утраты сознания, регистрируемая по показателям BIS-мониторинга головного мозга.

Тканевая гипоксия является следствием угнетения метаболических процессов в тканях под влиянием мидазолама, что подтверждается снижением потребления кислорода тканями. Это, в свою очередь, ведет к функциональным нарушениям в различных органах, в том числе и в легких. В легких развивается нарушение вентиляционно-перфузионных отношений с пониженной элиминацией углекислого газа, возникает респираторный дистресс-синдром. Имея частичную скомпроментированность легких за счет основной патологии и присоединение дополнительного фактора – инфузии мидазолама, у части пациентов уже на третьи сутки развивается биотравма легких. Коэффициент PaO_2/FiO_2 у пациентов колеблется от 290 до 240. Данная схема развития патогенеза тканевой гипоксии под влиянием инфузии мидазолама представлена на Рисунке 3.33.



Рисунок 3.33. Схема развития патогенеза тканевой гипоксии под влиянием инфузии мидазолама

Инфузия мидазолама в постоянных дозах приводит уже на вторые сутки к углублению уровня сознания по данным BIS-мониторинга, составляя на вторые и третьи сутки в среднем 20% от исходной величины, определяемой в 1-е сутки. На 4-е сутки данная величина составляет уже 30% от исходной, а на 5-е сутки – 35% от исходных значений, то есть происходит постоянное снижение уровня сознания, несмотря на постоянную дозу инфузируемого мидазолама.

Если же величину BIS-мониторинга проследить от дневных (в 12:00) до ночных (24:00) значений, то величины BIS-мониторинга прогрессивно снижаются к пятым суткам почти на 50% от исходных величин в ночные часы по сравнению

с дневными. Уменьшение доз инфузируемого мидазолама на соответствующие значения в % от исходных значений BIS-мониторинга, определяемые в первые сутки седативной терапии, позволяют достигнуть стабильных величин как BIS-мониторинга, так и кислородного обмена головного мозга по данным церебральной оксиметрии.

При инфузии мидазолама с целью обеспечения длительной седации пациентов критическим уровнем снижения содержания кислорода в тканях является величина ниже 22-25% от нормальных значений. При подобном значении кислорода развивается тканевая гипоксия как головного мозга, так и периферических тканей. Развитие гипоксии головного мозга способствует дальнейшему угнетению уровня сознания, а развитие гипоксии периферических тканей, по-видимому, способствует более раннему развитию и увеличению частоты развития респираторного дистресс-синдрома со снижением коэффициента PaO_2/FiO_2 ниже 300.

Снижение доз инфузируемого мидазолама предотвращает гипоксию, приводит к уменьшению случаев развития респираторного дистресс-синдрома в среднем на 11% и сроков лечения пациентов в отделении реанимации на 14%. Динамика показателей в зависимости от дозы мидазолама и времени суток в регулируемом режиме дана в Таблице 3.126.

Таблица 3.126

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы мидазолама и времени суток в регулируемом режиме

Препарат/доза	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00
Мидазолам	84,3±7,2	67,4±5,2	67,4±5,2	54,8±2,2	54,8±2,2	42,2±1,2
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	43,5±3,7	42,7±4,0	41,9±4,6	42,0±4,9	42,1±5,1	40,99±4,9
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	79,2±8,1	78,7±7,8	81,9±7,9	80,7±6,9	80,9±7,3	83,0±7,9
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 в 12.00; 110,4±4,4 в 24.00)	22,35±2,91	86,22 ±3,71	32,19±3,41	89,41±4,34	39,93±3,87	89,90±4,79
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,71±0,26	3,71±0,33	3,60±0,31	3,41±0,14	3,26±0,17	3,14±0,28
Динамика aSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	96,2±1,21	94,8±0,97	95,7±1,42	94,4±1,12	95,3±1,06	96,1 ±1,10
Динамика pCO ₂ , мм рт. ст (N=41,11±3,26)	40,54±4,11	42,11±4,24	34,11±4,09	35,71±4,54	31,21±2,11*	30,35±3,07
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,21±0,11	1,89±0,14**	1,76±0,13*	2,36±0,19**	2,11±0,19*	3,17±0,21**
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33.4±2,2%)	28,01±1,82	28,11 ±2,01	23,08±1,52	22,92±1,54	22,33±1,41	22,64±1,01

Продолжение таблицы 3.126

1		2	3	4	5	6	7
Динамика ERTO ₂ , в % (N=29,8±2,4%)		25,25±1,51	23,86±1,19	21,26±1,14	21,91±1,04	20,17±1,08	20,82±1,22
Динамика VO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)		168,31±11,14	163,29±12,14	160,26±14,11	155,28±12,14	161,32±12,13	163,28±13,14
Динамика DO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)		516,71±53,11	508,21±43,26	517,17±50,14	409,05±30,12	508,79±50,99	402,02±26,13*
ИВЛ-часы		234,56±25,6	230,06±24,5	198,98±15,9	187,85±16,5	175,43±16,9	
ОРДС	ВАП	6,3±1,1	10,3±1,5	28,3±4,0	39,0±4,2	16,6±1,9	
16,6±1,9	67,3±5,1						
Летальность 10,5±0,8% (абс.кол-во)		1	1	1	0	0	
Койко-дни							9,2±0,9

3.8. Проведение седации путем инфузии пропофола

Как нами ранее установлено, путем титрования препаратов, для достижения уровня 5-го по шкале седации Ramsay необходимая доза инфузируемого пропофола составляет $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч. Аналогичная доза использовалась нами для длительной седации тридцати пациентов на протяжении пяти суток.

3.8.1. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга

Динамика показателей BIS-мониторинга уровня глубины седации и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на длительной инфузии пропофола, приведена в Таблице 3.127. Результаты приводятся на 12:00.

Таблица 3.127

Динамика показателей BIS-мониторинга глубины сознания и содержания кислорода в венозной крови головного мозга у пациентов под влиянием инфузии пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS	$39,31 \pm 4,11$	$40,32 \pm 4,24$	$41,21 \pm 4,02$	$40,76 \pm 4,98$	$39,97 \pm 4,76$
ScvO ₂ %	$82,98 \pm 6,01$	$82,97 \pm 6,13$	$80,31 \pm 7,02$	$80,16 \pm 5,15$	$81,03 \pm 6,17$

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;
BIS – биспектральный индекс.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.127, в процессе инфузии пропофола с целью седации у пациентов на протяжении всех пяти суток в 12:00 наблюдения отмечалась постоянная глубина седации согласно показателям BIS-индекса.

Оставались неизменными в динамике и показатели степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови, определяемого при помощи церебрального/соматического оксиметра. Снижение насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга уменьшалось на 8-10% от нормальных величин (норма – $71,52 \pm 6,86\%$, $P > 0,05$) при одних и тех же показателях глубины седации, определяемой по данным BIS-мониторинга.

3.8.1.1. Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови при проведении седативной терапии инфузией пропофола

Определяли концентрацию мелатонина в образцах плазмы крови, взятых у пациентов в 12:00 на протяжении пяти суток проведения постоянной седации путем инфузии постоянных доз пропофола. Полученные результаты сведены в Таблице 3.128.

Таблица 3.128

Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови у пациентов, взятых в 12:00 на протяжении пяти суток седативной терапии пропофолом

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	$38,71 \pm 4,43$	$40,31 \pm 4,55$	$39,21 \pm 4,89$	$43,31 \pm 5,05$	$40,99 \pm 4,68$
P (по отношению к 1-м суткам)	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$

Из результатов Таблицы 3.128 видно, что на протяжении всех пяти суток проведения седативной терапии путем постоянной инфузии пропофола концентрация мелатонина в плазме крови пациентов в 12:00 статистически достоверно не отличалась от первых суток от начала проведения седации.

Заключение к разделу 3.8.1

Инфузия пропофола с целью седации на протяжении пяти суток не изменяла показателей BIS-мониторинга и степени насыщения гемоглобина

кислородом. Не отмечалось статистически достоверных колебаний концентрации мелатонина в плазме крови в дневное время суток.

3.8.2. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток

Регистрация показателей BIS-монитора церебрального оксиметра проводилась у тридцати пациентов, получавших постоянную инфузию пропофола, каждые четыре часа на протяжении 5 суток проведения седативной терапии. За акрофазу принимали показатели, регистрируемые в 12:00. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 3.129.

Таблица 3.129

Динамика показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра у пациентов с постоянной инфузией пропофола в первые пять суток

Показатель и время суток	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS					
12:00	39,31±4,11	40,32±4,24	41,21±4,02	40,76±4,98	39,97±4,76
16:00	38,75±3,86	39,59±4,02	40,61±4,03	39,51±3,96	38,73±3,73
20:00	35,39±3,52	36,28±3,41	39,11±3,48	39,09±3,32	38,21±3,31
24:00	33,01±2,11*	33,31±3,02*	33,35±3,21*	33,02±2,39*	31,97±2,86*
04:00	31,64±3,03*	32,31±2,53*	31,85±3,03	31,53±2,54*	31,58±3,00*
08:00	37,46±3,71	38,00±4,01	38,31±3,69	38,55±3,62	38,91±4,38
ScvO ₂					
12:00	82,98±6,01	82,97±6,13	80,31±7,02	80,16±5,15	81,03±6,17
16:00	82,11±6,65	82,14±6,01	80,01±5,85	80,92±6,21	81,35±6,11
20:00	84,52±6,23	83,58±6,00	81,27±6,00	81,49±6,04	82,52±5,92
24:00	92,32±4,56*	92,59±4,11*	93,09±4,04*	93,21±4,11*	93,42±4,00*
04:00	93,82±4,04*	93,62±3,57*	93,59±3,49	93,47±3,51*	93,51±3,61*
08:00	83,62±5,01	83,51±3,94	83,82±3,99	82,21±3,79	82,85±4,02

*— $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине, зарегистрированной в 12:00;

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Как видно из данных Таблицы 3.129, в ночные и ранние утренние часы (24:00 и 04:00) достоверно снижается показатель BIS-монитора и одновременно возрастает показатель церебрального оксиметра по сравнению с полуднем ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что в ночное время суток происходит дальнейшее углубление степени сознания у пациентов, несмотря на то, что доза инфузируемого пропофола оставалась неизменной.

Величина BIS-индекса снижается на 18-21%. Величина ScvO₂ повышается на 11-13%. Динамика соотношения показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра в ночное и дневное время суток хорошо прослеживается на Рисунке 3.34.

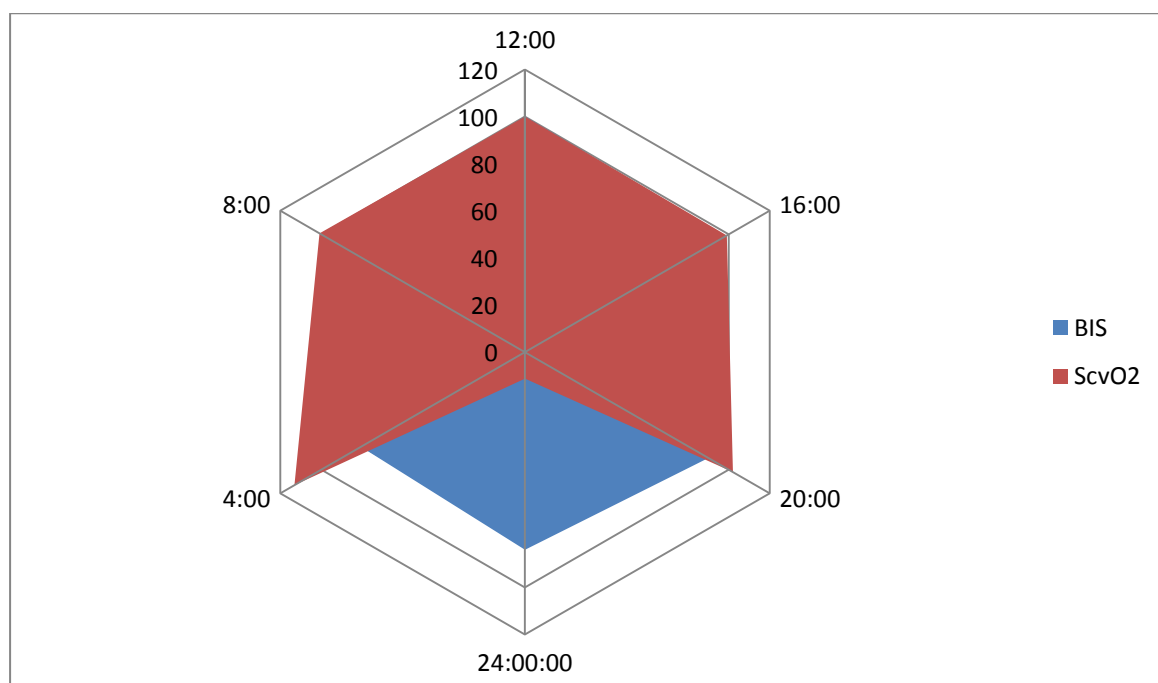


Рисунок 3.34. Косайнор-анализ изменений показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра на протяжении суток

Следует сказать, что динамика изменений обоих показателей в течение суток одинакова на протяжении всех пяти суток наблюдения при постоянной инфузии пропофола.

На Рисунке 3.35 приведена диаграмма косайнор-анализа изменений обоих показателей на протяжении суток.

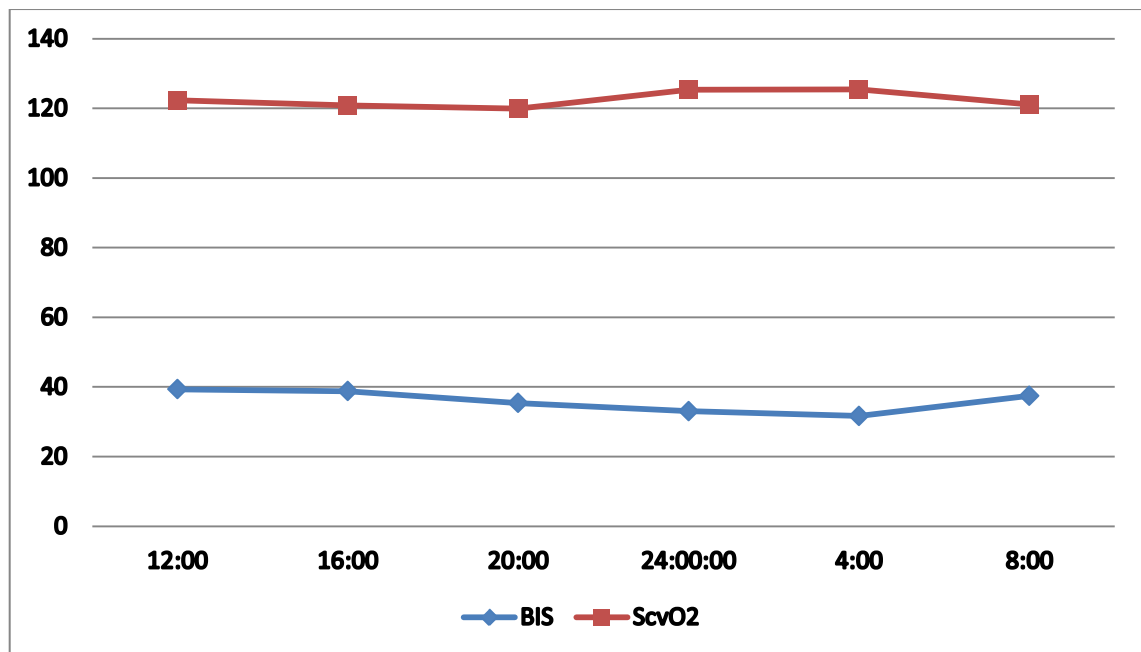


Рисунок 3.35. Изменение показателей BIS-монитора и содержания кислорода в венозной крови в течение первых суток инфузии пропофола

Видно, что минимальная амплитуда показателей BIS-монитора и максимальная амплитуда показателей церебрального оксиметра (ScvO₂) приходятся на ночное время суток.

3.8.2.1. Концентрация мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время суток при проведении седативной терапии путем инфузии пропофола

Концентрацию мелатонина в плазме крови исследовали в образцах, взятых в 12:00 и в 24:00 часов, учитывая данные, приведенные в Таблице 3.124 о неизменности показателей BIS-мониторирования головного мозга в дневное время и снижения этих показателей в ночное время суток. Результаты приведены в Таблице 3.130 в сопоставлении с данными BIS-мониторирования.

Таблица 3.130

Концентрация мелатонина в плазме крови в ночные часы (24:00) и
показатели BIS – мониторинга

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	89,25±10,11	90,42±12,11	87,99±10,01	89,95±9,42	90,65±9,79
Показатель BIS-мониторинга	33,01±2,11	33,31±3,02	33,35±3,21	33,02±2,39	31,97±2,86
Коэффициент корреляции, r	-0,75	-0,78	-0,78	-0,80	-0,79

Данные таблицы 3.130 показывают, что в ночное время суток у пациентов, которые получали седативную терапию в виде постоянной инфузии пропофолом, в ночные часы (24:00) возрастает концентрация мелатонина в плазме крови по сравнению с дневными часами (в пределах 33 – 35 ммоль/л). Одновременно снижался показатель BIS-индекса (в дневное время суток колебался в пределах 30-41). Таким образом, увеличение концентрации мелатонина в ночное время суток вызывало снижение индекса BIS -монитора, что имеет сильную обратную корреляционную зависимость.

Заключение к разделу 3.8.2.

При постоянной инфузии пропофола в ночные часы происходит снижение показателей BIS-монитора и возрастание концентрации мелатонина в плазме крови. Оба показателя имеют обратную корреляционную зависимость, что говорит о том, что спонтанное угнетение сознания, отражаемое в виде снижения показателя BIS-монитора, является следствием гиперсекреции мелатонина гипоталамо-эпифизарной системой. Одновременно имеет место возрастание показателей церебрального оксиметра.

3.8.3. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена

Полученные данные о кислородном балансе (доставка – DO_2I , потребление кислорода тканями – VO_2I), сердечном индексе (СИ) и насыщении гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO_2) у критических пациентов в процессе седации путем проведения инфузии пропофолом в течение пяти суток представлены в Таблице 3.131.

Как видно из результатов Таблицы 3.131, инфузия постоянной дозы пропофола пациентам с целью седации в течение пяти суток наблюдения не изменяет параметров кислородного статуса, а также не оказывает влияния на сократительную способность миокарда.

Таблица 3.131

Показатели кислородного баланса и сократительной способности миокарда
у пациентов с инфузией пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
VO_2I мл/мин/м ²	163,42±13,65	163,87±12,67	164,71±13,0	160,64±12,14	162,43±13,11
DO_2I мл/мин/м ²	514,57±45,78	512,45±51,12	518,43±50,12	511,65±43,16	517,23±43,07
SpO_2 %	94,86±1,05	94,89±1,08	95,11±1,12	95,43±1,05	96,05±1,01
СИ л/м ² /мин	3,11±0,31	3,21±0,37	3,35±0,31	3,41±0,42	3,26±0,37

DO_2I – индекс доставки кислорода к тканям;

VO_2I – индекс потребления кислорода тканями;

СИ –сердечный индекс;

SpO_2 – степень насыщения кислородом артериальной крови.

3.8.4. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена на протяжении суток

С учетом того, что на протяжении всех пяти суток изменения показателей BIS-монитора и насыщения кислородом венозной крови, по данным церебрального/соматического оксиметра, были практически одинаковы, с наличием минимальной и максимальной амплитуды в ночное время, показатели кислородного обмена мы регистрировали в первые, третьи и пятые сутки постоянной инфузии пропофола. Полученные данные приведены в Таблице 3.132.

Таблица 3.132

Кислородный обмен и сердечный индекс
в течение суток у пациентов с постоянной инфузией пропофола

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1	2	3	4
VO ₂ I			
12:00	163,42±13,65	164,71±13,02	162,43±13,11
16:00	161,32±124,71	162,78±14,63	162,32±14,89
20:00	160,41±16,41	162,46±15,91	159,59±14,99
24:00	160,33±15,67	161,71±14,91	159,91±15,05
04:00	160,62±15,91	163,86±15,31	159,98±15,05
08:00	161,42±14,612	161,07±14,62	160,74±5,08
DO ₂ I			
12:00	514,57±45,78	518,43±50,12	517,23±43,07
16:00	511,87±43,97	513,56±56,54	514,37±51,00
20:00	512,92±54,34	512,31±51,01	517,36±49,99
24:00	511,54±51,31	513,65±56,09	514,08±49,05
04:00	508,99±51,05	517,23±54,16	515,07±58,93
08:00	509,67±53,89	516,62±51,00	516,90±54,91
SpO ₂			
12:00	94,86±1,05	95,11±1,12	96,05±1,01
16:00	95,07±1,04	95,31±1,41	96,21±1,05
20:00	95,56±1,01	96,05±1,03	95,51±0,69
24:00	95,08±0,98	94,91±1,01	95,89±1,34
04:00	95,21±1,00	95,51±0,84	95,81±1,06
08:00	95,45±1,21	95,73±1,31	95,92±1,21

Продолжение таблицы 3.132

1	2	3	4
СИ			
12:00	3,11±0,31	3,35±0,31	3,26±0,37
16:00	3,08±0,41	3,33±0,51	3,29±0,34
20:00	3,01±0,31	3,37±0,30	3,22±0,31
24:00	3,06±0,35	3,41±0,30	3,19±0,34
04:00	3,21±0,41	3,08±0,40	3,31±0,35
08:00	3,19±0,35	3,31±0,32	3,37±0,40

DO₂I– индекс доставки кислорода к тканям; VO₂I– индекс потребления кислорода тканями; СИ – сердечный индекс; SpO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

Как видно из данных Таблицы 3.132, в процессе суточного мониторингирования не обнаружено изменений показателей кислородного обмена и сердечного индекса у пациентов с постоянной инфузией пропофола.

3.8.5. Данные лабораторных исследований

В Таблице 3.133 приведены результаты динамического исследования параметров кислотно-основного состояния и содержания лактата в венозной крови у тридцати пациентов на фоне постоянной инфузии пропофола.

Таблица 3.133

Показатели КОС и уровня лактата в крови у пациентов
в процессе постоянной инфузии пропофола

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH	7,35±0,01	7,37±0,01	7,38±0,02	7,38±0,01	7,39±0,02
BE, ммоль/л	-1,02±0,11	-0,96±0,12	-0,54±0,10	0,59±0,07	0,65±0,05
pCO ₂ , мм рт.ст	39,14±0,42	38,98±0,43	36,11±0,45	35,81±0,54	33,76±0,45*
Лактат, ммоль/л	1,15±0,11	1,17±0,13	1,18±0,19	1,21±0,18	1,17±0,19

* P<0,05 по отношению к первым суткам наблюдения.

Из данных Таблицы 3.133 видно, что в течение пяти суток у пациентов не наблюдалось статистически значимых изменений показателей pH и BE венозной крови. На вторые-пятые сутки наблюдения у пациентов в крови регистрировалось достоверное снижение уровня $p\text{CO}_2$, что можно объяснить улучшением перфузионно-вентиляционных отношений в легких под влиянием пропофола и улучшением элиминации углекислого газа легкими за счет угнетения аэробного метаболизма, которое характерно для пропофола [17].

Концентрация лактата в пробах венозной крови в процессе динамического наблюдения не претерпевала значимых изменений, что свидетельствует об отсутствии развития тканевой гипоксии при седации пропофолом пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Для уточнения динамики изменений лабораторных показателей в течение суток образцы крови брались в первые, третьи и пятые сутки в 12:00 и в 24:00, то есть в периоды времени, когда фиксировались наиболее значимые изменения BIS-мониторинга и церебрального оксиметра. Данные приведены в Таблице 3.134.

Таблица 3.134

Показатели КОС и лактата в дневные и ночные часы

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
pH			
12:00	7,35±0,01	7,38±0,02	7,39±0,020
24:00	7,36±0,01	7,37±0,01	7,37±0,02
BE			
12:00	-1,02±0,11	-0,54±0,10	0,65±0,05
24:00	0,87±0,12	-0,56±0,11	0,42±0,08
$p\text{CO}_2$			
12:00	39,14±0,42	39,11±0,45	43,76±0,45
24:00	41,25±0,49	39,87±0,51	42,15±0,51
Лактат			
12:00	1,15±0,11	1,18±0,19	1,17±0,19
24:00	1,14±0,12	1,14±0,17	1,14±0,23

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.134, показатели кислотно-щелочного равновесия и концентрации лактата в пробах венозной крови оставались неизменными в дневные и ночные часы.

Таким образом, несмотря на уменьшение BIS-индекса на 18-21% и снижение насыщения гемоглобина венозной крови на 11-13% в ночное время суток показатели кислородного обмена тканей, уровня КОС и концентрации лактата в венозной крови в ночное время суток остаются неизменными. Это свидетельствует о том, что в ночное время у пациентов не развивается тканевая гипоксия.

3.8.6. Частота развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов, получавших седацию путем постоянной инфузии пропофола

В группе пациентов, получавших с целью седации инфузию пропофола, регистрировалось меньше случаев развития биотравмы легких на четвертые и пятые сутки наблюдения по сравнению с группой пациентов, получавших тиопентал натрия (Таблица 3.135).

Таблица 3.135

Частота развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов, получавших седативную терапию тиопенталом натрием и пропофолом

Группы пациентов	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Тиопентал натрия	0	0	0	13,0 %	37,9 %
Пропофол	0	0	0	6,0%	18,6 %

На четвертые сутки проведения седативной терапии частота развития респираторного дистресс-синдрома в группе с инфузией пропофола была в 2,2 раза меньше, а на пятые сутки в 2 раза меньше, чем в аналогичные сроки у пациентов, получавших седативную терапию тиопенталом натрия (Таблица 3.135).

Различие в частоте возникновения ОРДС между двумя группами статистически достоверно, что приведено в расчетах по четырехпольной таблице частот (Таблица 3.136).

Таблица 3.136

Частота возникновения респираторного дистресс-синдрома в сравниваемых группах

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	37,90%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	18,60%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	7,91
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	7,71
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	65,50 34,50
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	54,11 23,89
Относительный риск, ОР	1,28
Атрибьютивный риск, АР	11,00
Стандартная ошибка АР	1,75
Пределы 95% для АР	14,43 7,57
Р	>0,05

Сводные данные по динамике клинико-лабораторных показателей пациентов в режиме постоянной инфузии пропофола даны в Таблице 3.137.

Заключение к подразделам 3.8.3. – 3.8.6.

Под влиянием постоянной инфузии пропофола пациентам в критическом состоянии с целью седации не происходит значимых изменений кислородного обмена тканей. Снижается частота развития респираторного дистресс-синдрома.

Таблица 3.137

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии пропофола

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Пропофол (2004,3±18,8)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	39,3±4,1	40,3±4,2	41,2±4,0	40,8±4,9	39,9±4,8
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	82,9±6,0	82,9±6,1	80,3±7,0	80,2±5,2	81,0±6,2
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	38,71±4,43	40,31±4,55	39,21±4,89	43,31±5,05	40,99±4,68
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,11±0,31	3,21±0,37	3,35±0,31	3,41±0,42	3,26±0,37
Динамика аSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	94,86±1,05	94,89±1,08	95,11±1,12	95,43±1,05	96,05±1,01
Динамика рСО ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,14±0,42	38,98±0,43	36,11±0,45	35,81±0,54	33,76±0,45*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,15±0,11	1,17±0,13	1,18±0,19	1,21±0,18	1,17±0,19
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33,4±2,2%)	30,34±2,11	31,08±2,07	31,09±1,52	30,24±1,6	30,89±1,52
Динамика ERTO ₂ , в % (N=29,8±2,4%)	26,25±1,63	27,73±1,51	25,25±1,2	26,34±1,13	25,89±1,08
Динамика VO ₂ I, в мл/мин/м ² (N=176,8±11,6)	163,42±13,65	163,87±12,67	164,71±13,06	160,64±12,14	162,43±13,1
Динамика DO ₂ I, в мл/мин/м ² (N=532,5±34,3)	514,57±45,78	512,45±51,12	518,43±50,12	511,65±43,16	517,23±43,07
ИВЛ-часы	202,03±23,5	200,02±27,1	209,21±23,5	200,02±19,0	198,76±16,9
ОРДС/ВАП (3,0±0,5/25,0±3,0)	0	0	3,0±0,5	7,1±2,0	17,9±2,0
Летальность 10,9±1,1% (абс.кол-во)	2	1	1	0	0
Койко-дни					9,8±1,0

3.8.7. Коррекция доз инфузируемого пропофола

Исходя из данных, приведенных выше, о спонтанном снижении BIS-индекса в ночные часы, нами была предпринята попытка подбора дозы пропофола, которая бы не вызывала снижения показателей BIS-монитора в ночное время суток.

В данный этап исследований был включен двадцать один пациент. В первые сутки в 24:00 уменьшение показателя BIS-монитора составило 16%, в 04:00 – 19,5% от уровня, определяемого в 12:00. Доза инфузируемого пропофола при этом составляла 2004,3 мкг/кг/ч. На первом этапе доза инфузируемого пропофола была уменьшена с 24:00 до 04:00 на 10%, то есть составила 1800 мкг/кг/ч. Далее в исследование включены 18 пациентов. Полученные при этом результаты показали, что показатель BIS-монитора возрос, но все же оставался ниже, чем аналогичный показатель, регистрируемый в 12:00 (Таблица 3.138).

Таблица 3.138

Показатель BIS-монитора в дневное и ночное время при уменьшении доз инфузируемого пропофола

Доза пропофола	12:00	24:00	04:00
1800 мкг/кг/ч	39,31±4,11	33,01±2,11*	31,64±3,03*
1600 мкг/кг/ч	39,61±3,01	34,41±2,17*	33,45±2,09*

* $P < 0,05$ по отношению к величине, зафиксированной в 12:00.

У 17 пациентов доза пропофола была уменьшена с 23:00 до 04:00 на 20% и составила 1600 мкг/кг/ч. Данные, приведенные в таблице 3.138, показывают, что снижение дозы на 20% в ночное время позволяет достичь значений BIS-монитора, фиксируемых в 12:00, то есть при этом не имело место спонтанное снижение уровня сознания.

Таким образом, были подобраны дозы инфузируемого пропофола, позволяющие удерживать показатели BIS-монитора в ночные и ранние утренние часы на уровне дневных часов. Оказалось, что уменьшение дозы было обратно пропорционально показателю BIS-монитора, то есть составляло 20%: снижение

показателя BIS-монитора на 19,5% и уменьшение дозы инфузируемого пропофола на 20%.

3.8.8. Сравнительные величины частоты развития респираторного дистресс- синдрома у пациентов с постоянной и регулируемой дозой пропофола и сроки их лечения в ОРИТ

Частота развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов двух сравниваемых групп приведены в таблице 3.139. Респираторный дистресс-синдром мы выставляли на основании снижения индекса оксигенации ниже 250, результатов рентгенологического исследования и данных компьютерной томографии.

Таблица 3.139

Частота развития респираторного дистресс-синдрома

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Частота развития ОРДС в % в группе с постоянной инфузией пропофола	-	-	-	7,1	17,9
Частота развития ОРДС в % в группе с регулируемой инфузией пропофола	-	-	-	5,8	14,1
Снижение эпизодов развития ОРДС в %	-	-	-	-18,0	-22,0

Как видно из данных таблицы 3.139, частота развития биотравмы легких в группе пациентов, у которых регулировалась доза инфузируемого пропофола, имела тенденцию к уменьшению.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы пропофола и времени суток в регулируемом режиме представлена в Таблице 3.140.

Сроки лечения пациентов в ОРИТ в сравниваемых группах имело тенденцию к снижению ($P>0,05$):

- с постоянной инфузией пропофола – $9,8\pm1,0$ койко-день;
- с уменьшаемой дозой инфузируемого пропофола – $8,1\pm1,0$ койко-день ($P>0,05$).

Сроки пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации уменьшились на 17%.

Заключение к подразделу 3.8

Постоянная инфузия пропофола у пациентов с целью седации не вызывает спонтанного углубления уровня сознания по данным BIS-мониторирования, как это регистрировалось при инфузии тиопентал натрия и мидазолама.

В ночное время суток при постоянной инфузии пропофола отмечалось спонтанное углубления уровня сознания по сравнению с дневным временем суток, обусловленное гиперсекрецией мелатонина эпифизарной системой. Но, при этом не развивалась гипоксия головного мозга, не отмечалась тканевая гипоксия, как это наблюдалось при инфузии тиопентал натрия и мидазолама. Следует отметить, что частота развития биотравмы легких была ниже при использовании пропофола в качестве компонента длительной седативной терапии, что можно объяснить отсутствием развития тканевой гипоксии.

Коррекция доз инфузируемого пропофола согласно данным BIS-монитора снизила частоту случаев респираторного дистресс-синдрома в различные дни на величины от 18 до 22%, а также позволила сократить сроки лечения пациентов в ОРИТ в среднем на 17%.

Таким образом, длительная инфузия пропофола в качестве компонента седативной терапии представляется наиболее целесообразной по сравнению с тиопентал натрием и мидозоломом.

Таблица 3.140

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы пропофола и времени суток в регулируемом режиме

Препарат/доза	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00
1	2	3	4	5	6	7
Пропофол	1600,9±16,3	1516,3±18,2	1527,2±10,0	1466,1±13,0	1439,3±9,3	1257,2±10,5
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	39,3±4,1	33,1±2,1	40,3±3,2	33,2±2,2	41,1 ±4,2	34,1±2,2
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	82,9±6,0	84,5±6,2	82,6±7,1	84,5±6,2	81,6±5,0	84,5±7,2
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 в 12.00; 110,4±4,4 в 24.00)	38,71±4,43	89,25±10,11	39,21±4,89	87,99±10,01	40,99±4,68	90,65±9,79
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,11±0,31	3,06±0,35	3,35±0,31	3,28±0,36	3,26±0,37	3,11±0,24
Динамика aSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	94,86±1,05	95,08±0,98	95,11±1,12	96,41 ±0,34	96,05±1,01	94,99±1,21
Динамика pCO ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,14±0,42	41,25±0,49	39,11±0,45	41,52±0,11	43,76±0,45	43,01 ±0,48
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,15±0,11	1,14±0,12	1,18±0,19	1,15±0,11	1,17±0,19	1,15±0,43

Продолжение таблицы 3.140

1		2	3	4	5	6	7
Динамика $ERBO_2$, в % (N=33,4±2,2%)		30,34±2,11	30,81±1,11	31,09±1,52	30,96 ±1,61	30,89±1,52	31,21±2,11
Динамика $ERTO_2$, в % (N=29,8±2,4%)		26,25±2,63	27,34±1,13	25,25±1,2	24,96 ±1,21	25,89±1,08	26,73±1,62
Динамика VO_2I , в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)		163,42±13,65	160,33±15,67	164,71±13,02	162,36±12,1 1	162,43±13,11	160,43±13,61
Динамика DO_2I , в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)		514,57±45,78	511,54±51,31	518,43±50,12	516,43±52,13	517,23±43,07	517,64±52,01
ИВЛ-часы		200,05±20,0	200,11±15,9	187,54±15,9	183,43±17,8	178,13±16,9	
ОРДС	ВАП	0	0	2,1±0,3	5,8±0,8	14,1±1,1	
2,1±0,3	29,9±3,0						
Летальность 10,0±0,8% (абс.кол-во)		2	1	0	0	0	
Койко-дни							8,1±1,1

3.9. Инфузия дексмететомидина

3.9.1. Влияние дексмететомидина на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии

Показано, что уровню 5 по шкале седации Ramsay соответствует доза дексмететомидина $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч. Данная доза использована нами для седации у двенадцати пациентов. Добивались данной первоначальной дозой 5-го уровня седации в связи с тем, что все пациенты находились на ИВЛ и поэтому им рекомендуется 5-ый уровень седации [105]. Фиксация данных проводилась в полдень – в 12:00.

Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-анализа представлены в Таблице 3.141.

Таблица 3.141

Динамика BIS-мониторинга и показателей церебральной оксиметрии под влиянием дексмететомидина в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$35,43 \pm 3,44^*$	$33,07 \pm 3,00^*$	$31,11 \pm 2,13^{**}$
ScvO ₂ %	$81,06 \pm 5,98$	$82,08 \pm 6,11$	$93,45 \pm 6,08$	$95,57 \pm 6,12^*$	$96,21 \pm 4,12^*$

ScvO₂ – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс

* $P < 0,05$ по отношению к первым суткам; $P < 0,001$ по отношению к первым суткам соответствующей величины.

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.141, получены неоднозначные результаты. Несмотря на постоянную дозу инфузируемого дексмететомидина, на третьи сутки глубина седации, оцениваемая по BIS-мониторингу, в 12:00 начинала статистически достоверно ($P < 0,05$) снижаться. На

четвертые и пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились в еще большей степени ($P<0,01$).

Содержание кислорода в венозном русле головного мозга, по данным церебральной оксиметрии, наоборот, прогрессивно возрастало параллельно уменьшению показателей BIS-монитора, что говорило о том, что головной мозг практически не потреблял кислород из притекающей артериальной крови.

Данный раздел исследования мы вынуждены были прекратить, ограничившись исследованием только двенадцати пациентов, так как, начиная со вторых суток, отмечалось значительное снижение показателей артериального давления и ЧСС (Таблица 3.142). У пациентов при этом отсутствовала гиповолемия и значительное снижение артериального давления у трех пациентов (АД сист. ниже 90 мм рт.ст.) приходилось корректировать инфузией дофамина.

Таблица 3.142

Показатели гемодинамики при инфузии дексмететомидина в дозе $1,10\pm 0,20$

мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
АД сист. мм рт.ст.	126,0 $\pm$ 6,3	111,3 $\pm$ 4,7*	96,7 $\pm$ 4,1**	82,3 $\pm$ 3,2**	76,4 $\pm$ 4,3**
АД диаст мм рт.ст.	81,7 $\pm$ 3,7	80,0 $\pm$ 3,1	62,9 $\pm$ 3,5**	60,1 $\pm$ 2,7**	57,9 $\pm$ 2,5**
АД ср мм рт.ст.	90,3 $\pm$ 4,5	78,9 $\pm$ 4,0*	70,1 $\pm$ 3,1**	63,1 $\pm$ 2,3**	60,0 $\pm$ 2,8**
ЧСС уд/ мин	96,3 $\pm$ 3,1	88,1 $\pm$ 3,3	82,1 $\pm$ 3,0*	66,1 $\pm$ 2,3**	60,1 $\pm$ 3,0**

* $P<0,05$; ** $P<0,001$ по отношению к соответствующей величине, определяемой в первые сутки.

Фиксация параметров центральной гемодинамики в 12:00 показала, что падение артериального давления является следствием снижения сердечного индекса в результате развития брадикардии. При этом общее периферическое сосудистое сопротивление даже несколько нарастало, хотя статистически и недостоверно (Таблица 3.143).

Таблица 3.143

Показатели центральной гемодинамики у пациентов
при инфузии дексмететомидина в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
СИ	$3,25 \pm 0,38$	$3,00 \pm 0,24$	$2,55 \pm 0,21^*$	$2,32 \pm 0,11^*$	$2,30 \pm 0,12^*$
ОПСС	$1398,6 \pm 125,6$	$1421,6 \pm 128,5$	$1476,7 \pm 142,4$	$1499,7 \pm 138,6$	$1503,4 \pm 134,6$

СИ – сердечный индекс;

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

Таким образом, для достижения оптимальной глубины седации по шкале Ramsay (5-й уровень), требуются дозы дексмететомидина, которые угнетают гемодинамику. Отмечалось снижение артериального давления и брадикардия.

В связи с этим обстоятельством дексмететомидин применяли пациентам, которым требовался меньший уровень седации (3-й уровень по шкале Ramsay). При этом, седация в течение пяти суток обеспечивалась двенадцати пациентам путем инфузии дексмететомидина в дозе $0,80 \pm 0,10$ мкг/кг/ч. Полученные показатели BIS-мониторирования и церебральной оксиметрии приведены в Таблице 3.144.

Таблица 3.144

Показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии у пациентов под влиянием инфузии дексмететомидина в дозе $0,80 \pm 0,20$ мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$71,10 \pm 5,90$	$70,23 \pm 6,90$	$70,45 \pm 5,90$	$70,51 \pm 7,10$	$71,07 \pm 7,80$
ScvO ₂	$80,11 \pm 8,50$	$81,71 \pm 8,50$	$81,73 \pm 8,11$	$81,65 \pm 7,55$	$81,00 \pm 7,92$

ScvO₂ – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.144, постоянная инфузия дексмететомидина в дозе $0,80 \pm 0,20$ мкг/кг/ч, обеспечивающая седативный эффект на уровне 3 по шкале седации Ramsay, не изменяет данные BIS-мониторирования

на протяжении пяти суток. Показатель насыщения гемоглобина венозной крови кислородом по данным церебральной оксиметрии также остался неизменным.

3.9.1.1. Концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с инфузией различных доз дексмететомидина

Исследовали концентрацию мелатонина в образцах плазмы крови, взятых в 12:00 у пациентов, которым проводилась постоянная инфузия дексмететомидина в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч и в дозе $0,80 \pm 0,20$ мкг/кг/ч. Данные BIS-мониторирования и концентрации мелатонина на 12:00 сведены в Таблице 3.145.

Таблица 3.145

Концентрация мелатонина в плазме крови и BIS-мониторирования при инфузии различных доз дексмететомидина на протяжении 5 суток

Показатели	Дозы дексмететомидина мкг/кг/ч	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Мелатонин	$1,10 \pm 0,20$	$28,85 \pm 3,14$	$28,81 \pm 3,01$	$45,11 \pm 4,59^*$	$49,11 \pm 5,61^*$	$52,25 \pm 5,13^{**}$
BIS		$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$35,43 \pm 3,44^*$	$33,07 \pm 3,00^*$	$31,11 \pm 2,13^{**}$
Мелатонин	$0,80 \pm 0,20$	$29,56 \pm 3,43$	$30,10 \pm 4,12$	$30,25 \pm 4,00$	$29,61 \pm 3,21$	$30,05 \pm 4,13$
BIS		$71,10 \pm 5,90$	$70,23 \pm 6,90$	$70,45 \pm 5,90$	$70,45 \pm 5,90$	$71,07 \pm 7,80$

* $P < 0,05$ по отношению к первым суткам; $P < 0,001$ по отношению к первым суткам соответствующей величины.

Данные Таблицы 3.145 показывают, что при инфузии дексмететомидина в дозе $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч на 3, 4 и 5-е сутки значительно возрастает концентрация мелатонина в плазме крови при одновременном снижении показателя BIS-мониторирования головного мозга. Следовательно, спонтанное угнетение сознания при постоянной инфузии дексмететомидина являлось следствием

гиперсекреции мелатонина, который потенцировал действие гипнотика. При уменьшении дозы дексмететомидина до $0,80 \pm 0,20$ мкг/кг/ч концентрация мелатонина в плазме крови на протяжении пяти суток проведения седативной терапии незначительно колебалась в узких пределах. Также и показатель BIS-мониторинга практически не менялся на протяжении всех пяти суток наблюдения, то есть седация проходила на уровне 3 по шкале Ramsay. При этом не отмечалось и развития гипоксии головного мозга и тканей.

Заключение к разделу 3.9.1

Данные показывают, что применение дексмететомидина в относительно больших дозах ($1,10 \pm 0,10$ мкг/кг/ч) с целью седации нецелесообразно, так как за счет центрального симпатолитического эффекта происходит угнетение гемодинамических показателей. Использование дексмететомидина с целью длительной седации возможно только у тех пациентов, которые нуждаются в седации на уровне 3-ем по шкале Ramsay, то есть с сохранением речевого контакта с пациентом.

3.9.2. Суточное мониторирование BIS-индекса и церебральной оксиметрии в процессе инфузии дексмететомидина

Суточное мониторирование проводили при инфузии дексмететомидина в дозе 0,80 мкг/кг/мин, которая обеспечивала седацию на уровне 3 по шкале седации Ramsay.

В первые сутки проведения седативной терапии в процессе анализа биологических ритмов было выявлено, что в вечерние (18:00), ночные (24:00) и ранние утренние (6:00) часы показатели BIS-индекса (амплитуда) уменьшались от 0,2 до 9,73% по отношению к акрофазе ритма (12:00), что отражено в Таблице 3.146 и на Рисунке 3.39.

Таблица 3.146

Показатели суточного мониторинга показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии в первые сутки инфузии дексмететомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	71,10±5,90	67,06±2,16	63,81±2,31	68,70±3,06
Амплитуда (%)	100	-5,90±0,35	-5,73±0,97	-3,20±0,30
ScvO ₂	80,11±6,98	85,13±4,76	86,66±3,98	84,08±5,13
Амплитуда (%)	100	5,03±0,32	6,92±0,52	3,71±0,25

ScvO₂ – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS–индекс.

Показатели церебральной оксиметрии (ScvO₂), наоборот, возрастали по отношению к акрофазе на 5,0% в 18:00 и 24:00 часа и на 6,3% в 6:00 утра, то есть имело место наличие ночной амплитуды структуры биологических ритмов (Рисунок 3.36).

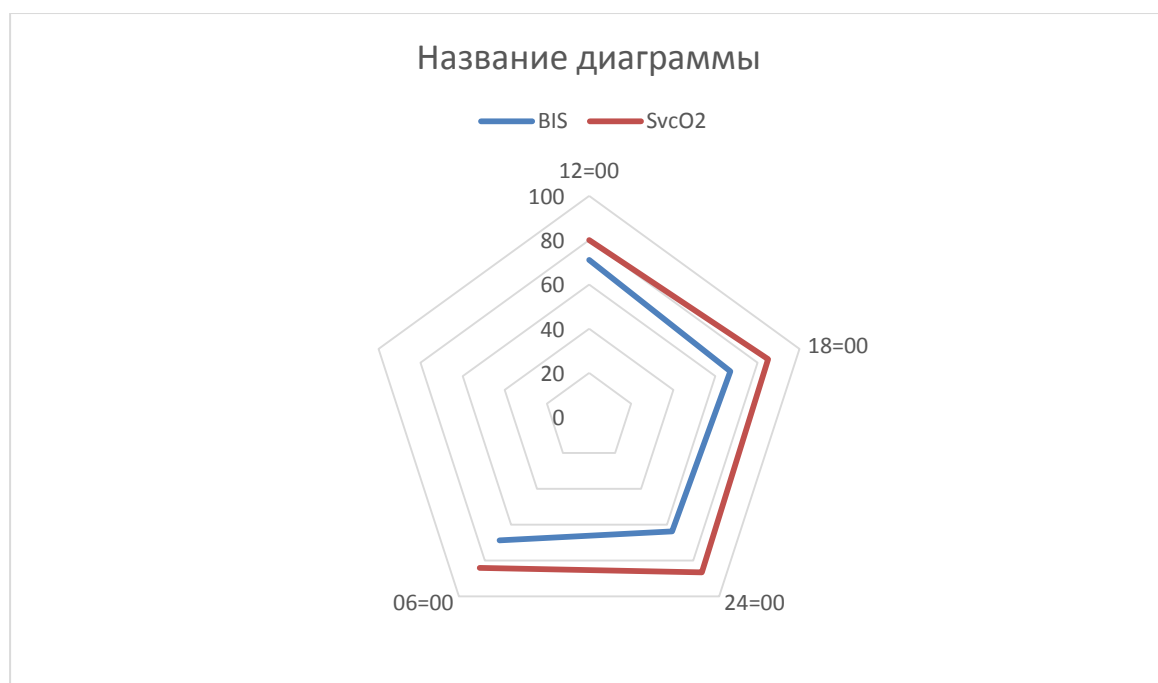


Рисунок 3.36. Косайнор-анализ биологических ритмов значений BIS-индекса и ScvO₂ в процессе инфузии дексмететомидина в первые сутки.

Изменения всех показателей, представленных в Таблице 3.146, относительно акрофазы (12:00) были статистически недостоверными и колебались от 3,20 до – 5,90 %.

Как видно из Рисунка 3.39, структура биологических ритмов значений BIS-индекса характеризовалась наличием превалирования отрицательной ночной амплитуды, а показатели церебральной оксиметрии, наоборот, характеризовались превалированием положительной ночной амплитуды.

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки проведения седативной терапии инфузией дексмететомидина представлены в Таблице 3.147.

Таблица 3.147

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки инфузии дексмететомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	70,23±6,90	67,43±6,07	64,22±6,01	64,98±5,61
Амплитуда(%)	100	-4,24±0,31	-8,84±0,37	-7,75±0,18
ScvO ₂	81,71±8,50	84,14±5,76	89,96±6,11	83,71±6,01
Амплитуда(%)	100	2,68±0,11	9,57±0,39	2,39±0,14

ScvO₂ – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс

Из данных, представленных в Таблице 3.147, видно, что структура биологических ритмов BIS-индекса характеризовалась углублением уровня сознания в вечерние и, особенно, в ночные часы. Наоборот, структура показателей церебральной оксиметрии характеризовалась повышением в ночные часы, что говорило о некотором снижении экстракции кислорода тканями в ночное время. Все приведенные в Таблице 3.147 показатели изменялись статистически недостоверны относительно соответствующего показателя, определяемого в 12:00 (акрофаза).

В Таблице 3.148 приведена суточная динамика показателей BIS-монитора и содержания кислорода в венозной крови, определяемая методом церебрально/соматической оксиметрии на пятые сутки инфузии дексмететомидина.

Таблица 3.148

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии дексмететомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS-индекс	71,07±7,80	66,20±2,07	64,18±1,01	67,01±2,01
Амплитуда (%)	100	-6,53±0,81	-9,11±1,13	-5,41±0,26
ScvO ₂	81,00±7,92	84,35±7,41	84,36±4,89	81,14±4,31
Амплитуда (%)	100	4,08±0,10	4,11±0,26	0,86±0,14

ScvO₂ – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Из Таблицы 3.148 видно, что исследуемые показатели изменялись в течение суток относительно акрофазы (12:00), но эти изменения не носили статистически значимого характера.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии дексмететомидина представлена в сводной Таблице 3.149.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы дексмететомидина и времени суток в регулируемом режиме представлена в сводной Таблице 3.150.

Заключение к подразделу 3.9

Суммируя данные, полученные в процессе инфузии дексмететомидина можно сделать следующие выводы:

- Дексмететомидин нежелательно использовать в дозах, при которых достигается уровень 5 по шкале седации Ramsay, так как при этом происходит угнетение гемодинамики – падение артериального давления за счет уменьшения сердечного индекса, обусловленное развитием брадикардии;
- При использовании дексмететомидина в дозах, обеспечивающих 3 уровень по шкале седации Ramsay, не происходит значимых изменений показателей

BIS-индекса и церебральной оксиметрии как на протяжении пяти суток, так и в течение суток – в дневные и ночные часы.

Таблица 3.149

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии дексмететомидина

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Дексмететомидин (1,1±0,2)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	44,1±3,3	43,3±3,2	35,3±3,4	33,1±3,0	31,1±2,1
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52±6,86 %)	81,1±5,9	82,1±6,1	93,5±6,1	95,6±6,1	96,2±4,1
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	28,85±3,14	28,81±3,01	45,11±4,59	49,11±5,61	52,25±5,13
Динамика СИ л/мин/м2 (N=3,7±0,4)	3,25±0,38	3,00±0,24	2,55±0,21	2,32±0,11	2,30±0,12
Динамика aSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	95,31±1,05	94,61±1,05	95,76±1,06	93,92±1,05	94,21±1,06
Динамика pCO ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,14±0,42	39,96 ±0,53	37,24±0,37	35,19±0,48	35,64±0,57
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,16±0,11	1,17±0,12	1,16±0,11	1,23 ±0,10	1,16±0,13
Динамика ERBO ₂ , в % (N=33.4±2,2%)	30,32±2,11	31,21±2,08	30,24 ±1,01	31,53 ±1,42	30,24 ±1,51
Динамика ERTO ₂ , в % (N=29,8±2,4%)	26,25±1,63	25,42 ±1,65	26,74 ±1,91	27,28±1,42	25,29±1,33
Динамика VO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)	163,42±13,65	163,63 ±13,25	161,44±11,45	162,42±10,61	161,42±12,21
Динамика DO ₂ I, в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)	514,57±45,78	512,71±35,83	514,57±15,29	517,57±81,32	511,36±45,73
ИВЛ-часы	176,89±11,9	176,66±12,3	156,67±17,6	140,70±8,8	134,56±8,3
ОРДС/ВАП (4,3±0,5/8,0±0,4)	0	0	4,2±0,3	3±0,4	5±0,5
Летальность 10,3±0,6% (абс.кол-во)	1	1	0	0	0
Койко-дни					8,9±0,8

Таблица 3.150

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в зависимости от дозы дексмететомидина и времени суток в регулируемом режиме

Препарат/доза	1 сутки		3 сутки		5 сутки	
	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00
1	2	3	4	5	6	7
Дексмететомидин	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	71,1±5,9	0,2±6,01	70,5±5,8	70,8±5,8	71,1±7,8	70,2±7,1
Динамика ScvO ₂ , % (N 71,52± 6,86 %)	80,1±8,5	83,7±5,9	81,7±8,3	82,2±6,1	83,4±4,9	81,0±7,9
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 в 12.00; 110,4±4,4 в 24.00)	31,08±4,11	30,29±3,16	32,07±4,11	30,49±4,16	30,67±4,11	32,49±4,26
Динамика СИ л/мин/м ² (N=3,7±0,4)	3,25±0,38	3,07 ±0,29	3,25±0,38	3,07 ±0,29	3,25±0,38	3,07 ±0,29
Динамика аSpO ₂ , % (N=98,3±1,3%)	95,6±1,1	94,9±1,6	95,6±1,1	94,9±1,6	95,6±1,1	94,9±1,6
Динамика рСО ₂ , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,18±2,15	41,06±2,14	39,18±2,15	41,06±2,14	39,18±2,15	41,06±2,14
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,11 ±0,13	1,09±0,11	1,11 ±0,13	1,09±0,11	1,11 ±0,13	1,09±0,11

1		2	3	4	5	6	7
Динамика $ERBO_2$, в % (N=33,4±2,2%)		31,7±2,2	29,8±2,1	31,7±2,2	29,8±2,1	31,7±2,2	29,8±2,1
Динамика $ERTO_2$, в % (N=29,8±2,4%)		26,6±2,7	24,6±1,8	26,6±2,7	24,6±1,8	26,6±2,7	24,6±1,8
Динамика VO_2I , в мл/мин/м2 (N=176,8±11,6)		172,6±11,6	171,3±11,1	172,6±11,6	171,3±11,1	172,6±11,6	171,3±11,1
Динамика DO_2I , в мл/мин/м2 (N=532,5±34,3)		524,1±41,3	534,1±40,3	524,1±41,3	534,1±40,3	524,1±41,3	534,1±40,3
ИВЛ-часы		134,56±12,1	130,05±13,2	123,23±12,1	118,92±6,8	113,43±7,9	
ОРДС	ВАП	0	0	2,0±0,2	3,0±0,3	3,0±0,3	
2,0±0,2	6,0±0,4						
Летальность 9,2±0,6% (абс.кол-во)		1	1	0	0	0	
Койко-дни							7,2±0,7

3.10. Взаимосвязь между нутритивной поддержкой и глубиной седации пациентов с повреждением органов брюшной полости

В настоящее время общепринято, что нутритивная поддержка у критических пациентов входит в комплекс интенсивной терапии. Нутритивная поддержка разделяется на энтеральное, парентеральное и смешанное питание [117; 118;]. В последние годы появились работы, в которых показано, что нутритивная поддержка пациентов, находящихся в критическом состоянии, должна иметь хронофизиологическую направленность, а именно – осуществляться в дневное время суток [138]. Может ли соблюдение хронофизиологических аспектов нутритивной поддержки влиять на динамику седативной терапии? Ответа на данный вопрос в литературе мы не обнаружили, в связи с чем провели исследование в данном направлении. Провели фрагментарное исследование у пациентов 2-й группы, у которых имело место повреждение органов брюшной полости. Брали в исследование только тех пациентов, у которых седативная терапия проводилась путем постоянной инфузии пропофола. Парентеральное питание начинали со вторых-третьих суток, когда купировались клинические и лабораторные признаки шока.

Всех пациентов разделили методом случайных чисел на следующие подгруппы:

А – парентеральное питание путем постоянной внутривенной инфузии проводили по методике «три в одном» (Кабивен центральный) в круглосуточном режиме (14 пациентов);

Б – парентеральное питание путем постоянной внутривенной инфузии проводили по методике «три в одном» (Кабивен центральный) с 8:00 до 22:00 (16 пациентов);

В – при проведении парентерального питания по методике «три в одном» (Кабивен центральный) начиная с третьих суток в утренние (8:00 до 10:00) часы внутривенно вводили серотонин адипинат (ДИНАТОН) в дозе 10 мг в разведении на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Скорость введения препарата составила 20 капель в минуту [136].

Оценку эффективности применения серотонина адипината производили с помощью клинических симптомов (появление или усиление перистальтических шумов при аускультации брюшной полости, отхождения газов, появление первого стула) или ультразвукового исследования брюшной полости.

О появлении «неврологического окна» при введении серотонина адипината судили по клиническим признакам: открывание глаз, попытка ответов на вопросы, «закусывания» интубационной трубки, а также повышения показателей индекса BIS -мониторинга.

3.10.1. Круглосуточное введение парентерального питания «три в одном» (раствор Кабивена центральный)

При постоянной инфузии парентерального питания «три в одном» (Кабивен центральный) определяли концентрацию мелатонина в образцах плазмы крови, взятой в 12:00 и в 24:00 часа. Одновременно регистрировали показатели BIS -монитора. Исследования проводили на протяжении пяти суток. Полученные результаты приведены в Таблице 3.151.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3.151, на протяжении вторых-пятых суток проведения седативной терапии путем инфузии постоянными дозами пропофола и проведения парентерального питания в дневное время суток содержание мелатонина в образцах плазмы крови, взятых у пациентов в 12:00 практически неизменны. Также в дневное время на протяжении всех наблюдаемых суток седативной терапии, величины показателя BIS-монитора также колеблются в незначительных пределах.

Таблица 3.151

Содержание мелатонина в крови и показатели BIS -монитора в дневное и ночное время суток у пациентов с постоянной инфузией парентерального питания «три в одном»

Показатели	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Содержание мелатонина				
12:00	38,21 $\pm$ 1,71	41,41 $\pm$ 1,71	41,01 $\pm$ 1,61	40,63 $\pm$ 2,01
24:00	88,23 $\pm$ 4,02**	87,65 $\pm$ 3,51**	88,63 $\pm$ 3,02**	89,34 $\pm$ 3,05**
Показатель BIS-монитора				
12:00	40,45 $\pm$ 1,04	39,98 $\pm$ 1,04	40,14 $\pm$ 1,11	40,96 $\pm$ 1,09
24:00	32,43 $\pm$ 1,45*	33,35 $\pm$ 2,06*	31,99 $\pm$ 2,05*	32,56 $\pm$ 2,05*

* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$ по отношению к аналогичной величине в дневное время суток (12:00)

В ночное время суток (24:00) концентрация мелатонина в плазме крови возрастает статистически достоверно (примерно на 250-270%) и колеблется в этих пределах на протяжении всех суток наблюдения. В ночное время суток (24:00) показатели BIS-монитора статистически достоверно уменьшаются по сравнению с дневным временем суток и колеблются в незначительных пределах на протяжении всех суток наблюдения при проведении седативной терапии и использовании парентерального питания в круглосуточном режиме.

Начало функционирования кишечника у пациентов приведено в Таблице 3.152.

Таблица 3.152

Клинические и функциональные признаки функционирования кишечника

Сутки	2	3	4	5
% от общего количества пациентов	10	26	48	77

К пятым суткам клинические и функциональные признаки восстановления функции кишечника регистрировались у 77% пострадавших.

3.10.2. Использование дневного и суточного режима парентерального питания «три в одном»

Изучали те же показатели, которые приведены в разделе 3.10.1, но у пациентов со вторых – третьих суток использовали режим парентерального питания смесями «три в одном» (Кабивен центральный) в дневном режиме – с 08:00 до 20:00.

Полученные результаты сведены в таблице 3.153, в которой также представлены результаты восстановления функции кишечника у пациентов, определяемые по клиническим и функциональным данным.

Данные, приведенные в таблице 3.153, показывают, что в ночные часы (24:00) содержание мелатонина в плазме крови статистически ниже, чем в дневные часы (12:00), но все же несколько выше, чем в группе пациентов, у которых парентеральное питание проводилось в круглосуточном режиме (см. Таблицу 3.151).

В данной группе пациентов на 4-е и 5-е сутки показатель BIS -индекса статистически недостоверно отличался от показателей, определяемых в дневное время суток, что совпадало с повышением концентрации мелатонина в плазме крови.

На 4-е и 5-е сутки наблюдения % пациентов, у которых восстановилась функция кишечника, был выше, чем у пациентов, у которых парентеральное питание проводилось в режиме круглосуточной внутривенной инфузии.

Таблица 3.153

Концентрация мелатонина, показатели BIS-монитора, восстановление функциональной активности кишечника у пациентов при дневном режиме проведения парентерального питания

Показатели	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Содержание мелатонина				
12:00	39,21 $\pm$ 1,76	42,41 $\pm$ 1,91	42,01 $\pm$ 1,69	41,83 $\pm$ 2,21
24:00	78,26 $\pm$ 4,32**	77,60 $\pm$ 3,01**	76,63 $\pm$ 4,22**	79,84 $\pm$ 4,15**
Показатель BIS-монитора				
12:00	41,05 $\pm$ 1,14	39,98 $\pm$ 1,44	41,24 $\pm$ 1,31	41,97 $\pm$ 1,19
24:00	34,5 $\pm$ 1,65*	35,85 $\pm$ 2,16*	37,69 $\pm$ 2,15	36,86 $\pm$ 2,25
% пациентов, у которых восстановилась функция кишечника	9	28	57	84

* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$ по отношению к аналогичной величине в дневное время суток (12:00)

3.10.3. Использование серотонина адипината

В данной группе пациентов использовали введение в утренние часы серотонина адипината. Результаты по изучению содержания уровня мелатонина в плазме крови, индекса BIS -монитора и восстановление функциональной активности кишечника приведено в Таблице 3.154.

Таблица 3.154

Концентрация мелатонина, показатели BIS -монитора, восстановление функциональной активности кишечника у пациентов при дневном режиме проведения парентерального питания с дополнительным введением серотонина адипината

Показатели	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Содержание мелатонина				
12:00				
24:00	39,91 $\pm$ 2,76 64,36 $\pm$ 5,02*	43,41 $\pm$ 2,91 67,50 $\pm$ 4,41*	43,41 $\pm$ 2,69 66,33 $\pm$ 5,62*	43,93 $\pm$ 3,21 65,84 $\pm$ 5,45*
Показатель BIS-монитора				
12:00				
24:00	45,65 $\pm$ 1,74 38,56 $\pm$ 1,75*	49,99 $\pm$ 2,99 39,65 $\pm$ 2,16*	51,94 $\pm$ 2,51 49,99 $\pm$ 3,15	57,99 $\pm$ 2,89 54,96 $\pm$ 2,95
% пациентов, у которых восстановилась функция кишечника	12	36	71	94

* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$ по отношению к аналогичной величине в дневное время суток (12:00)

Если содержание мелатонина в плазме крови у пациентов в дневные часы (12:00) было практически на уровне цифр, определяемых у пациентов двух предыдущих групп, то в ночное время суток содержание мелатонина снижалось и статистическое различие между дневным уровнем было менее значимым ($P < 0,05$) по сравнению с предыдущими группами ($P < 0,001$). Таким образом, у пациентов группы В уровень мелатонина в плазме крови отчетливо повышался в ночное время суток по сравнению с пациентами групп А и Б, что наглядно представлено на Рисунке 3.37.

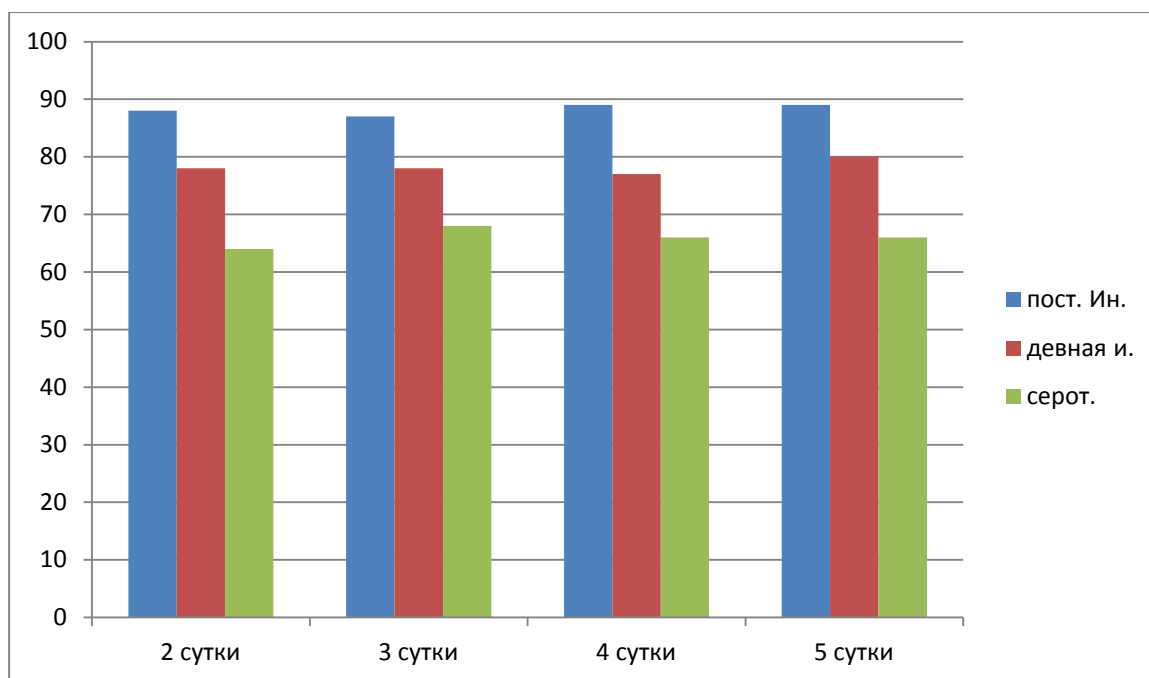


Рисунок 3.37. Динамика концентрации мелатонина в ночное время суток

Обозначения: пост.ин. – постоянная инфузия Кабивена; Дневная и. – инфузия Кабивена в дневное время суток; серот. – дополнительное введение серотонина адипината.

Показатели BIS -монитора у пациентов данной группы в дневное время суток (12:00) были несколько выше, чем у пациентов групп А и Б, хотя статистически не достоверно.

В ночное время суток (24:00) на 4-е и 5-е сутки показатели BIS -монитора статистически достоверно не отличались от таковых, определяемых в дневные часы (12:00). При сравнительном анализе (Рисунок 3.38) видно, что в ночное время суток показатели BIS-монитора повышались в группах Б и В по сравнению с группой А.

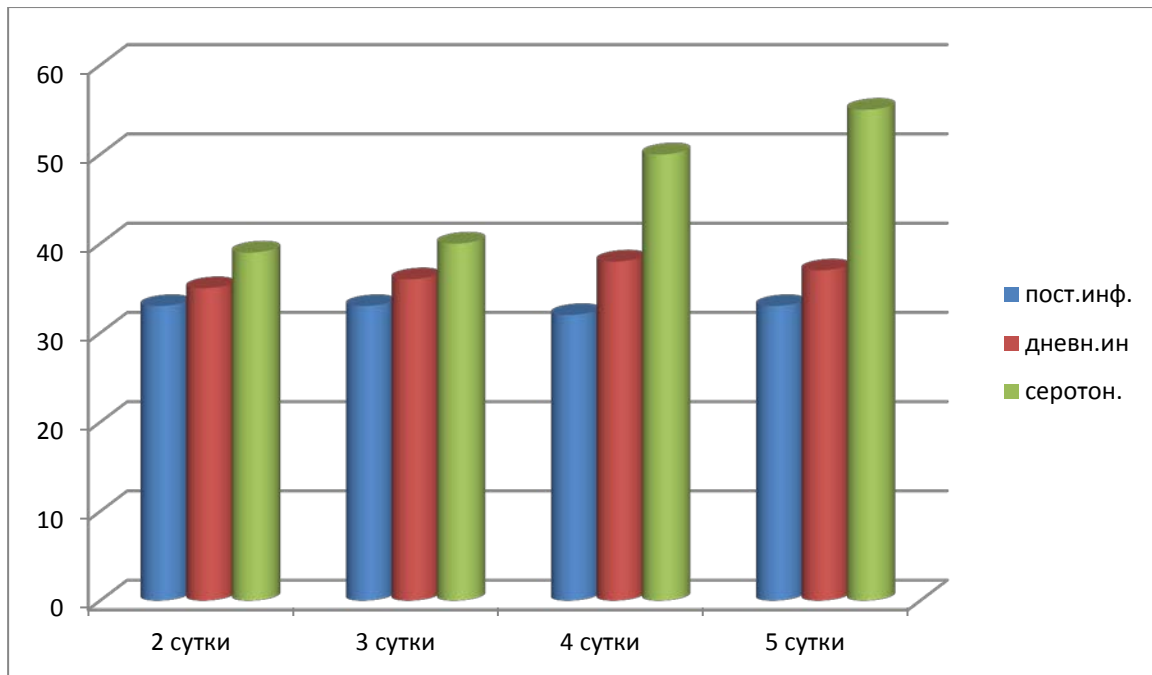


Рисунок 3.38. Динамика показателей BIS -монитора в ночное время суток

Обозначения: пост.ин. – постоянная инфузия Кабивена; Дневная и. – инфузия Кабивена в дневное время суток; серот. – дополнительное введение серотонина адипината.

На третьи, четвертые и пятые сутки % пациентов, у которых восстановилась функция кишечника, был выше, чем в предыдущих группах наблюдаемых пациентов и на пятые сутки составил 94%. Наглядно динамика восстановления функциональной активности у пациентов представлена на Рисунке 3.39.

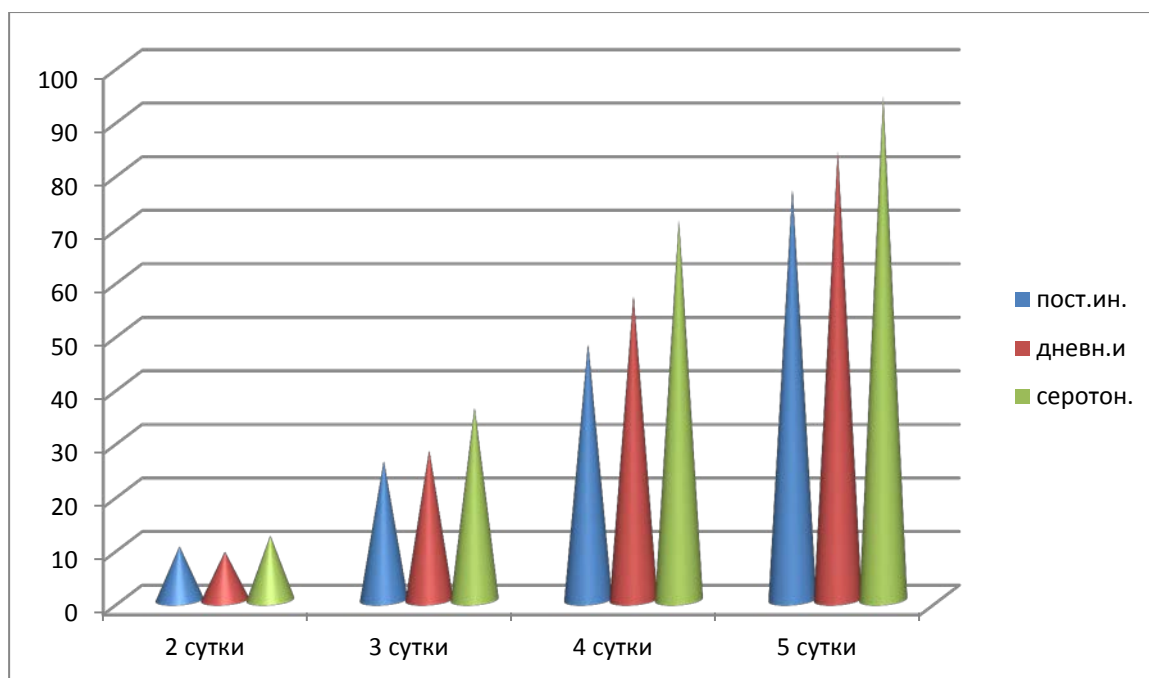


Рисунок 3.39. Динамика восстановления функциональной активности кишечника

Обозначения: пост.ин. – постоянная инфузия Кабивена; Дневная и. – инфузия Кабивена в дневное время суток; серот. – дополнительное введение серотонина адипината.

При введении серотонина адипината в утренние часы (между 8:00 и 10:00) у большинства пациентов показатели BIS -монитора повышались до 75-82, они активно реагировали на интубационную трубку, отмечалось моторное возбуждение, пытались мимикой и жестами отвечать на вопросы, то есть имело место наступление «неврологического окна». Продолжительность «неврологического окна» составляло 30-45 минут. В связи с этим к 12:00 показатели BIS -индекса снижались.

Заключение к подразделу 3.10

В целом можно констатировать, что проведение полного парентерального питания по схеме «три в одном» эффективно при назначении режима дневного введения. Использование данного режима нутритивной поддержки снижает уровень секреции мелатонина в ночное время суток, что ведет, в свою очередь, к повышению уровня сознания, определяемого по BIS -монитору и, следовательно,

менее вероятно развитие гипоксии. Одновременно возрастает число пациентов, у которых в более ранние сроки происходит активация функциональной активности кишечника. Не исключено, что это может быть связано с тем, что при снижении секреции мелатонина реципрочно повышается уровень серотонина, который приводит к активации энтерохромаффинной системы желудочно-кишечного тракта, которая принимает участие в процессе перистальтической и пищеварительной системы желудочно-кишечного тракта.

Дополнительное использование в утренние часы серотонина адипината продуцирует два аспекта: появление кратковременного «неврологического окна», позволяющего оценить степень восстановления неврологических функций, а также способствует активизации функциональной активности кишечника.

РАЗДЕЛ 4

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью исследования являлось снижение риска летального исхода и частоты осложнений у пациентов, с политравмой, находящихся на ИВЛ путем определения стратегии проведения процедурной седации в комплексе интенсивной терапии с позиций хронофизиологии.

Клиническая часть исследования согласно дизайну включала 4 этапа (Рисунок 4.1). 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.

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.



Рисунок 4.1. Этапы разработки стратегии седативной терапии с позиции хронофизиологии

Согласно дизайну исследования, оно было разделено 4 этапа:

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. Этот 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 осуществлялось в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии Клинической Рудничной больницы (2009-2015 гг., зав.отд. Колесников А.Н.). Этап включал в себя оценку больных по шкалам ASA, SOFA, GCS, модифицированной шкалы Рэнкин (MRS), шкалы MMSE, оценку BIS-индекса. Изучение показателей иммунной системы и цитокинового баланса: популяционного и субпопуляционного содержания 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 тетразола свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест) (по методу В.С. Нагоева, М.Г. Шубича), исследование уровня С-реактивного белка (СРБ, CRP, Bio Systems S.A. Costa Brava, 30. 08030 Barcelona (Spain)). Биохимическим методом определяли уровень серотонина, гистамина. Исследование уровней кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ) методами МКА и ИФА (набор IBL ACTH 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) – с использованием набора Human CNTF Quantikine ELISA Kit.

III. Про- и ретроспективная оценка влияния циркадных ритмов и уровней серотонина и мелатонина на дозирование препаратов для седации (пропофол, тиопентал натрия). 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 (European Data Format). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW. 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.II. 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 натрия – $604,3 \pm 24,3$ мкг/кг/ч; мидазолам – $84,3 \pm 7,2$ мкг/кг/ч; пропофол – $2004,3 \pm 18,8$ мкг/кг/ч; дексметомидин – $1,10 \pm 0,20$ мкг/кг/ч. С целью оценки функционального состояния центральной нервной системы один раз в сутки с 8:00 до 10:00 часов создавалось «неврологическое окно» путем отключения инфузии гипнотика или введения антагониста – флумазенила (анексата) в случае седации пациентов мидазоламом. Все указанные дозы препаратов соответствовали рекомендованным Федеральным руководством для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система, 2009).

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:

$$KYO_2 (\%) = SpO_2 - ScvO_2, \quad (1)$$

где:

KYO_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 (KYO_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™ («Ollivermedical») 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 клиничко-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.

На основе проведенных исследований I и II этапов была разработана концепция аналгоседации, учитывающая исходные нарушения в иммунном, гормональном и соматическом статусе пациентов с политравмами при переводе

из операционной в отделение интенсивной терапии (Рисунок 4.3), а также выявлены биоритмологические особенности (Рисунок 4.2).



Рисунок 4.2. Стратегия седации пациентов с позиции регуляции циркадных ритмов

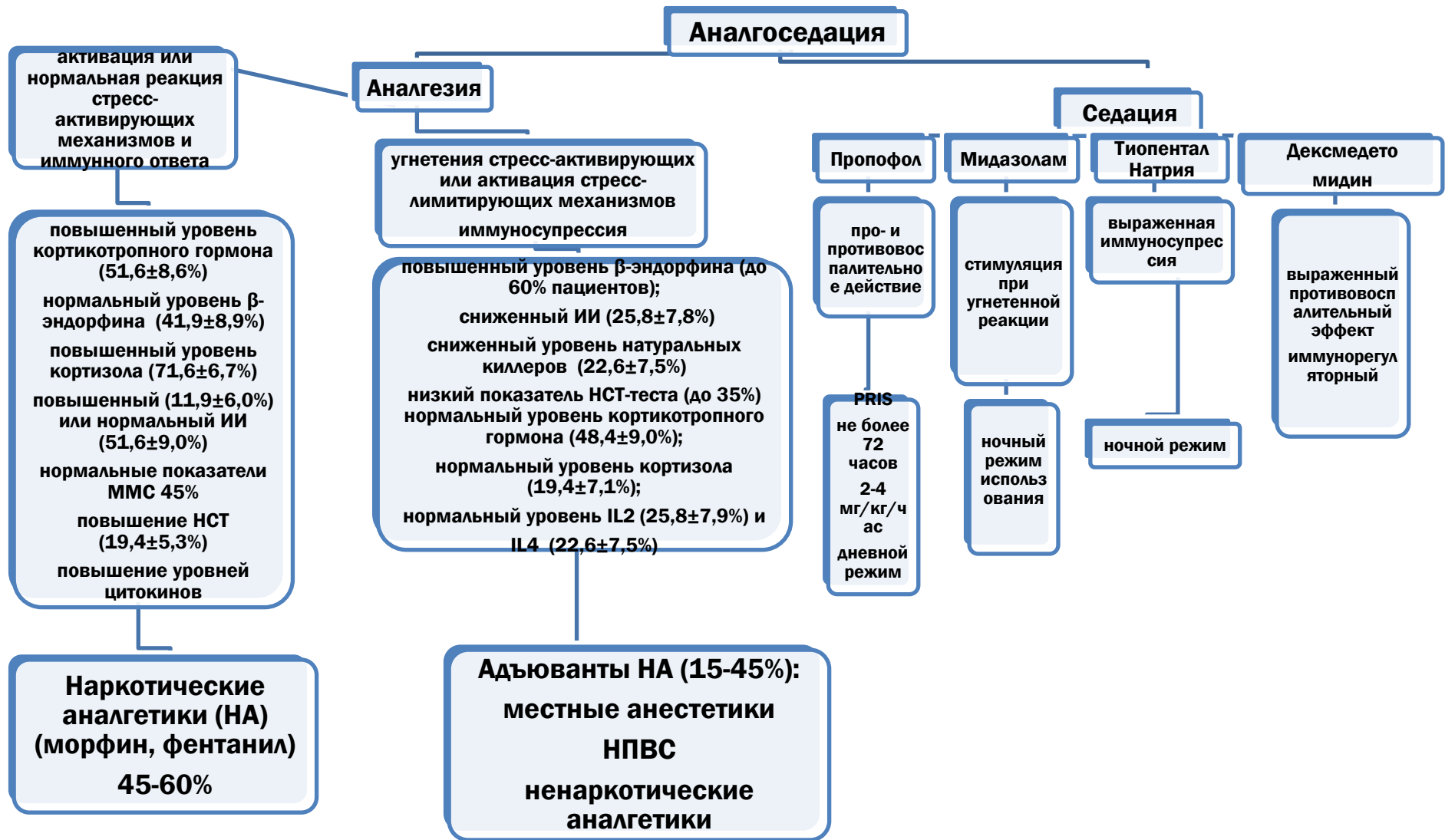


Рисунок 4.3. Стратегия исходной аналгоседации для пациентов с политравмой

Таким образом, была разработана концепция аналгоседации у пациентов с травмой в ОРИТ на ИВЛ (Рисунок 4.4.), включающая в себя следующее:

1. Первые 72 часа проведения аналгоседации необходимо признать критическими для принятия решения:

- о смене режима аналгезии (отмене НА (фентанил) или переходе на альтернативное обезболивание (ненаркотические аналгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.));

- смене режима седации (уменьшении доз вводимых препаратов);

- переводе на полное энтеральное питание;

- о смене режимов ИВЛ, с переходом на режимы, поддерживающие самостоятельное дыхание.

2. Необходимо разделять режимы седации на ночные и дневные с использованием в качестве дневного седативного средства - пропофола, в качестве ночного – тиопентала натрия или мидазолама.

3. Дексмететомидин можно признать базовым препаратом, вопрос об изменении дозировок и возможности перехода на моновведение после 3-х суток требует уточнения.

4. 75% пациентов нуждаются в «консервации сна», путем введения экзогенного мелатонина.

5. 5-е сутки терапии являются контрольными для решения вопроса об отказе от респиратора:

- у 25% пациентов существует абсолютная необходимость в применении экзогенного серотонина.

6. Возникновение вентилятор-ассоциированной пневмонии, является осложнением исходной «биотравмы легких».

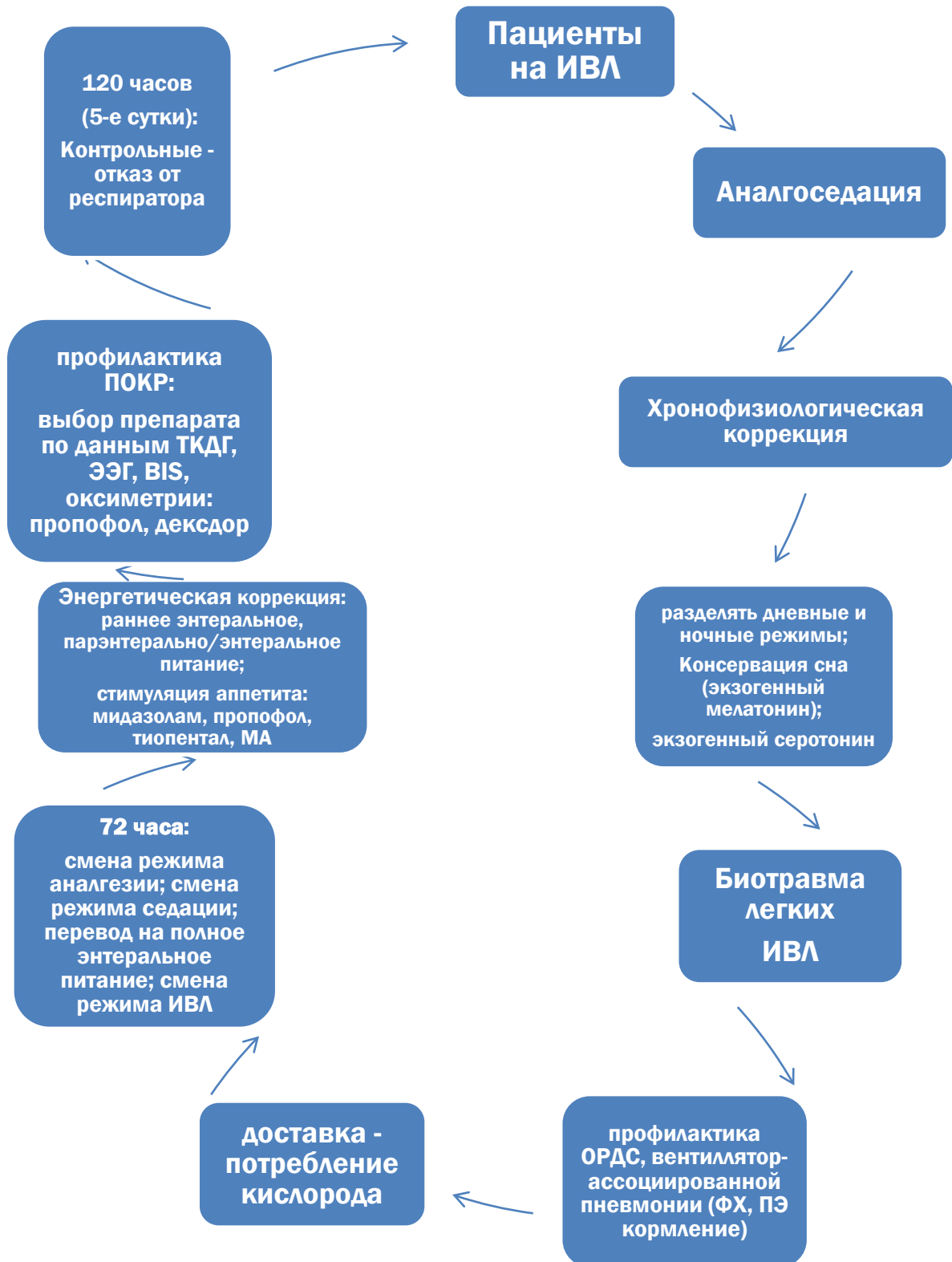


Рисунок 4.4. Концепции аналгоседации у пациентов с травмой в ОИТ на ИВЛ

На III этапе было впервые выявлено, что разобшение 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 - активирует 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 вертебробазилярном бассейнах); при использовании дексмететомидина - проявлялся кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне.

Уровень BIS - индекса умеренно прямо ($\tau=0,5$; $\rho=0,7$) коррелирует с показателем ОСМ (%) θ -ритма, что отражает высокий уровень «седативного» влияния тиопентал натрия на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции - зоны функционирования т.н. «центров бодрствования», активно задействованных в формировании

«нормальной» картины физиологического сна. Выявлены высокие обратные корреляционные связи BIS и OCM в бета 2- диапазоне ($\tau=-0,8$; $\rho=-0,92$) и в бета 1- диапазоне ($\tau=-0,7$; $\rho=-0,85$), что отражает значимое падение активности корковых структур при формировании медикаментозной седации тиопенталом натрия. Показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата тиопентал натрия достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, как корковых, так и подкорковых систем, и особенности интракраниального кровотока. Минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ был зафиксирован к концу первых суток и сохранялся до конца исследования (этапы 5 и 6), что обеспечивало снижение внутричерепного давления (ВЧД). Накопительный эффект препарата на 3-и сутки характеризовался умеренным ростом ($p \leq 0,05$) уровня PI и, соответственно, вазоспазма, в каротидном бассейне и падением $p \leq 0,05$, кУ) уровня PI в ВББ.

Динамика показателей BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата пропофола достаточно точно отражает осуществление его фармакоэффекта преимущественно на уровне подкорковых - диэнцефальных, таламических систем. Седативный эффект пропофола обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями. По данным BIS-мониторинга нельзя определить, как применение пропофола оказывало влияние на ауторегуляцию кровотока, ни в КБ, ни в ВББ. Об этом свидетельствуют слабые прямые или обратные связи между параметрами BIS и показателями ТКДГ.

При инфузии мидазолама уровень BIS - индекса умеренно обратно ($\tau=-0,63$; $\rho=-0,77$) коррелирует с показателем OCM (%) δ - ритма, выявлены также умеренные обратные корреляционные связи BIS и МПКГ в симметричных затылочных отделах (O1O2) в α - диапазоне ($\tau=-0,52$; $\rho=-0,74$) что отражает высокий уровень «седативного» влияния мидазолама только на уровне неспецифической регуляции ретикулярной формации ствола. Выявлены выраженные зависимости между динамикой BIS-индекса и показателями интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ. В отличие от тиопентала

натрия, в ответ на введение мидазолама отмечалось увеличение ЧСС, снижается систолическая скорость кровотока и признаки циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и в вертебро-базилярном бассейнах. Выявлены высокие обратные корреляционные связи между уровнем индекса BIS и ЧСС ($\tau=-0,84$; $\rho=-0,9$), коэффициента асимметрии кровенаполнения по среднему мозговой артерии (СМА) ($\tau=-0,77$; $\rho=-0,87$), высокие прямые корреляционные зависимости между уровнями BIS и индекса пульсации в левой СМА ($\tau=0,84$; $\rho=0,9$), систолической скорости кровотока в левой позвоночной артерии (ПА) ($\tau=0,72$; $\rho=0,83$), индекса пульсации в бассейнах левой ($\tau=0,94$) и правой ($\tau=0,97$; $\rho=0,79$) ПА. Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата мидазолама достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ. Седация, таким образом, обеспечивается в данном случае снижением активности верхнестебельного уровня неспецифической регуляции ЦНС, в том числе и за счет падения скорости кровенаполнения ВББ (интрацеребральный гемодинамический эффект препарата).

Использование дексмететомидина в терапевтических дозах (в форме инфузии) приводит к снижению систолического и диастолического АД [28], при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются [23]. Однако при резком увеличении концентрации дексмететомидина в крови (например, в результате болюсного введения) или при инфузии с высокой скоростью наблюдается, напротив, повышение АД [14], объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах. При этом дексмететомидин вызывает развитие дозозависимой брадикардии. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии этого препарата [33]. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не

превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений ниже 50 ударов в 1 мин [23, 52]. Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелирует с показателем относительной спектр-мощности (ОСМ%) β 2- ритма ($\tau=0,77$; $\rho=0,78$), что отражает высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина, по показателям BIS-анализа, на кору больших полушарий. Выявлены высокие обратные корреляции BIS- и ОСМ δ - ($\tau=-0,95$; $\rho=0,8$), α - ($\tau=-0,57$; $\rho=-0,71$) и α 1- ($\tau=-0,73$; $\rho=-0,83$) диапазонах в окципитальной области коры, что демонстрировало высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина, по показателям BIS-анализа, на активность ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции. На основании корреляционного анализа выявлено, что в случае применения в качестве седативного препарата дексмедетомидина, показатели BIS-индекса высоко прямо коррелируют с показателями ТКДГ, а именно Vps левой (S) среднемозговой артерии (СМА) ($\tau=0,95$; $\rho=0,97$), высоко обратно коррелируют с параметрами индекса пульсации (PI) в бассейне левой СМА ($\tau=-0,74$; $\rho=-0,87$) и правой СМА ($\tau=-0,95$; $\rho=-0,97$) и уровнем асимметрии кровенаполнения в каротидных бассейнах ($\tau=-0,9$; $\rho=-0,95$). Связей с показателями кровенаполнения в ВББ не зафиксировано. Это можно расценить как достаточно выраженное влияние уровня гемодинамических изменений под влиянием препарата дексмедетомидина на показатели BIS-мониторинга.

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 дексмедетомидин.

Все пациенты, в зависимости от вида используемой седативной терапии, были разделены на четыре группы:

- 1) получали инфузию тиопентал натрия – 41 пациент;

- 2) получали инфузию мидазолама – 28 пациентов;
- 3) получали инфузию пропофола – 30 пациентов;
- 4) получали инфузию дексмететомидина – 12 пациентов.

Инфузия седативных препаратов всем пациентам продолжалась в течение пяти суток при помощи инфузомата.

Ежедневно в утренние часы записывались показатели церебрального оксиметра, BIS-монитора. В пробах венозной и артериальной крови определяли параметры кислотно-основного состояния, напряжение газов крови, в пробах венозной крови – концентрацию молочной кислоты (лактата), мелатонина.

Прямыми и непрямыми (неинвазивными) методами определяли индекс доставки и потребления кислорода тканями, степень экстракции кислорода тканями, насыщение гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга (метод церебральной оксиметрии).

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

При проведении титрования доз гипнотических препаратов 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 инфузируемого 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 гипнотиков, 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.

Второй этап исследований касался изучения влияния седативной терапии на изменение изучаемых показателей в течение суток - как в дневное, так и в ночное время (биоритмологические исследования).

Третий этап предусматривал коррекцию доз используемых для седации медикаментов с целью нивелирования возникающих отрицательных эффектов.

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 инфузируемого 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 (Таблица 4.1.).

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и их корреляционная связь в зависимости от дозы Тиопентал натрия и времени суток в режиме регулируемой инфузии представлена в Таблице 4.2.

Причинно-следственная связь между полученными данными представляется следующим образом (Рисунок 4.5).

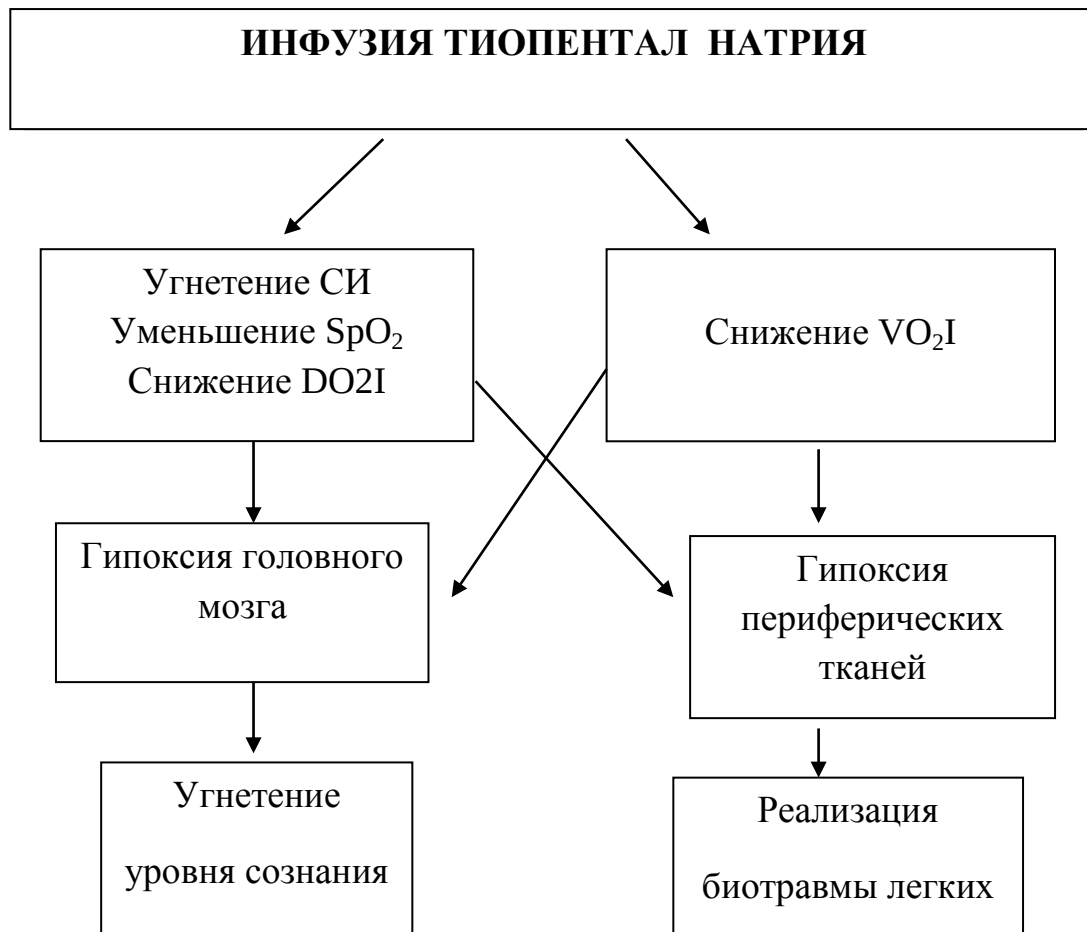


Рисунок 4.5. Патогенетическая цепь событий под влиянием инфузии тиопентал натрия

Таблица 4.1

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

Примечания:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
3. $\diamond$ – 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.

Таблица 4.2

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и их корреляционная связь в зависимости от дозы Тиопентал 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 Тиопентал 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
ERBO 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:

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.

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 (Таблица 4.1.) 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. Таким образом, что повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau = -0,901$; $p = 0,037$); сердечного индекса СИ в л/мин/м² ($\tau = -0,873$; $p = 0,028$); сатурации артериальной крови SpO₂ в %, ($\tau = -0,800$; $p = 0,031$); коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью, ERBO₂ в % ($\tau = -0,799$; $p = 0,022$), индекса потребления кислорода тканями VO₂I, мл/мин/м² ($\tau = -0,803$; $p = 0,047$), индекса доставки кислорода к тканям, DO₂I, мл/мин/м² ($\tau = -0,758$; $p = 0,021$) и повышение (прямая зависимость): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови ScvO₂ в % ($\tau = +0,967$; $p = 0,0037$); лактата в ммоль/л ($\tau = +0,741$; $p = 0,044$); pCO₂ в мм рт. ст. ($\tau = +0,742$; $p = 0,034$).

Коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями, ERTO₂ в % был достоверно снижен от показателей нормы ($p < 0,05$), начиная с 1-х суток исследования.

Начиная с 4-х суток отмечаются достоверное снижение: SpO₂, коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями (ERBO₂ и ERTO₂), доставки и потребления кислорода тканями (VO₂I и DO₂I) с повышением уровня pCO₂. 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 (Таблица 4.2).

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.

Тем не менее, выявлено, что на 5-е сутки существует корреляционная связь между дозой вводимого тиопентал натрия и изменением ряда исследуемых показателей. Таким образом, что даже сниженные дозы тиопентал натрия достоверно влияют на повышение (обратная зависимость): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови $ScvO_2$ в % ($\tau=-0,966$; $p=0,006$); лактата в ммоль/л ($\tau=-0,69$; $p=0,052$) и снижение (прямая зависимость): СИ в л/мин/м² ($\tau=+0,828$; $p=0,02$); коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью, $ERBO_2$ в % ($\tau=+0,733$; $p=0,039$), коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями, $ERTO_2$ в % ($\tau=+1,0$; $p=0,005$); индекса потребления кислорода тканями VO_2I , мл/мин/м² ($\tau=+1,0$; $p=0,005$), индекса доставки кислорода к тканям, DO_2I , мл/мин/м² ($\tau=+0,867$; $p=0,015$).

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 тиопентал 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 тиопентал натрия (Таблица 4.3).

Так, при оценке корреляционных связей исследуемых показателей с концентрацией мелатонина было впервые выявлено, что в отличие от тиопентал

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 (Таблица 4.4).

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 ($\tau = -0,733$; $p = 0,039$).

Таблица 4.3

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении Пропофола (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:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
3. $\diamond$ – 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.

Таблица 4.4

Динамика клинико-лабораторных показателей больных 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
ERBO 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:

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.

При применении в качестве базового препарата для седации мидазолама (Таблица 4.5.) 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.

Таким образом, повышение мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau = -0,867$; $p = 0,015$); сатурации артериальной крови SpO_2 в %, ($\tau = -0,711$; $p = 0,024$); pCO_2 в мм рт. ст. ($\tau = -0,682$; $p = 0,034$); коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью, $ERBO_2$ в % ($\tau = -0,831$; $p = 0,017$), коэффициента экстракции кислорода периферическими тканями, $ERTO_2$ в % ($\tau = -0,725$; $p = 0,041$) и повышение (прямая зависимость): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови $ScvO_2$ в % ($\tau = +0,762$; $p = 0,011$); индекса доставки кислорода к тканям DO_2I , мл/мин/м² ($\tau = +0,732$; $p = 0,008$) и лактата в ммоль/л ($\tau = +0,867$; $p = 0,015$).

Начиная со 2-х суток исследования (Таблица 4.5) выявлено статистически значимое снижение от показателей нормы ($p < 0,05$): коэффициента экстракции кислорода периферическими тканями, $ERTO_2$ в %, BIS – индекса, 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 лактата. К 5-м суткам исследования имеется статистически значимое изменение всех исследуемых показателей, за исключением СИ, по сравнению с нормой, с первыми сутками и между 3-ми и 5-ми сутками.

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.

Была проведена коррекция дозы вводимого мидазолама, на основании показателей мелатонина (с разделением на дневное и ночное введение) и показателями BIS-индекса (Таблица 4.6.).

Одним из положительных результатов и выводов проведенного исследования следует считать тот факт, что при использовании регулируемой инфузии мидазолама (как и тиопентал натрия, пропофола) отсутствует корреляционная связь всех исследуемых показателей с изменением уровня мелатонина, что говорит о реализованной возможности нормализации хронобиологических ритмов.

Выявленной особенностью проводимого исследования является то, что после нормализации хронофизиологических соотношений в организме, становятся очевидными точки воздействия в интенсивной терапии, не связанные с проводимой седативной терапией.

Так, на фоне седации мидазоламом, видно (Таблица 4.6), что уже с 3-х суток существует корреляционная связь между дозой вводимого мидазолама и изменением ряда исследуемых показателей. Таким образом, что даже сниженные дозы мидазолама достоверно влияют на повышение (обратная зависимость) лактата в ммоль/л ($\tau=-0,931$; $p=0,009$) и снижение (прямая зависимость) СИ в л/мин/м² ($\tau=+0,889$; $p=0,012$).

На фоне регулируемых режимов седации мидазолама выявлено, статистически значимое ($p<0,05$) различие с нормой и нарастание уровней лактата

(самый высокий прирост, по сравнению с тиопенталом натрия и пропофолом), снижение коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями ($ERBO_2$ и $ERTO_2$), доставки кислорода к тканям (DO_2I), начиная с 3-х суток.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что стабильные (не отличимые от нормы) показатели BIS и SpO_2 , 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.

Таблица 4.5

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

Примечания:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
3. $\diamond$ – 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.

Таблица 4.6

Динамика клинико-лабораторных показателей больных 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
ERBO 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.

При применении в качестве базового препарата для седации дексмедетомидина (Таблица 4.7) было впервые выявлено, что в режиме постоянной инфузии в дозе $1,1 \pm 0,2$ 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 ($\tau = 0,690$; $p = 0,019$); рСО₂ 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 (Таблица 4.7) 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 (ERBO₂ и ERTO₂), доставки и потребления кислорода тканями (VO₂I и DO₂I).

Отличием дексмедетомидина, 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.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении дексмедетомидина (доза $0,8 \pm 0,1$ мкг/кг/час) в режиме регулируемой инфузии представлена в Таблице 4.8.

Таблица 4.7

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении Дексмедетомидина (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 ($\tau=-0,817$; $p=0,032$)*	$44,1 \pm 3,3$	$43,3 \pm 3,2$	$35,3 \pm 3,4$	$33,1 \pm 3,0\# \Delta$	$31,1 \pm 2,1\# \Delta$
ScvO ₂ , % ($\tau=+0,721$; $p=0,022$)*	$81,1 \pm 5,9$	$82,1 \pm 6,1$	$93,5 \pm 6,1 \Delta$	$95,6 \pm 6,1 \Delta$	$96,2 \pm 4,1\# \Delta$
Мелатонин, нмоль/л	$28,9 \pm 3,1$	$28,8 \pm 3,0 \Delta$	$45,1 \pm 4,6\#$	$49,1 \pm 5,6\#$	$52,3 \pm 5,1\# \Delta$
СИ, л/мин/м ² ($\tau=0,690$; $p=0,019$)*	$3,3 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2 \Delta$	$2,3 \pm 0,1\# \Delta$	$2,3 \pm 0,1\# \Delta$
SpO ₂	$95,3 \pm 1,1$	$94,6 \pm 1,1 \Delta$	$95,8 \pm 1,1$	$93,9 \pm 1,1 \Delta$	$94,2 \pm 1,1 \Delta$
pCO ₂ , мм рт. ст. ($\tau=0,760$; $p=0,042$)*	$39,1 \pm 0,4$	$40,0 \pm 0,5$	$37,2 \pm 0,4\#$	$35,2 \pm 0,5\#$	$35,6 \pm 0,6\# \diamond$
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:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с первыми сутками.
3. $\diamond$ – 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.

Таблица 4.8

Динамика клинико-лабораторных показателей больных и наличие корреляционной связи с концентрацией мелатонина при применении Дексмедетомидина (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
ERBO 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:

1. * – наличие корреляционной связи и ее статистическая значимость с концентрацией мелатонина.
2. # – статистически значимое различие ($p<0,05$) с первыми сутками.
3. $\diamond$ – 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.

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.

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) (Рисунок 4.6) наряду с повышением уровней мелатонина и снижением BIS-индекса.

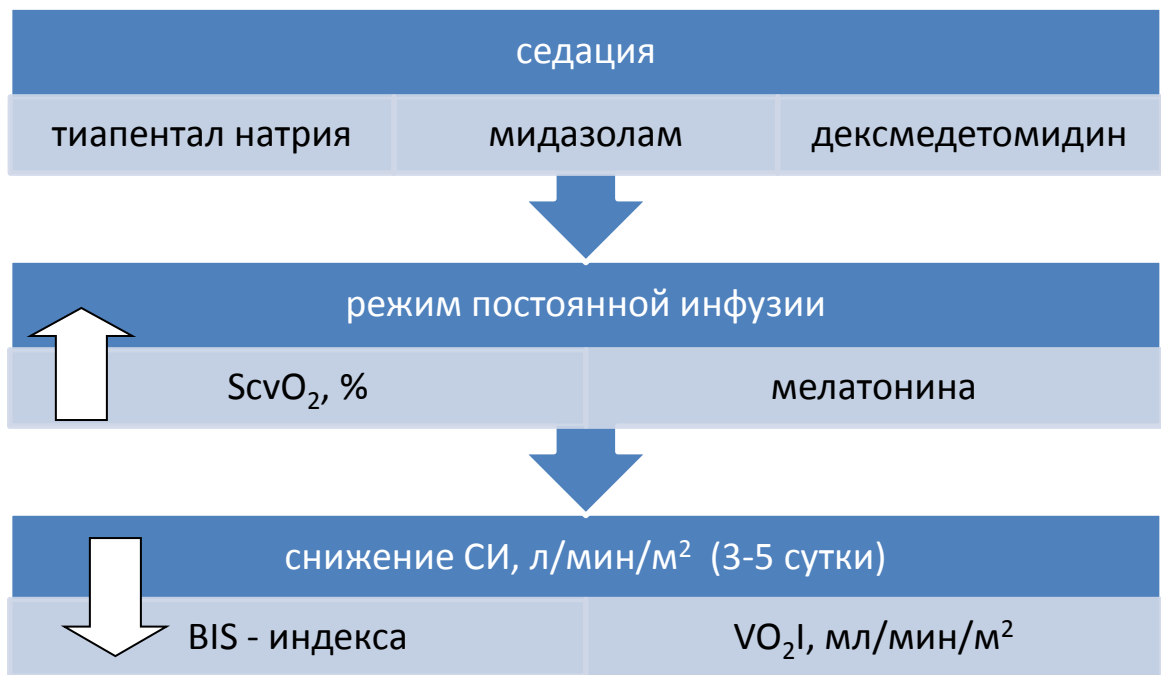


Рисунок 4.6. Особенности изменения показателей на фоне постоянной инфузии тиопентал натрия, мидазолама и дексмедетомидина

При проведении седативной терапии с использованием инфузии дексмедетомидина выявлено, что дексмедетомидин 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 дексмедетомидина, на основании показателей мелатонина (с разделением на дневное и ночное введение) и показателями BIS-индекса (Таблица 4.8).

Новизной проведенного исследования было то, что впервые выявлено отсутствие влияния изменения дозы дексмедетомидина 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 дексмедетомидина при седативной терапии в ОРИТ.

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.

Изменение динамики показателя мелатонина вызывает снижение (обратная зависимость): BIS в баллах ($\tau=-0,800$; $p=0,042$); сердечного индекса СИ в л/мин/м² ($\tau=-0,800$; $p=0,042$); pCO_2 в мм рт. ст. ($\tau=-0,800$; $p=0,042$), индекса потребления кислорода тканям VO_2I , мл/мин/м² ($\tau=-0,800$; $p=0,042$) и повышение (прямая зависимость): степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови $ScvO_2$ в % ($\tau=+0,800$; $p=0,042$).

Однако, 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.

Таким образом, выявлено, что дексмететомидин является перспективным препаратом для седации пациентов в ОРИТ. Однако механизм его действия принципиально отличается от «привычных» седативных препаратов, что требует дальнейшей разработки методик его применения.

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) (Таблица 4.9) были выявлены интересные данные.

Главным выводом можно считать, что выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($r=+0,534$ 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) (Таблица 4.9).

Таблица 4.9

Показатели ИВЛ (в часах) и летальность (в %) в группах сравнения

Показатели	Группа (2007-2013)		Группа (2014-2019)	
	ИВЛ	летальность	ИВЛ	летальность
Тиопентал натрия постоянная инфузия	253,44±221	9/22,5±6,6 95% ДИ=9,6-35,4	200,28±121*	5/12,5±5,2 95% ДИ=2,3-22,7
Тиопентал натрия регулируемые режимы			189,32±101*#	4/10,0±4,7 95% ДИ=0,7-19,3
Пропофол постоянная инфузия	208,99±103	6/20,0±7,3 95% ДИ=5,7-34,3	200,11±104*	4/13,3±6,2 95% ДИ=1,2-25,5
Пропофол регулируемые режимы			185,47±101*#	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7
Мидазолам постоянная инфузия	288,43±264	6/20,0±7,3 95% ДИ=5,7-34,3	229,45±125*	5/16,7±6,8 95% ДИ=3,3-30,0
Мидазолам регулируемые режимы			205,43±121*#	3/10,0±5,5 95% ДИ=0,0-20,7
Дексмедетомидин 1,10±0,20 мкг/кг/ч	173,64±113	4/20,0±8,9 95% ДИ=2,5-37,5	143,28±88*	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1
Дексмедетомидин 0,80±0,20 мкг/кг/ч			120,92±69*#	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1

Примечания. 1. * – статистически значимое различие ($p<0,05$) между группами;2. # – статистически значимое различие ($p<0,05$) между режимами инфузии;3. Выявлена прямая средней силы корреляционная связь ($\tau=+0,534$ при $p=0,054$) между длительностью ИВЛ и летальностью в группе (2014-2019).

Также достигнуто статистически значимое уменьшение длительности ИВЛ в подгруппах пациентов, в которых использовали регулируемую инфузию препаратов для седации (Таблица 4.9).

При этом, в режиме регулируемой инфузии наибольшее количество ИВЛ-часов было у пациентов в подгруппе с седацией мидазоламом (20543 ± 121 ч), пропофол и тиопентал натрия достоверно не отличались (18547 ± 101 и 18932 ± 101 ч соответственно). Наименьшее – в группе с базовым препаратом для седации – дексмететомидином, как в постоянном, так и регулируемом режимах (14328 ± 88 и 12092 ± 69 ч соответственно).

Наличие исходного иммунодефицита и выраженной воспалительной реакции у пациентов с политравмой, позволяло говорить о «биотравме легких». Именно учет всех предвходящих моментов, по задачам исследования, должен был позволить не допустить перехода «биотравмы легких» в ОРДС и/или вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП). Правильно выбранные режимы ИВЛ (с максимально возможным быстрым отлучением от респиратора), режимы седации, режимы антибактериальной терапии (АБТ) и режимы кормления – являлись основными компонентами стратегии аналгоседации для этих пациентов.

Однако при анализе показателей осложнений биотравмы у пациентов исследуемых групп (Таблица 4.10), невзирая на снижение ИВЛ-часов, не было получено достоверного снижения количества ОРДС и ВАП у пациентов, кроме группы пациентов с седацией дексмететомидином.

Так в группе с базовым препаратом тиопентал натрия ОРДС/ВАП в группе сравнения составлял $7,5 \pm 4,2 / 55,0 \pm 7,9$ %%, в группе исследования: $5,0 \pm 3,4 / 47,5 \pm 7,9$ %% при постоянных режимах и $5,0 \pm 3,4 / 32,5 \pm 7,4$ %% при регулируемых режимах (статистически значимое снижение $p < 0,05$ с % ВАП при постоянных режимах в группе сравнения с использованием тиопентала натрия, мидазолама).

В группе с базовым препаратом пропофол (Таблица 4.10) ОРДС/ВАП в группе сравнения составлял $2,5 \pm 2,5 / 25,0 \pm 6,8$ %%, в группе исследования: $3,3 \pm 3,3 / 26,7 \pm 8,1$ %% при постоянных режимах и $3,3 \pm 3,3 / 30,0 \pm 8,4$ %% при

регулируемых режимах (статистически значимое снижение $p < 0,05$ с % ВАП при постоянных режимах в группе сравнения с использованием тиопентал натрия, мидазолама).

В группе с базовым препаратом мидазолам (Таблица 4.10) ОРДС/ВАП в группе сравнения составлял $23,3 \pm 7,7 / 83,3 \pm 6,8$ %% (статистически значимо выше, по сравнению со всеми группами исследования), в группе исследования: $20,0 \pm 7,3 / 36,7 \pm 8,8$ %% при постоянных режимах и $16,7 \pm 6,8 / 26,7 \pm 8,1$ %% при регулируемых режимах (статистически значимое снижение $p < 0,05$ с % ВАП при постоянных режимах в группе сравнения с использованием тиопентал натрия).

В группе с базовым препаратом дексмететомидин (Таблица 4.10) ОРДС/ВАП в группе сравнения составлял $15,0 \pm 8,0 / 15,0 \pm 8,0$ %, в группе исследования: $10,0 \pm 6,7 / 5,0 \pm 4,9$ %% при постоянных режимах и $0 / 5,0 \pm 4,9$ %% при регулируемых режимах (статистически значимое снижение $p < 0,05$ с % ВАП при сравнении со всеми другими препаратами, как в группе сравнения, так и в группах исследования).

Таким образом, при использовании стандартных препаратов для седации в ОИТ (тиопентал натрия, пропофол или мидазолам), нужно признать, 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.

Таблица 4.10

Показатели осложнений биотравмы легких (%) в группах исследования

Показатели	Группа (2007-2013)		Группа (2014-2019)					
			2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	всего	
	ОРДС	ВАП	ОРДС		ВАП		ОРДС	ВАП
Тиопентал натрия постоянная инфузия	3/7,5±4,2 (0,0-15,7)	22/55,0±7,9 (39,6-70,4)		2/5,7±3,9 (0,0-13,4)	5/14,3±5,9 (2,7-25,9)	14/40,0±8,3◇ (23,8-56,2)	2/5,0±3,4 (0,0-11,8)	19/47,5±7,9◇ (32,0-63,0)
Тиопентал натрия регулируемые режимы				2/5,6±3,8 (0,0-13,0)	6/16,7±6,2 (4,5-28,8)	7/19,4±6,6# (6,5-32,4)	2/5,0±3,4 (0,0-11,8)	13/32,5±7,4◇ (18,0-47,0)
Пропофол постоянная инфузия	2,5±2,5 (0,0-7,3)	10/25,0±6,8 (11,6-38,4)		1/3,8±3,8 (0,0-11,2)	3/11,5±6,3 (0,0-23,8)	5/19,2±7,7 (4,1-34,4)	1/3,3±3,3 (0,0-9,8)	8/26,7±8,1◇ (10,8-42,5)
Пропофол регулируемые режимы				1/3,7±3,6 (0,0-10,8)	2/7,4±5,0 (0,0-17,3)	4/14,8±6,8 (1,4-28,2)	1/3,3±3,3 (0,0-9,8)	9/30,0±8,4◇ (13,6-46,4)
Мидазолам постоянная инфузия	7/23,3±7,7 (8,2-38,5)	25/83,3±6,8 (70,0-96,7)	2/7,7±5,2 (0,0-17,9)	4/16,0±7,3 (1,6-30,4)	10/40,0±9,8 (20,8-59,2)	15/60,0±9,8◇ (40,8-79,2)	6/20,0±7,3 (5,7-34,3)	11/36,7±8,8*◇ (19,4-53,9)
Мидазолам регулируемые режимы			2/7,1±4,9 (0,0-16,7)	3/11,1±6,0 (0,0-23,0)	8/29,6±8,8 (12,4-46,9)	12/44,4±9,6◇ (25,7-63,2)	5/16,7±6,8 (3,3-30,0)	8/26,7±8,1◇ (10,8-42,5)
Дексмететомидин 1,10±0,20 мкг/кг/ч	3/15,0±8,0 (0,0-30,6)	3/15,0±8,0 (0,0-30,6)		1/5,6±5,4 (0,0-16,1)	1/5,6±5,4 (0,0-16,1)	1/5,6±5,4 (0,0-16,1)	2/10,0±6,7 (0,0-23,1)	1/5,0±4,9 (0,0-14,6)
Дексмететомидин 0,80±0,20 мкг/кг/ч						1/5,6±5,4 (0,0-16,1)		1/5,0±4,9 (0,0-14,6)

Примечания. 1. * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами;

2. ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Дексмететомидином и другими препаратами.

Таблица 4.11

Показатели койко-дней в группах исследования

Показатели	Группа Сравнения (2007-2013)	Всего по группам исследования (2014-2019)	Изменение длительности пребывания в ОИТ
Тиопентал натрия постоянная инфузия	14,2±2,0◇	11,3±1,6◇*	Увеличение в 1,6 раза по сравнению с дексмететомидином и в 1,4 раза по сравнению с постоянной инфузией пропофола
Тиопентал натрия Регулируемые режимы	12,2±1,8◇	9,4±1,0◇	Увеличение в 1,3 раза по сравнению с дексмететомидином
Пропофол постоянная инфузия	10,2±1,3◇	9,8±1,0◇	Увеличение в 1,3 раза по сравнению с дексмететомидином
Пропофол Регулируемые режимы	9,0±1,3	8,1±1,1	-
Мидазолам постоянная инфузия	11,8±1,8◇	10,4±2,0◇*	Увеличение в 1,4 раза по сравнению с дексмететомидином и в 1,3- раза по сравнению с постоянной инфузией пропофола
Мидазолам Регулируемые режимы	9,9±0,9◇	9,2±0,9◇	Увеличение в 1,3 раза по сравнению с дексмететомидином
Дексмететомидин 1,10±0,20 мкг/кг/ч	9,5±0,8◇	8,9±0,8	-
дексмететомидин 0,80±0,20 мкг/кг/ч	8,7±1,0	7,2±0,7	-

Примечания. 1. ◇ – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Дексмететомидином 0,80±0,20 мкг/кг/ч и другими препаратами

2. * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между пропофолом в режиме регулируемой инфузии

Показатели койко-дней нахождения пациентов в ОИТ не выявил достоверных различий между группами сравнения и группами исследования (Таблица 4.11.). Сроки пребывания пациентов с политравмой в ОИТ колеблются от $7,2 \pm 0,7$ до $11,3 \pm 1,6$ койко-дней.

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 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 ($8,1 \pm 1,1$).

Учитывая тяжесть пациентов, взятых в исследование, не удалось получить статистически значимое различие в показателе летальности между группой сравнения ($20,0 \pm 7,3$ - $22,5 \pm 6,6$) и группой исследования ($10,0 \pm 4,7$ - $16,7 \pm 6,8$) (Таблица 4.9). Полученная положительная динамика снижения говорит о верном направлении разработанной тактики аналгоседации для пациентов с политравмой в ОИТ.

Однако, удалось выявить статистически значимые различия в летальности, полученные при реализации стратегии хронофизиологического равновесия для пациентов на ИВЛ в ОИТ (Таблица 4.12). Внедрение регулируемых, зависимых от времени суток режимов введения препаратов для седации по сравнению с режимом постоянной инфузии позволило: уменьшить относительный риск летального исхода (УОР) при использовании мидазолама на 40%, пропофола на 25%, тиопентал натрия на 20%.

В целом, использование регулируемых режимов уменьшить относительный риск летального исхода на 25% для всех препаратов.

Таблица 4.12

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 регулируемой инфузии	
Тиопентал натрия n=40	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 n=30	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 n=30	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
Дексмететомидин n=20	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 n=120	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

Таблица 4.13

Риск летальности для разных препаратов в режиме постоянной инфузии
в сравнении с летальностью при применении Дексмедетомидина

Группа	Абсолютный риск (абс./P±m, %, 95% ДИ)		УАР, %	ОР	УОР, %	Шанс, %		ОШ
	при применении препарата	при применении Дексмедетомидина n=20				при применении препарата	при применении Дексмедетомидина	
Тиопентал натрия n=40	5/12,5±5,2 95% ДИ=2,3-22,7	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	-2,5	1,3	20,0	14,3	11,1	1,29
Пропофол n=30	4/13,3±6,2 95%ДИ=1,2-25,5	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	-3,3	1,3	25,0	15,4	11,1	1,38
Мидазолам n=30	5/16,7±6,8 95% ДИ=3,3-30,0	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	-6,7	1,7	40,0	20,0	11,1	1,8
Всего n=100	14/14,0±3,5 95% ДИ=7,2-20,8	2/10,0±6,7 95% ДИ=0,0-23,1	-4,0	1,4	28,6	16,3	11,1	1,47

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

Самая низкая летальность отмечена в группе пациентов, получавших седацию дексмететомидином - $10,0 \pm 6,7$ (Таблица 4.13). Особенностью использования дексмететомидина является отсутствие изменений показателя летальности в группе пациентов с политравмой на ИВЛ, независимо от используемых дозировок и режимов введения. Поэтому использование дексмететомидина является наиболее перспективным, с точки зрения прогнозирования летальных осложнений.

Так, при сравнении различных препаратов для седации с дексмететомидином (Таблица 4.13) выявлено, что ОШ развития летальности меньше при применении дексмететомидина по сравнению с: тиопентал натрием в 1,29 раза, пропофола в 1,38 раза, мидазолама в 1,8 раза.

Полученные нами результаты позволят также составить нам следующую логическую цепочку в случае избыточной (глубокой) седации пациентов:

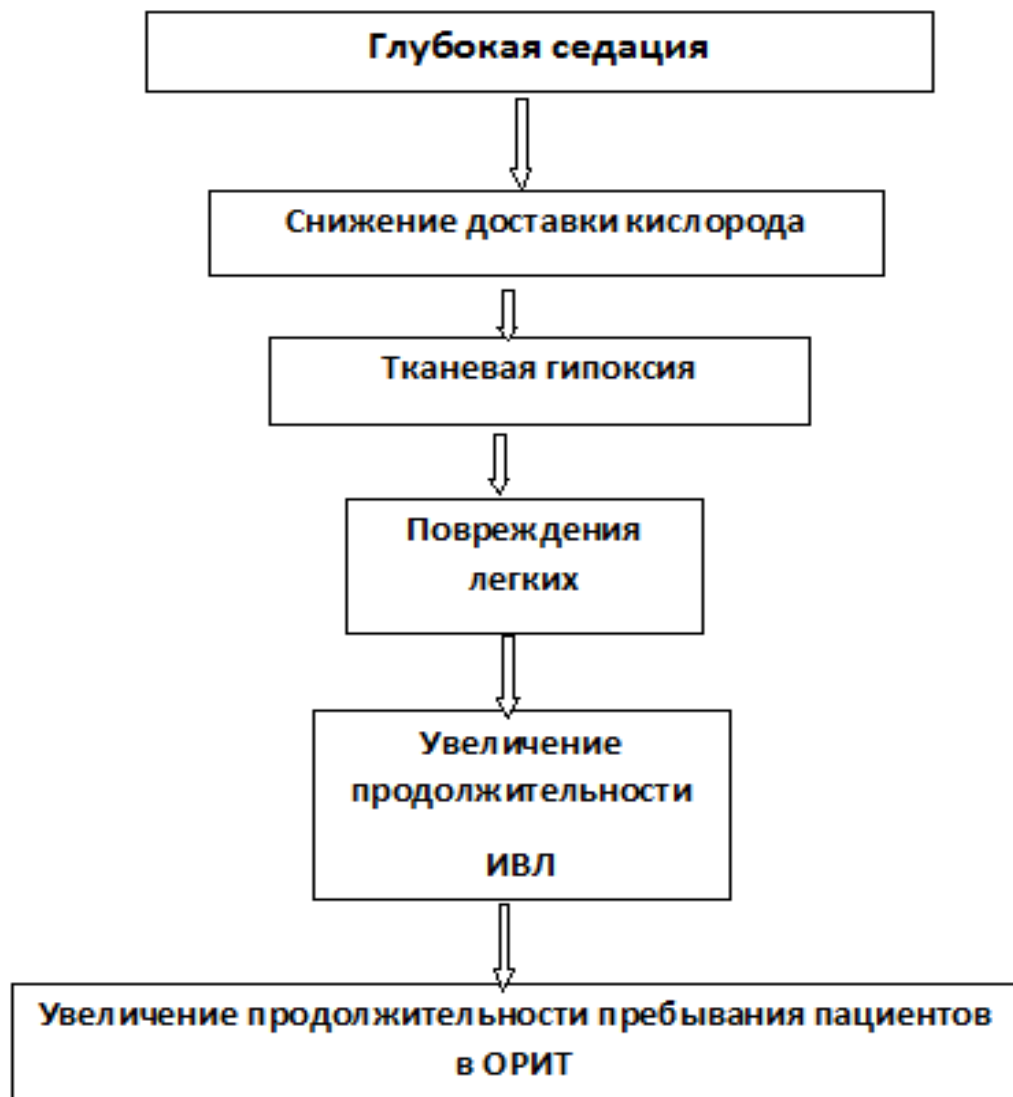


Рисунок 4.7. Патогенетическая цепь событий в случае избыточной (глубокой) седации пациентов

Таким образом, можно сказать, что, если длительная инфузия тиопентал натрия или мидазолама пациентам в критическом состоянии вызывает углубление седации, то это не происходит в случае обеспечения постоянной инфузии пропофола или дексмететомидина в дозе, обеспечивающий 3-й уровень сознания по шкале седации Ramsay. Следует особо выделить полученные нами данные, что инфузия фентанила в обычных дозировках не влияет на значения BIS-индекса. Наиболее глубокое угнетение сознания происходит под влиянием длительной инфузии мидазолама уже начиная со вторых суток введения препарата.

Как показывают наши исследования, по динамике кислородного обмена в процессе инфузии препаратов, спонтанное углубление сознания при длительной инфузии тиопентал натрия и мидазолама есть следствие развития гипоксии мозга. Следовательно, необходимо уменьшать дозу тиопентал натрия с четвертых суток, а мидазолама – со вторых суток. Это обеспечивает, в том числе и клинический эффект: уменьшение частоты реализации биотравмы легких и сроки лечения пациентов в ОРИТ.

Из полученных данных видно, что препаратом выбора при необходимости осуществления длительной седации у пациентов в критическом состоянии 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 ткани.

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 клинико - 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 аналгезией: 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; дексмедетомидин 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 верхнестебельного 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 вертебробазилярном 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 %, ($\tau = -0,800$; $p = 0,031$); ERBO₂ 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. ($\tau = -0,682$; $p = 0,034$); ERBO₂ 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) $\pm 9,3$ - $42,2 \pm 1,2$ (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 с постоянной 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 биспектрального индекса (BIS) 39 - 47 ($43,1 \pm 3,2$) и показателям сатурации кислорода в центральной вене ($ScvO_2$) 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 $604,3 \pm 24,3$ $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$; мидазолама – $84,3 \pm 7,2$ $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$; пропофола – $2004,3 \pm 88,8$ $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$; дексмететомидина – $1,10 \pm 0,20$ $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

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, представленная в таблице:

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 Тиопентал натрия, мкг/кг/час	$604,3 \pm 24,3$	$545,5 \pm 21,0$	$577,7 \pm 22,9$	$534,2 \pm 24,6$	$468,3 \pm 22,6 \# \diamond$	$413,3 \pm 23,5 \# \diamond$
Доза Пропофола, мкг/кг/час	$1600,9 \pm 16,3$	$1516,3 \pm 18,2$	$1527,2 \pm 10,0 \#$	$1466,1 \pm 13,0 \#$	$1439,3 \pm 9,3 \# \diamond$	$1257,2 \pm 10,5 \# \diamond$
Доза Мидазолама, мкг/кг/час	$84,3 \pm 7,2$	$67,4 \pm 5,2$	$67,4 \pm 5,2$	$54,8 \pm 2,2 \#$	$54,8 \pm 2,2 \# \diamond$	$42,2 \pm 1,2 \# \diamond$

4. Инфузия дексмететомидина 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 пациентов 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 100мл/час. Обязательным является ночной перерыв в кормлении, подъем головного конца на 30-45°, контроль остаточного объема желудка (50-150мл) каждые 4-6 ч и уровня внутрибрюшного давления (не более 12 мм рт.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 $679,9 \pm 12,1$ мкг/кг/час на 4,7% (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) ($p < 0,05$).

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

8. С целью создания возможности пробуждения пациентов с политравмой, для оценки их неврологического и витального статуса, определения восстановления системных показателей для их экстубации и т.д., нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина, на 5-е сутки проводимой терапии прекращают введение седативного препарата в 09.00. При показателях BIS-монитора $48,0 \pm 3,1$ начинают болюсное внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00. Это позволяет через 60 минут у 100% пациентов достигнуть активизации их состояния. Общая длительность действия серотонина адипината у пациентов составляла от 45 до 90 минут.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	Антибактериальная терапия
ВАП	Вентилятор-ассоциированная пневмония
ВББ	Вертебробазилярный бассейн
ВИЛ	Внутривенная инфузия лидокаина
ГАМК	γ -аминомасляная кислота
ДЗЛА	Давление заклинивания легочной артерии
ДЛА	Давление в легочной артерии
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИИ	Индекс интоксикации
КБ	Каротидный бассейн
ММС	Моноцитарно-макрофагальная система
МПКГ	Межполушарная когерентность
НА	Ненаркотические анальгетики
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
НСТ-тест	Тест восстановления нитросинего тетразолия
ОНП	Острая недостаточность печени
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСМ	Относительная спектральная мощность
ПОКД	Послеоперационная когнитивная дисфункция
САД	Среднее артериальное давление
СМА	Средняя мозговая артерия
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТВВА	Тотальная внутривенная анестезия
ЦНС	Центральная нервная система
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
a-vPO ₂	Степень утилизации кислорода тканями
BIS	Биспектральный индекс
CO	Сердечный выброс
CNTF	Цилиарный Нейротрофический фактор
СРБ	С-реактивный белок
DO ₂	Доставка кислорода к тканям

DO ₂ I	Индекс доставки кислорода к тканям
FiO ₂	Фракция кислорода в дыхательной смеси
GCS	Шкала ком Глазго
KERO ₂	Коэффициент экстракции кислорода тканями
KYO ₂	Степень утилизации мозговой тканью кислорода
MMSE	Mini Mental State Examination, шкала оценки ментальных функций
NK -клетки	клетки - натуральные киллеры (Natural killer)
NMDA - рецепторы	N-метил-d-аспартат рецепторы
SOFA, шкала	Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности и летальности в ОИТ
SpO ₂	Сатурация крови, т.е. насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
SvO ₂	Насыщение гемоглобина венозной крови кислородом
PaO ₂	Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
VO ₂	Потребление кислорода тканями
VO ₂ I	Индекс потребления кислорода тканями

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдуллаев, Х.Т. Доставка и кислородный баланс у больных с острой массивной кровопотерей [Текст] / Х.Т. Абдуллаев // Эфферентная терапия. – 2008. – Т.14, №3-4. – С.564-567.
2. Агаджанян, И.А. О некоторых физиологических механизмах изменения устойчивости организма к гипоксии в разное время суток [Текст] / И.А. Агаджанян, А.М. Рафиков // Биологические ритмы. – Горький, 1970. – С. 6.
3. Аксельрод, Б.А. Мониторинг тканевой оксигенации: новая краска в палитре анестезиолога? [Текст] / Б.А. Аксельрод // Вестник интенсивной терапии. – 2012. – №1. – С. 8-14.
4. Алякринский, Б.С. По закону ритма [Текст] / Б.А. Алякринский, С.И. Степанова. – М.: «Наука», 1985. – 175 с.
5. Анализ эффективности применения мелатонина в качестве препарата для премедикации в сравнении с пероральным приемом мидазолама [Текст] / В.М. Женило [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №5. – С.74-76.
6. Анисимов, В.Н. Антиоксидантная роль эпиталамина и мелатонина [Текст] / В.Н. Анисимов, А.В. Арутюнов, В.Х. Хавинсон // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. – СПб: Наука, 1996. – С. 15.
7. Антонов, А.А. Системный аппаратный мониторинг (физиологические аспекты) [Текст] / А.А. Антонов, Н.Е. Буров // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – №3. – С. 8-12.
8. Арушанян, Э.Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 2. Влияние мелатонина на сердечную деятельность в норме и при патологии [Текст] / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №2. – С.90 – 95.

9. Асланян, Н.Л. Косайнор-анализ биологических ритмов [Текст] / Н.Л. Асланян. – Ереван, 1979. – 20 с.
10. Ахильгова, Л.И. Мелатонин и серотонин в стратегии фармакологической регуляции циркадного ритма при проведении седативной терапии [Текст]: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / Ахильгова Лидия Ильясовна. – Донецк, 2019. – 24 с.
11. Багаев, В.Г. Сравнительная оценка седации и аналгезии при анестезии ксеноном и севофлураном у детей [Текст] / В.Г. Багаев, В.Г. Амчеславский, М.Ю. Давыдов // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С. 19.
12. Багдасарян, Р.А. Частотно-индивидуальный косайноранализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии: методические рекомендации [Текст] / Р.А. Багдасарян. – Ереван, 1980. – 30 с.
13. Баландин, В.В. Первый опыт безопиоидной анестезии/анальгезии и седации на основе дексмететомидина при онкологических операциях на голове и шее у пациентов с «трудными» дыхательными путями [Текст] / В.В. Баландин, Е.С. Горобец // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – №5. – С.13-15.
14. Бельшев, С.Ю. Седация в интенсивной терапии. Обзор современного состояния проблемы [Текст] / С.Ю. Бельшев, А.Л. Левит // Общая реаниматология. – 2012. – Т.7, №3. – С.45-49.
15. Биспектральный анализ ЭЭГ в анестезиологии [Текст] / Л.М. Карев [и др.] // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2004. – №4. – С.80.
16. Болякина, Г.К. Клиническая эпидемиология. Доказательная медицина. Критические состояния [Текст] / Г.К. Болякина // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т.5, №3. – С.48-62.
17. Бунятян, А.А. Анестезиология, Национальное руководство [Текст] / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа». - 2006. – 1100 с.

- 18.Верещагин, Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме [Текст] / Е.И. Верещагин // Интенсивная терапия. – 2006. – №3(7). – С.187-194.
- 19.Вернер, К. Церебральный мониторинг и нейрональная защита [Текст] / К. Венер //Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (особая папка). – Архангельск, 2006. – С.215-225.
- 20.Виноградов, В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA [Текст] / В.Л. Виноградов, И.Ю. Ларионов, В.Г. Дулуб // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3.– С. 44-48.
- 21.Виноградов, В.Л. Мониторинг биспектрального индекса (BIS) у пострадавших с черепно-мозговой травмой. Первый опыт [Текст] / В.Л. Виноградов // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С. 99-100.
- 22.Влияние мелаксена (мелатонина) на показатели суточного мониторингирования артериального давления у больных с сердечно-сосудистой патологией в период магнитных бурь [Текст] / А.В. Смирнова [и др.] // I Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 126-127.
- 23.Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы свободнорадикального окисления липидов в динамике травматического шока [Текст] / В.Д. Слепушкин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – №4. – С. 387-391.
- 24.Влияние мелатонина на энергообеспеченность тканей в динамике экспериментального травматического шока [Текст] / И.В. Егоров [и др.] // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 1998. –№1. – С. 29-31.
- 25.Водно-электролитный и кислотно-основной баланс [Текст] / М. М. Горн, У. И. Хейтц, П. Л. Сверинген. – Санкт-Петербург: Невский диалект, 1999. – 320 с.

- 26.Военнов, О.В. Опыт применения мониторинга глубины анестезии у нейрохирургических пациентов [Текст] / О.В. Военнов, А.В. Грибков // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – №5. – С.10.
- 27.Войно-Ясенецкий, М.В. Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. [Текст] / М.В. Войно-Ясенецкий. – Л., 1974. – 147 с.
- 28.Гвак, Г.В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии [Текст] / Г.В. Гвак // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 65 – 66.
- 29.Гологорский, В.А. О проблеме адекватности анестезии [Текст] / В.А.Гологорский, Т.Ф.Гриненко, Л.Д.Макарова // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – № 2. – С. 3-6.
- 30.Гологорский, В.А. Проблема седации в интенсивной терапии [Текст] / В.А. Гологорский // Вестник интенсивной терапии. Приложение к журналу. – 1998. – С.7-13.
- 31.Горячев, А.С. Основы ИВЛ [Текст] / А.С. Горячев, И.А. Савин. – М.: Медиздат, 2009. – 255 с.
- 32.Гринхаль, Т. Основы доказательной медицины [Текст] / Т. Гринхаль. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 336 с.
- 33.Губаев, С.З. Церебральная оксиметрия при операциях на сонных артериях [Текст] / С.З. Губаев, Б.Б. Бирагов // Новое в анестезиологии-реаниматологии и хирургии: материалы научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и хирургов СКФО с международным участием. – Беслан-Владикавказ, 2011. – С. 40-42.
- 34.Дексдор. Монография о продукте [Текст]. – М.:Орион Фарма, 2012. – 53 с.
- 35.Дексметомидин – послеоперационное обезболивание и седация в брюшно-полостной хирургии [Текст] / В.А. Гурьянов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №6. – С.21-24.
- 36.Демещенко, В.А. Нозокомиальная пневмония у пациентов с абдоминальным сепсисом: факторы риска и пути профилактики [Текст] / В.А. Демещенко,

- В.А. Багин, В.А. Руднов // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С.52.
- 37.Десятилетний опыт профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите: анализ 223 случаев [Текст] / А.И. Дацюк [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – №2. – С.19-26.
- 38.Дильман, В. Большие биологические часы [Текст] / В. Дильман. – М.: «Знание», 1986. – 255 с.
- 39.Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии: монография [Текст]. – Roche, 1998. – 100 с.
- 40.Дьяченко, П.К. Хирургический шок [Текст] / П.К. Дьяченко. – Спб.: «Медицина», Ленинградское отделение, 1968. – 335 с.
- 41.Егоров, И.В. Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы перекисного окисления липидов при травматическом шоке [Текст] / И.В. Егоров, В.Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №2. – С.24-26.
- 42.Егоров, И.В. Влияние мелатонина на состояние тканевого метаболизма при гиповолемическом шоке [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук / И.В. Егоров. – Кемерово, 1999. – 22 с.
- 43.Еременко, А.А. Применение дексмететомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [Текст] / А.А. Еременко, Е.В. Чернова // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №5. – С.4-8.
- 44.Еременко, А.А. Сравнение дексмететомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [Текст] / А.А. Еременко, Е.В. Чернова // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №2. – С.37-40.
- 45.Женило, В.М. Оценка центрального действия дормикума методом регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов [Текст] / В.М.

- Женило, Н.Н. Рыжих // Вестник интенсивной терапии. Приложение к журналу. – 1998. – С.29.
46. Заболотских, И.Б. Седация в интенсивной терапии [Текст] / И.Б. Заболотских, Е.В. Песняк. – Петрозаводск: ООО «ИнтелТек», 2007. – 80 с.
47. Загреков, В.И. Особенности анестезиологического обеспечения операций эндопротезирования тазобедренного сустава [Текст] / В.И. Загреков // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – №1. – С.3-29.
48. Замятин, М.Н. BIS-монитор и его клиническое значение [Текст] / М.Н. Замятин, Б.А. Теплых // Здоровоохранение. – 2010. – № 3. – С.38.
49. Затевахин, И.И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке [Текст] / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник. – М., 2016. – 28 с.
50. Зильбер, А.П. Влияние дормикума и анексата на механику дыхания, нейрореспираторный драйв и дыхательные мышцы [Текст] / А.П. Зильбер, Э.К. Шахмирзаева, М.Р. Каракозов // Вестник интенсивной терапии. Приложение. – 1998. – С.19-22.
51. Интраоперационная оценка мультимодального нейромониторинга в профилактике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий [Текст] / А.В. Шмигельский [и др.] // Интенсивная терапия. – 2006. – №3(7). – С.146-155.
52. Инфузионно-трансфузионная терапия гиповолемического шока [Текст] / Б.Н. Шах [и др.]. – Санкт-Петербург, 2015. – 56 с.
53. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов отделения интенсивной терапии / А.Н. Колесников [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, №1. – С.66-76.
54. Калинин, А.Г. Обработка данных методами математической статистики: монография [Текст] / А.Г. Калинин. – Чита: ЗИП СибУПК, 2015. – 106 с.

55. Касавина, Б.С. Суточные ритмы в железах внутренней секреции [Текст] / Б.С. Касавина, Ю.А. Романов // Успехи современной биологии. – 1966. – Т.62, Вып. 2(5). – С. 248-263.
56. Келли, С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации (Руководство для врачей по использованию технологии биспектрального индекса) [Текст] / С.Д. Келли. – М.: «Аспект», 2009. – 141 с.
57. Киселев, В.В. Селективная деконтаминация кишечника в комплексной терапии больных с острым тяжелым панкреатитом [Текст] / В.В. Киселев, А.М. Аносов, М.С. Жигалова // Тезисы Форума анестезиологов и реаниматологов России. – М., 2019. – С. 129.
58. Киселев, В.В. Энтеральная коррекция как компонент стартовой терапии энтерального питания у пациентов в ОРИТ [Текст] / В.В. Киселев, А.А. Рык, И.С. Алиев // Тезисы Форума анестезиологов и реаниматологов России. – М., 2019. – С.130.
59. Кичин, В.В. Сравнительное влияние контролируемой седации седоаналгезии на стрессиндуцированные изменения в эндокринной системе пострадавших с острым паренхиматозным поражением легких вследствие тяжелой сочетанной травмы в условиях проводимой искусственной вентиляции легких [Текст] / В.В. Кичин, А.С. Куликов // Тезисы 3 сессии МНОАР. – М., 2002. – С.55-56.
60. Клигуненко, Е.Н. Интенсивная терапия кровопотери [Текст] / Е.Н. Клигуненко, О.В. Кравец. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 107 с.
61. Козлов, И.А. Диприван-ЭДТА для седации в отделениях интенсивной терапии [Текст] / И.А. Козлов, С.В. Воронин // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №2. – С.13-18.
62. Козлов, И.А. Седация диприваном-ЭДТА в ОРИТ: методические рекомендации [Текст] / И.А. Козлов. – М., 2010. – 5 с.
63. Козырева, Н.В. Принципы и методы общей анестезии и седации при эндоскопических исследованиях [Текст] / Н.В. Козырева // Клиническая эндоскопия. – 2008. – №4(17). – С.46-51.

64. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / Колесников Андрей Николаевич. – Донецк, 2016. – 40 с.
65. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" / Колесников Андрей Николаевич. – Донецк, 2016. – том 1(468 с.) и том 2 (231 с.).
66. Колесников, А.Н. Тактика интенсивной терапии у пострадавших при локальных вооруженных конфликтах и террористических актах в условиях ограниченных медицинских сил и средств [Текст] / А.Н. Колесников, А.М. Плиев, В.Д. Слепушкин, В.З. Тотиков. – Донецк-Цхинвал-Владикавказ, 2019. – 268 с.
67. Колесниченко, А.П. Основы респираторной поддержки в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии [Текст]. / А.П. Колесниченко, А.И. Грицан. – Красноярск, 2000. – 215 с.
68. Комаров, Ф.И. Предмет, задачи и основные направления хронобиологических исследований в отечественной физиологии [Текст] / Ф.И. Комаров, Н.И. Моисеева // Физиология человека. – 1983. – Т.9, №6. – С.1011- 1022.
69. Кондратьев, А.Н. Седация с сохранением сознания при диагностических и лечебных процедурах [Текст] / А.Н. Кондратьев, А.А. Никитин // Вестник интенсивной терапии. Приложение. – 1998. – С.14-18.
70. Короткова, О.М. Некоторые аспекты анестезиологического обеспечения в эндоскопической практике [Текст] / О.М. Короткова, О.Н. Митякова, С.А. Гринченко // Клиническая эндоскопия. – 2009. – №4(21). – С.15-16.
71. Кортеева, Р.А. Влияние гипнотиков на глубину седации по данным BIS-спектрального анализа и кислородный баланс у критических больных [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Кортеева. – Владикавказ, 2012. – 110с.

- 72.Кортеева, Р.А. Влияние гипнотиков на глубину седации по данным BIS-спектрального анализа и кислородный баланс у критических больных [Текст] автореф. дис. ...канд. мед. наук / Р.А. Кортеева. – Ростов-на-Дону, 2012. – 24с.
73. Кропотов, Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия [Текст] / Ю. Д. Кропотов. – Донецк: Издательство «Заславский А.Ю.», 2010. - 512 с.
- 74.Кулагин, В.К. Патологическая физиология травмы и шока [Текст] / В.К. Кулагин. – Л.: «Медицина», Ленинградское отделение, 1978. – 295 с.
- 75.Куликов, А.С. Дексмететомидин: новые возможности в анестезиологии [Текст] / А.С. Куликов, А.Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №1. – С.37-41.
- 76.Ланг, Т. Как описывать статистику в медицине [Текст] / Т. Ланг, М. Сесик // Практика и медицина. – 2016. – 480 с.
- 77.Ларионов, И.Ю. Биспектральный индекс – метод контроля адекватной общей анестезии у обожженных [Текст] / И.Ю. Ларионов, В.Л. Виноградов // Комбустиология. – 2004. – №19. – С. 5-12 .
- 78.Ларионов, И.Ю. Биспектральный индекс ЭЭГ как метод контроля уровня седации во время внутривенной анестезии на основе дипривана у ожоговых больных [Текст] / И.Ю. Ларионов, В.Л. Виноградов // Альманах Анестезиологии и реаниматологии – 2001. – №1. – С.42.
- 79.Лебединский, К.М. Основы респираторной поддержки [Текст] / К.М. Лебединский, В.А. Мазурок, А.В. Нефедов. – Санкт-Петербург: Человек, 2008. – 208 с.
- 80.Левин, Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / Я.И. Левин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 26. – С. 1732-1734.
- 81.Лозенко, С.П. Возможности применения монитора глубины анестезии для контроля степени седации у травматологических пациентов, оперированных в условиях регионарной анестезии [Текст] / С.П. Лозенко, И.Н. Пасечник, Р.Р.

- Губайдуллин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – Приложение к №5. – С.17-18.
- 82.Лопатин, А.Ф. Алгоритм седации диприваном в амбулаторной практике [Текст] / А.Ф. Лопатин, И.Х. Хапий, И.В. Салынцев // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С. 92-93.
- 83.Лубнин, А.Ю. Церебральная оксиметрия [Текст] / А.Ю. Лубнин, А.В. Шмигельский // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – №2. – С.85-90.
- 84.Лях, Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT [Текст]/ Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 155-167.
- 85.Мазурок, В.А. Острая массивная кровопотеря [Текст] / В.А. Мазурок, К.М. Лебединский, А.Е. Карелов. – Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2009. – 191 с.
- 86.Марино, П.Л. Интенсивная терапия [Текст] / П.Л. Марино. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. – 635 с.
- 87.Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика [Текст] / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
- 88.Меланостимулирующий гормон и адаптация [Текст] / Б.Е. Мельник [и др.]. – Кишинев: Штиинца, 1983. – 150 с.
89. Мелатонин и серотонин как факторы, обуславливающие глубину седации у пациентов в ночное и дневное время суток [Текст] / Л. И. Ахильгова, А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, М. Ю. Осканова // «Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии»: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – 2018. – С.6-8.
- 90.Мерденова, Л.А. Мелатонин – межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма [Текст] / Л.А. Мерденова, З.Ю. Созаева, Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009. – Т.8, Вып.14. – С. 34-40.

91. Механизм развития амнезии при общей анестезии пропофолом [Текст] / В.М. Женило [и др.] // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С.63-64.
92. Милин, Р. Загадки эпифиза [Текст] / Р. Милин. – М.: Знание, 1974. – С. 200-213.
93. Моисеева, Н.И. Временная среда и биологические ритмы [Текст] / Н.И. Моисеева, В.М. Сысуев. – М.: Наука, 1981. – 126 с.
94. Молчанов, И.В. Рациональное применение бензодиазепинов и их антагониста флюмазенила (анексата) в анестезиологической практике [Текст] / И.В. Молчанов // Вестник интенсивной терапии. Приложение. – 1998. – С.23-25.
95. Мониторинг анестезии. Методические рекомендации [Текст] / Н.Р. Ширинбеков [и др.]. – С.-Петербург, 2008. – 14 с.
96. Мустафаева, М.И. Теория и практика медикаментозной седации «кетолом» [Текст] / М.И. Мустафаева, В.М. Мизиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т.6, №5. – С.2-8.
97. Назаров, И.П. Стресспротекторная и индивидуальная премедикация в анестезиологии [Текст] / И.П. Назаров, В.Т. Гололобов, И.Г. Инжутова. – Красноярск, 2000. – 290 с.
98. Неговский, В.А. Вводная ингаляционная анестезия у больных с тиреотоксикозом [Текст] / В.А. Неговский, В.Н. Замятин // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С. 107.
99. Надбитова, Р.А. Современное состояние проблемы седативной терапии и ее мониторинг в отделении реанимации у детей [Текст] / Р.А. Надбитова // Новости анестезиологии и реанимации. – 2009. – №3. – С.3-18.
100. Нейровегетативное торможение как компонент общей анестезии [Текст] // Дарбинян Т.М [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – № 2. – С. 3-9.
101. Нейропротекция и нейропластичность. Монография [Текст] / И. Ф. Беленичев [и др.]. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. – 512 с.

102. Нейрофизиологические методы оценки адекватности общей анестезии: учебно-методическое пособие [Текст] / А.А. Бычков [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2011. – 53 с.
103. Никитин, Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга: Учебное пособие [Текст] / Ю.М. Никитин. – Институт неврологии РАМН АО "Спектрмед", 1995. – 45с.
104. Обеспечение безопасности вертеброхирургических операций высокого риска [Текст] / Д.С. Лукьянов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №5. – С.55-56.
105. Овечкин, А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии [Текст] / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С.21-26.
106. Овечкин, А.М. Диприван-ЭДТА – выбор в пользу безопасности пациентов [Текст] / А.М. Овечкин, Ю.В. Гагарина // Анестезиология и реаниматология. - 2002. – №3. – С.52-55.
107. Одновременная коррекция электролитного состава и кислотно-щелочного равновесия крови инфузией раствора ПлазмаЛит у критических больных [Текст] / В.Д. Слепушкин [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии: материалы научно-практической конференции. – Нальчик, 2010. – С.165.
108. Оптимизация анестезиологического пособия при проведении внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования [Текст] / В.М. Женило [и др.] // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С.61-63.
109. Оптимизация уровня седации у травматологических больных, оперированных в условиях регионарной анестезии [Текст] / С.П. Лозенко [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли – 2012. – Т.6, №1. – С.21-27.

110. Опыт использования биспектрального индекса ЭЭГ для оценки адекватности анестезии у больных с термической травмой [Текст] / И.Ю. Ларионов [и др.] // Альманах МНОАР. – 1999. – Вып.1. – С.36-37.
111. Осканова, М.Ю. Седативная терапия с использованием мелатонина у больных, находящихся в критическом состоянии [Текст] / М.Ю. Осканова, Л.И. Ахильгова, В.Д. Слепушкин // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т.13, №1. – С.68.
112. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] // Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. – Д.: «Папакица Е.К.», 2006. – 214 с.
113. Островая, Т. В. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (Тиоцетам) [Текст] / Т. В. Островая, В. И. Черный, И. А. Андропова // Международный неврологический журнал. - 2007. - № 2 (12). - С. 53-62.
114. Павлинов, С.А. Суточный ритм содержания s-аденозилметионина и активность оксииндоло-метилтрансферазы в эпифизе крыс [Текст] / С.А. Павлинов, В.А. Исаченков // Биохимия. – 1981. – Т.46, № 9. – С.1667-1673.
115. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии: методические рекомендации [Текст] / А.В. Бутров [и др.] – Москва, 2006. – 45 с.
116. Патологические и фармакологические подходы к инфузионно-трансфузионной терапии острых кровотечений [Текст] / В.Д. Слепушкин [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2008. – 157 с.
117. Попова, Т.С. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии [Текст] / Т.С. Попова, Т.Ш. Тамазашвили, А.Е. Шестопалов. – М.: М-СИТИ, 1996. – 221 с.
118. Попова, Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях [Текст] / Т.С. Попова, Т.Ш. Тамазашвили, А.Е. Шестопалов. – М.: Издательский дом «М-Вести», 2002.- 319 с.

119. Прокошев, П.В. Использование BIS-мониторинга для оценки гипнотического компонента анестезии при различных видах анестезии [Текст] / П.В. Прокошев, С.Г. Горло // Врач. – 2009. – №3. – С.1-3.
120. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 305 с.
121. Роль циркадных биоритмов в оценке состояния больных и эффективности лечения. [Текст] / В.Г. Пашинский [и др.] // Тезисы XVIII Всесоюзного съезда терапевтов. – М., 1981. – С. 86-88.
122. Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний [Текст] / Г.А. Рябов. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
123. Сафонова, О.А. Влияние мелатонина на содержание диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации [Текст] / О.А. Сафонова, М.М. Свиридов, Т.Н. Попова // 1 Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 125-127.
124. Свиридов, С.В. BIS-мониторинг вводной анестезии на основе дормикума, фентанила и пропофола [Текст] / С.В. Свиридов, И.В. Веденина, А.В. Карпов // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С.126-127.
125. Седативной терапии натрия оксибутиратом и реланиумом у детей в отделении реанимации [Текст] / И.Ф. Острейков [и др.] // Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в РФ: всероссийское совещание. – М., 2008. – С.33-34.
126. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: клинические рекомендации «Анестезиология и реаниматология» [Текст] / В.И. Потиевская [и др.]. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР - Медиа», 2016. – С.833-857.
127. Слепушкин, В.Д. Анестезия и реанимация в медицине катастроф [Текст] / В.Д. Слепушкин, В.А. Селиванов. – Владикавказ, 2005. – 145 с.

128. Слепушкин, В.Д. Использование дипривана в анестезиологии и интенсивной терапии: методические рекомендации [Текст] / В.Д. Слепушкин, С.В. Васильев, А.Б. Мулов. – Новокузнецк, 1995. – 9 с.
129. Слепушкин, В.Д. Кратковременная седация больных в отделении интенсивной терапии: пропофол препарат выбора [Текст] / В.Д. Слепушкин, М.Г. Чеченин // Всероссийский Пленум правления общества и Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы. – Омск, 1977. – С.207.
130. Слепушкин, В.Д. Нарушение суточного биоритма у больных в отделении реанимации: причины, пути устранения [Текст] / В.Д. Слепушкин // I Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 91-92.
131. Слепушкин, В.Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина [Текст] / В.Д. Слепушкин // XI съезд анестезиологов и реаниматологов РФ: сборник материалов съезда. – С.-Петербург, 2008. – С.662.
132. Слепушкин, В.Д. Респираторный дистресс-синдром: эффективность комплексного применения кинетической терапии и седации диприваном [Текст] / В.Д. Слепушкин, М.Г. Чеченин // Актуальные вопросы интенсивной терапии: материалы научно-практической конференции. – Уфа, 1997. – С.26-28.
133. Слепушкин, В.Д. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии [Текст] / В.Д. Слепушкин, Г.В. Цориев, А.Х. Кишев // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18, №4. – С.243.
134. Слепушкин, В.Д. Эпифиз и адаптация организма [Текст] / В.Д. Слепушкин, В.Г. Пашинский. – Томск: Изд-во Томского университета, 1982. – 210 с.
135. Смит, Й. Тотальная внутривенная анестезия [Текст] / Й. Смит, П. Уайт; пер. с англ. – М.: Бином, 2006. – 176 с.

136. Современный подход к комплексной терапии послеоперационного пареза кишечника у хирургических больных [Текст] / И.А. Соловьев [и др.]. – М.: ПРОФИТ ФАРМ, 2017. – 8 с.
137. «Спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма (обзор литературы) [Текст] / А.Н. Колесников [и др.] // Университетская клиника. – 2019. – №1 (30). – С.72-79.
138. Тетов, М.Х. Парентеральное питание у хирургических больных с учетом циркадного ритма [Текст] / М.Х. Тетов, В.Д. Слепушкин // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т.14, №1. – С.49.
139. Тихова, Г.П. Четырехпольная таблица частот – Бритва Оккама в мире статистики [Текст] / Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли.-2012. – Т.VI, №3. – С.69-75.
140. Торшин, В.И. Использование биоритмологических изменений показателей кардиореспираторной системы для оценки функционального состояния больных [Текст] / В.И. Торшин, А.Е. Северин, Е.В. Агрикова // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – №3. – С.69.
141. Транспорт кислорода в условиях искусственной вентиляции легких [Текст] / М.Б. Конторович [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – №3. – С.11-15.
142. Ультразвуковая доплерография в диагностике стеноокклюзирующих поражений экстра- и интракраниальных артерий головного мозга [Текст] / В.А. Пятикоп [и др.] // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. – 2015. – Т.4, №14. – С.9-15.
143. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) [Текст]. – М., 2009. – Выпуск 9. – 940 с.
144. Фролова, М.Ю. Серотонин сыворотки крови и тромбоцитов как маркер тяжести тревожно-депрессивных расстройств у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. [Текст] / М.Ю. Фролова, Е.В. Бутырина // Многопрофильная клиника

- XXI века: передовые медицинские технологии: материалы Международной научно-практической конференции. – С.-Петербург, 2011. – С.210.
145. Хетагурова, Л.Г. Хронопатофизиология – новое направление классической патофизиологии [Текст] / Л.Г. Хетагурова // I Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 47-55.
 146. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии [Текст] / В. Д. Слепушкин [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18, №4. – С.243.
 147. Церебральная оксиметрия в параинфракрасном диапазоне. Возможности использования в нейрореанимационном отделении [Текст] / С.В. Царенко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №4. – С.68-70.
 148. Циркадные ритмы в лечении реанимационных больных [Текст]/ А.Н. Колесников [и др.] // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №1. – С.73-79.
 149. Чеченин, М.Г. Применение пропофола в интенсивной терапии [Текст] / М.Г. Чеченин, В.Д. Слепушкин // Реаниматология и интенсивная терапия. – 1977. – №3. – С.22-26.
 150. Шапиро, Г.А. Мелатонин (Обзор литературы) [Текст] / Г.А.Шапиро, С.Р. Кейль // Проблемы эндокринологии. –1967. – Т.13, № 2. – С. 110-116.
 151. Шидловский, А.С. Второй поворот к «сонной терапии в хирургической клинике» за последние 100 лет: состоится ли «ренессанс» [Текст] / А.С. Шидловский, М.С. Акулов // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – №3. – С.52-58.
 152. Шурыгин, И.А. Мониторинг дыхания. Пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия [Текст] / И.А. Шурыгин. – Москва-Санкт-Петербург, 2000. – 300с.
 153. Эпифиз, иммунитет и рак [Текст] / В.Д. Слепушкин [и др.]. – Томск: Изд-во Томского университета, 1990. – 147 с.
 154. Эпштейн, С.Л. Ларингеальная маска «трубка эндотрахеальная ларингеальная 90» в практике отделения анестезиологии и реанимации

- многопрофильной клиники [Текст] / С.Л. Эпштейн // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – №4. – С.46-51.
155. Эффект анексата после седации дормикумом при онкоурологических операциях в условиях спинальной анестезии [Текст] / А.И. Салтанов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – Приложение. – С.31-32.
 156. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Спб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
 157. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation [Text] / K. Dere [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol.27, №7. – P.648-652.
 158. A comparison of multimodal analgesic approaches in institutional enhanced recovery after surgery protocols for colorectal surgery: pharmacological agents [Text] / E.M. Helander [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2017. – Vol. 27. – P.903-908.
 159. A method to produce sedation in critically ill patients [Text] / S.M. Watling [et al.] // Ann.Pharmacother. – 1996. – Vol.30. – P.1227-1231.
 160. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain [Text] / B. Doleman [et al.] // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70. – P.1186-1204.
 161. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia [Text] / K. Laskowski [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2011. Vol. 58. – P. 911-923.
 162. Abelson, K.S. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats [Text] / K.S. Abelson, A.U. Höglund // Neurosci Lett. – 2002. – Vol.317. – P.93-96.
 163. Abernethy, D.R. Lidocaine disposition in obesity [Text] / D.R. Abernethy, D.J. Greenblatt // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 1183-1186.
 164. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit [Text] / N.S. Freedman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163. – P. 451-457.

165. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedation and artificially ventilated intensive care patients [Text] / K. Olofsson [et al.] // *Acta Anaesth. Scand.* – 2004. – Vol.48. – P.679-684.
166. Absalom, A.R. Effects of the auditory stimuli of an auditory evoked potential system on levels of consciousness and on the bispectral index [Text] / A.R. Absalom, N. Sutcliffe, G.N. Kenny // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol.87. – P. 778-780.
167. Absalom, A.R. Overview of Target Controlled Infusions and Total Intravenous Anaesthesia [Text] / A.R.Absalom, M.Struys. – Acadtmia Press, 2007. – 108 p.
168. Acute hypoxia during propofol-anesthesia, but not during sevoflurane-anesthesia, stimulates macro- and microcirculatory hemodynamics in dogs [Text] / L. Schwart [et al.] // *Europen J. Anaesth.* – 2012. – Vol.291, Suppl. – P.3.
169. Acute pain management: scientific evidence. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (4th edition) [Electronic resource] / S.A. Chug [et al.]. – Melbourne: ANZCA & FPM, 2015. – Access mode:
http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final.
170. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] // R. Bellomo [et al.] // *Group. Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 204-212.
171. Adenosine potentiates the sedative effect of midazolam without respiratory depression in rabbits [Text] / A. Fukunaga [et al.] // *Abstr. 10 World Congr. Anaesth.* – Netherlands, 1992. – P. 223.
172. Advanced in patient comfort: awake, delirious, or restrained [Text] / M. Trivedy [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol.103, №1. – P.2-5.
173. Ahmed, S. Dexmedetomidin use in the ICU: are we there yet? [Text] / S. Ahmed, R. Murugan // *Crit. Care.* – 2013. – Vol.17, № 30. – P.1186-1270.

174. Aken, H. Anaesthetic management of the patient with brain tumour: are there still controversies? [Text] / H. Aken, J. Hemelrijck // European Society of Anaesthesiologists. Refresher Course Lectures. – 1994. – P. 61-70.
175. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients [Electronic resource] / K. Chen [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 1. – CD010269. – Access mode:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879090>
176. Alprazolam increases food intake in humans [Text] / M.Haney, S.D. Comer, M.W. Fischman, R.W. Foltin // Psychopharmacology. – 1997. – Vol. 132. – P.311-314.
177. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta- analysis [Text] / J.S. Khan [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2016. – Vol. 28. – P. 95-104.
178. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron [Text] / S.D. Skaper, L. Facci, M. Zusso, P. Giusti // Front. Cell Neurosci. – 2018. – Vol.12. – P.72.
179. Analgesia administration, pain intensiti, and patient satiafaction in cardiac surgical patients [Text] / D.A. Meehan [et al.] // Am.J.Crit.Care. – 1995. – Vol.4. – P.435-442.
180. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis [Text] / J.D. Murphy [et al.] // Middle East J. Anesthesiol. – 2013. – Vol. 22. – P.11-20.
181. Anesthesia A warenes and the Bispectral Index [Text] / M.S. Avidan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.11. – P.1097-1108.
182. Angele, M.K. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection [Text] / M.K. Angele, E. Faist // Crit. Care BioMed. Central. – 2002. – Vol.6. – P.298-305.

183. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium [Text] / J.Carbajo-Lozoya [et al.] // Cell Signal. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P.1261-1269.
184. Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of toll-like receptors, cytokine production and phagocytosis in vitro [Text] / C. Bode [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2014. – Vol.18. – P.27-34.
185. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade [Text] / T. Piegeler [et al.] // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 117. – P.548-559.
186. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system [Text] / U. Muth-Selbach [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 613. – P. 68-73.
187. Antitumor effects of lidocaine on human breast cancer cells: an in vitro and in vivo experimental trial [Text] / T.N. Chamaraux-Tran [et al.] // Anticancer Res. – 2018. – Vol. 38/ – P.95-105.
188. Antiviral activity of local anaesthetic agents [Text] / D. De Amici, F. Ramaioli, P. Ceriana, E. Percivalle // J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – Vol. 37.– P.635.
189. Arendt, J. Radioimmunoassay of Melatonin and its Usefulness in Physiological and Clinical Investigation [Text] / J. Arendt // Hormone Res. – 1980. – Vol.12. – P.178-179.
190. Arias, H.R. Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors [Text] / H.R.Arias // Neurosci. Biobehav. Rev. – 1999. – Vol.23. – P.817-843.
191. Arsyad, A. Lidocaine relaxation in isolated rat aortic rings is enhanced by endothelial removal: possible role of Kv, KATP channels and A2a receptor crosstalk [Text] / A.Arsyad, G.P. Dobson // BMC Anesthesiol. – 2016. – Vol. 16. – P.121.

192. Asehnoune, K. Respiratory management in patients with severe brain injury [Text] / K. Asehnoune, A. Roquilly, R. Cinotti // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22. – P.76.
193. Aslanian, N.L. On the methodology of chronobiological investigation in clinical medicine [Text] / N.L. Aslanian, E.M. Krishchian, D.G. Assatrian // Social Diseases and Cronobiology. –1987. – Vol.3. – P.156-161.
194. Aspirating gastric residuals causes occlusion of small-bore feeding tubes [Text] / K.S. Powell [et al.] // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. – 1993. – Vol. 17. – P.243-246.
195. Assessing sedation levels in mechanically ventilated ICU patients with the bispectral index and sedation-agitation scale [Text] / L.E. Simmons [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol.27. – P.1499-1504.
196. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [Text] / D. Brealey [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P.219-223.
197. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine [Text] / V.L. Cook [et al.] // Equine Vet. J. – 2008. – Vol.40. – P.353-357.
198. Axelrod, J. Regulation of circadian rhythms of indolamines in the pineal gland [Text] / J. Axelrod // «Pineal Gland and Endocr. Role Proc». – New-York, London, 1983. – P.1-13.
199. Bartsch, C. Melatonin rhythms in human cancer patients [Text] / C. Bartsch, H. Bartsch // Neuro Endocrinology Letters. – 1987. – Vol.9, №5. – P.306.
200. Bauvois, B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression [Text] / B. Bauvois // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1825, № 1. – P. 29-36.
201. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [Text] / S. Uchino [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P.813-818.

202. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients—importance of sleep deprivation [Text] / G.L. Weinhouse [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol.13. – P.234.
203. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing [Text] / Y. Benjamini, Y. Hochberg // Journal of the royal statistical society Series B. – 1995. – Vol. 57, № 1. – P. 289-300.
204. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD [Text] / N. Li [et al.] // Behav. Brain Res. – 2017. – Vol.322. – P.60-69.
205. Bilalrd, V. Automatic analysis of electroencephalogram: what is its value in the year 2000 for monitoring anesthesia depth? [Text] / V. Bilalrd, I. Constant // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2001. – Vol.20. – P. 763-765.
206. BIS and Ramsay score in critically ill patients: what future? [Text] / E. Mandello [et al.] // Minerva Anesthesiol. – 2002. – Vol.68. – P.37-43.
207. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers [Text] / P.S. Glass [et al.] // Anesthesiology. – 1997. – Vol.86. – P 836-847.
208. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, end alfentanil in healthy volunteers [Text] / P.S. Glass [et al.] //Anesthesiol. – 1997. – №86. – P.836-847.
209. Bispectral and spectral entropy induces at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients [Text] / C. Lysakowski [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2009. – Vol.103(3). – P.387-393.
210. Bispectral index monitoring during balance xenon or sevoflurane anaesthesia in alderly patients [Text] / A.V. Fahlenkamp [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol.27, №10. – P.906-911.
211. Bispectral index quided titration of sevoflurane in on-pump cardiac surgery reduce plasma sevoflurane conctntration and vasopressor requirements: a prospective, controlled, sequential two-arm clinical study [Text] / R. Nitzchke [et al.] // Europ. J. Anaesthesiol. – 2014. – Vol.31, №9. – P.381-385.

212. Bispectral index-guided administration of anaesthesia for transsphenoidal of pituitary tumors: comparison of 3 anaesthetic techniques [Text] / Z. Ali [et al.] // J. Neurosurg. Anaesthesiol. – 2009. – Vol.21(1). – P.10-15.
213. BIS-мониторинг в контроле глубины анестезии у детей при операциях средней продолжительности [Текст] / М.Ф. Ермаченко [и др.] // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2007. – №22. – С.22-24.
214. Blacher, R.S. «Minor» psychological hazards of critical care [Text] / R.S. Blacher // Crit. Care Med. – 1980. – Vol.8. – P.365-366.
215. Blandszun, G. Effect of perioperative systemicalpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / G. Blandszun, C. Lysakowski, N. Elia // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116. – P. 1312-1322.
216. Blouet, C. Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis [Text] / C. Blouet, G.J. Schwartz // Behav. Brain Res. – 2010. – Vol. 209. – P.1-12.
217. Boeckxstaens, G.E. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus [Text] / G.E. Boeckxstaens, W.J. de Jonge // Gut. – 2009. – Vol. 58 – P. 1300-1311.
218. Boisson-Bertrand, J.4 meeting of the anesthesia-resuscitation section of the ORL Department. Lausanne [Text] / J. Boisson-Bertrand, P. Ravussin // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 1991. – Vol.10 (1). – P.1-2.
219. Booth, C.M. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence [Text] / C.M. Booth, D.K. Heyland, W.G. Paterson // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P.1429-1435.
220. Brain Trauma Foundation TBI guidelines for the management of severe traumatic brain injury [Text] / N. Carney [et al.] // Neurosurgery. – 2017. – Vol.80. – P.6-15.
221. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review [Text] / K.P. Harvey, J.D. Adair, M. Isho, R. Robinson // Am. J. Surg. – 2009. – Vol. 198. – P.231-236.
222. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? [Text] / F.Cassinello [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2015. – Vol. 27. – P.262-272.

223. CATCH study investigators. Ropivacaine preperitoneal wound infusion for pain relief and prevention of incisional hyperalgesia after laparoscopic colorectal surgery [Text] / M. Beaussier [et al.] // *Colorectal. Dis.* – 2018. – Vol. 20. – P. 509-519.
224. Cellular localization of GABA receptor alpha subunit immunoreactivity in the rat hypothalamus: relationship with neurones containing orexigenic or anorexigenic peptides [Text] / M. Bäckberg, C. Ultenius, J-M. Fritschy, B. Meister // *J. Neuroendocrinol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 589-604.
225. Central nervous system control of food intake [Text] / M.W. Schwartz [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 661-671.
226. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis [Text] / S. Hofer [et al.] // *Crit. Care.* – 2009. – Vol.13. – R11.
227. Chamaraux-Tran, T.N. The Amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery-potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review [Text] / T.N. Chamaraux-Tran, T. Piegeler // *Front. Med.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P.235.
228. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation [Text] / O. Peñuelas [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P.430-437.
229. Cheng, S.S. Eotaxin/CCL11 is a negative regulator of neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia [Text] / S.S. Cheng, N.W. Lukacs, S.L. Kunkel // *Exp. Mol. Pathol.* – 2002.– Vol.73. – P.1-8.
230. Chollet-Rivier, M. Anaesthesia for procedures in the intensive care unit [Text] / M. Chollet-Rivier, R.L. Chiolerio // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol.1, №1. – P. 447-451.
231. Christopher, K.B. Nutritional metabolomics in critical illness [Text] / K.B. Christopher // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2018. – Vol. 21. – P.121-125.
232. Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice [Text] / C.B. Peek [et al.] // *Science.* – 2013. – Vol. 342. – P.1243417.

233. Clinical efficacy of intravenous lidocaine for thyroidectomy: a prospective, randomized, double-Blind, placebo-controlled trial [Text] / G.J. Choi [et al.] // World J. Surg. – 2016. – Vol. 40. – P.2941-2947.
234. Clinical practice guideliners for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in intensive unit [Text] / J. Barr [et al.] // Critical Care. – 2013. – Vol.41, №1. – P.263-306
235. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyricacid–positive interneurons [Text] / L .Vutskits, E. Gascon, E. Tassonyi, J.Z. Kiss //Anesthesiology. – 2005; – Vol.102, №5. – P. 970–976.
236. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication [Text] / E.E. Frohlich [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2016. – Vol. 56. – P.140-155.
237. Cohen, S.P. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? [Text] / S.P. Cohen, J. Mao // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2003. – Vol. 47. – P.910-911.
238. Colonna, M. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [Text] / M. Colonna, O. Butovsky // Annu. Rev. Immunol. – 2017. – Vol. 35. – P.441-448.
239. Comparison of Small Dose Ketamine and Dexmedetomidine Infusion for Postoperative Analgesia in Spine Surgery—A Prospective Randomized Double-blind Placebo Controlled Study [Text] / N. Garg [et al.] // Journal of Neurosurgical Anesthesiology. – 2016. – Vol. 28, Issue 1. – P. 27-31.
240. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial [Text] / Yuan Han [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2018. – Vol. 18. – P.12.
241. Comparison of the effects of sevofluran and propofol anaesthesia on regional cerebral glucose metabolism in humans using positron emission tomography [Text] / J.-B. Jeong [et al.] // J. Intern. Med. Res. – 2006. – Vol.34, №4. – P.374-384.

242. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery [Text] / C.P. Kuo [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 97. – P.640-646.
243. Contamination of propofol infusions in the intensive care unit incidence and clinical significance [Text] / SAR Webb [et al.] // Intensive Care. – 1998. – Vol.26. – P.162-164.
244. Continuous infusions of lorazepam, midazolam and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patients : A prospective, randomized comparison [Text] / J. McCollam [et al.] // Crit.Care Med. – 1999. – Vol.27. – P.2824-2825.
245. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults [Electronic resource] / S. Weibel [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 6. – CD009642. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864216>.
246. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone [Text] / A.S. Ramsay [et al.] // Br. Med.J. – 1974. – Vol.2. – P.657-659.
247. Cook, D.R. Paediatric anaesthesia pharmacology [Text] / D.R. Cook, P.J. Davis // Paediatric Cardiac Anaesthesia. – Norwalk, 1993. – P.119-150.
248. Cook, S. Technical Problems in Intensive Care [Text] / S. Cook // Intens. Care Rounds. – Abingdon, Oxon: Medicine group, 1991. – 24 p.
249. Cooper, S.J. Benzodiazepine-induced hyperphagia in the nondeprived rat: comparisons with CL 218,872, zopiclone, tracazolate and Phenobarbital [Text] / S.J. Cooper, W.R. Moores // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1985. – Vol. 23. – P. 169-172.
250. Cottrell, J.E. Anesthesia and Neurosurgery [Text] / J.E. Cottrell, D.S. Smith. – 4thEd. – St. Louis, MO: Mosby, 2001. – 860 p.
251. Curcumin prevents acute neuroinflammation and long-term memory impairment induced by systemic lipopolysaccharide in mice [Text] / V. Sorrenti [et al.] // Front. Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P.183.

252. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study [Text] / J.F. Payen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol.106, № 4. – P. 687-695.
253. CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression [Text] / Q. Ding [et al.] // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 3246-3259.
254. CXCR3 ligands in disease and therapy [Text] / K.Van Raemdonck [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P.311-327.
255. Dagal, A. Cerebral autoregulation and anaesthesia [Text] / A. Dagal, A.M. Lam // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol.22 (5). – P.547-552.
256. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation [Text] / J.P. Kress, A.S. Pohlman, M.F. O'Connor, J.B. Hall // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P.1471-1477.
257. Daniel, R. Managing Without Blood. The Medical, Legal and Ethical Challenges. Daniel Medico-Legal Ltd [Text] / R. Daniel. – Great Britain: Peppermint Press Ltd., 2012. – 254 p.
258. Daniel, T.G. Dexmedetomidin: a new alpha-agonist anesthetic agent for facial rejuvenation surgery [Text] / T.G. Daniel, P.T Shanahan // *Aesthe. Surg J.* – 2006. – Vol.26. – P.35-40
259. De Clive-Lowe, S.G. Intravenous lignocaine anaesthesia [Text] / S.G. De Clive-Lowe, J. Desmond, J. North // *Anaesthesia*. – 1958. – Vol. 13, № 2. – P.138-146.
260. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness [Text] / T.D. Girard [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 1513-1520.
261. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction [Text] / J. Steinmetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol.54, №2. – P.162-168.
262. Depth of consciousness by nonanaesthesiologist in a childrens hospital [Text] / D. Motas [et al.] // *Paediatr. Anaesth.* – 2004. – Vol.14. – P.256-260.
263. Deryugina, E. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions [Text] /

- E. Deryugina, J. Quigley // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1803, № 1. – P.103-120.
264. Desflurane vs. propofol for postoperative sedation in ICU [Text] / A. Meiser [et al.] // *Eur.J. Anesthesiol.* – 2000. – Suppl.20. – P.5-6.
265. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observation study [Text] / S. Moritz [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol.27, №.6. – P.542-549.
266. Determination of tryptophan and its metabolites in human plasma and serum by high-performance liquid chromatography with automated sample clean-up system [Text] / I. Morita [et al.] // *J. Chromatogr.* – 1990. – Vol. 526. – P.367-374.
267. Devor, M. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction [Text] / M. Devor, P.D. Wall, N. Catalan // *Pain.* – 1992. – Vol. 48. – P.261-268.
268. Dexmedetomidin Pharmacodynamics. Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidin and remifentanyl in healthy volunteers [Text] / L.I. Cortinez Cohen [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol.101. – P.1077-1083.
269. Dexmedetomidin vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation [Text] / S.M. Jakob [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol.307, № 11. – P.1151-1160.
270. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks [Electronic resource] / A. West [et al.] // *Clinical Anesthesiology.* – 2016. – Access mode:<https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/05-16/Dexmedetomidine-and-Propofol-in-Critically-Ill-ICU-Patients-Pose-Hemodynamic-Risks/> 36140.
271. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials BMC [Text] / M. Feng [et al.] // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol.19. – P.81.

272. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery [Text] / J.R. Maldonado [et al.] // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 5. – P.206-217. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.206.
273. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway [Text] / H. Xiang, B. Hu, Z. Li, J. Li // Inflammation. – 2014. – Vol. 37. – P.1763-1770.
274. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Flükiger [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2018. – Vol. 8, №1. – P.92.
275. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- κ B pathway [Electronic resource] / Y.Wu [et al.] // Mediat Inflamm. – 2013. Vol.2013. – Access mode:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690665>.
276. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers [Text] / H.Lavon [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2018. – Vol.120. – P.188-196.
277. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial [Text] / G. Djaiani [et al.] // Anesthesiology. – 2016. – Vol.124. – P.362-368. doi: 10.1097/ALN.0000000000000951.
278. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial [Text] / R.R. Riker [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 489-499.
279. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin [Text] / M. Kawamata [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97. – Vol.550-559.
280. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients [Text] / X.F.Ren, W.Z.Li, F.Y.Meng, C.F.Lin // Anaestheisa. – 2010. – Vol. 65. – P.478-482.
281. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians [Text] / E.C.Li [et al.] // Pharmacotherapy. – 2010. – Vol.30. – P.684-701.

282. Dunn, L.K. Perioperative use of intravenous lidocaine / L.K.Dunn, M.E. Durieux
Anesthesiology. – 2017. – Vol.126. – P. 729-737.
283. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn
injury [Text] / M.D. Peck [et al.] // J. Trauma. – 2004. – Vol.57. – P.1143-1149.
284. Early kynurenine pathway activation following cardiac arrest in rats, pigs, and
humans [Text] / G.istagno [et al.] // Resuscitation. – 2013. – Vol. 84. – P.1604-
1610.
285. Early psychological reactions to life-threatening injuries [Text] / U. Shnyder [et
al.] // Crit.Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.86-92.
286. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients [Text] / Y.
Shehabi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol.380 – P.2506-2517.
287. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with
severe head injuries [Text] / G. Minard [et al.] // J. Parenter Enter Nutr. – 2000. –
Vol. 24. – P.145-149.
288. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury:
a pilot study [Text] / M.F. Dvorak [et al.] // Spine. – 2004. – Vol. 29. – P.175-180.
289. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a
clinical trial [Text] / E.H.Ibrahim [et al.] // J. Parenter Enter Nutr. – 2002. – Vol.
26. – P.174-181.
290. Eastman, P. Corticosteroids as co-analgesics with opioids for pain: a survey of
Australian and New Zealand palliative care clinicians [Text] / P. Eastman, B. Le //
Intern. Med. J. – 2015. – Vol. 45, № 12. – P. 1306-1310.
291. Ebels, L. Physiological Aspects of Pineal Function in Mammals [Text] / L.
Ebels, M.G.M. Balemans // Physiological Reviews. – 1986. – Vol.66 (3). –
P.581-605.
292. Eckle, T. Delirium—a dysfunctional circadian rhythm[Text] / T. Eckle // Int. J.
Anesth. Res. – 2016. – Vol. 4. – P.1-3.
293. Effect of a scoring system and protocol for sedation on the duration of patients
need for ventilator support in a surgical intensive care unit [Text] / G. Brattebo [et
al.] // BMJ. – 2002. – Vol.324. – P.1386-1389.

294. Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption [Text] / H. Basar [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2003. – Vol.20. – P.396-400.
295. Effect of continuous infusion of flumazenil on unexpected post operative resedation by midazolam [Text] / A. Yoshino [et al.] // Masui. – 1994. – Vol.43. – P.1668-1674.
296. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial [Text] / M.C. Reade [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, №14. –1460-1468.
297. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial [Text] / P.P.Pandharipande [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – R38.
298. Effect of exogenous melatonin on human natural killer (NK) cell activity. An approach to the immunomodulatory role of the pineal gland [Text] / A. Angeli [et al.] // Neuro Endocrinology Letters. – 1987. – Vol.9, №5. – P.286.
299. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood [Text] / B. Larsen [et al.] // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 89. – P.1218-1227.
300. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial [Text] / P. Sridhar [et al.] // J. Surg. – 2015. – Vol. 85. – P.425-429.
301. Effect of midazolam on brain injury after transient focal cerebral ischemia in rats [Text] / B. Lei [et al.] // J. Neurosurg. Anaesthesiol. – 2009. – Vol.21(2). – P.131-139.
302. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial [Text] / J. Reignier [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol.309. – P.49-56.
303. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy—a randomized controlled trial [Text] / X. Song [et al.] // Int. J. Surg. – 2017. – Vol.45. – P.8-13.

304. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome [Text] / R.Li, H.Liu, J.P.Dilger, J.Lin // BMC Anest. hesiol. – 2018. – Vol.18. – P.77.
305. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [Text] / P.P.Pandharipande [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol.298, №22. – P.2644-2653.
306. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion [Text] / H. Zhou [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2017. – Vol.160. – P.54-58.
307. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice [Text] / H. Endoh [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol.27. – P.1929-1933.
308. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study [Text] / E. Kondili, C. Alexopoulou, N. Xirouchaki, D. Georgopoulos // Intensive Care Med. – 2012.– Vol. 38. – P.1640-1646.
309. Effects of propofol, dexmtdetomidin, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial [Text] / W.X. Li [et al.] // Chin Med. J. (Engl). – 2019. – Vol.132. – P.437-445.
310. Effects of propofol/remifentanil-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study [Text] / Tao Yan [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2018. – Vol.18. – P.131.
311. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells [Text] / J. Born [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol. 158. – P.4454-4464.
312. Effects of systemic administration of lido- caine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat [Text] / M. Kawamata [et al.] // Pain. – 2006. – Vol.122. – P.68-80.
313. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing

- Controlled trial): a randomised controlled trial [Text] / T.D. Girard [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol.371. – P.126-134.
314. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis [Text] / S. Weibel [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol.116. – P.770-783.
315. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials [Text] / F. Yousaf [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol.113, № 4. – P.968 - 976.
316. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis [Text] / N.T.Ventham [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol.39. – P.2220-2234.
317. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam induced sedation [Text] / J. Liu [et al.] // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol.84. – P.64-69.
318. Electroencephalographic bispectral index correlates with intra-operative recall and depth of propofol-induced sedation [Text] / J. Liu [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol.84. – P.185-189.
319. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor- α -induced endothelial cell Src activation [Text] / T. Piegeler [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol.120. – P.1414-1428.
320. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study [Text] / T. Trupka [et al.] // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – P. 180. doi:10.1186/s13054-017-1772-4.
321. Ephedrin, phenylephrin and BIS during propofol anaesthesia [Text] / D. Takizawa [et al.] // *Eur.J. Anaesthesiol.* – 2007. – Vol.24. – P.559-560.
322. Epidemiology of weaning outcome according to a new definition. The WIND study [Text] / G. Béduneau [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol.9. – P.772-783.
323. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / P. Singer [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38. – P.48-79.

324. Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation [Text] / K.H. Reid [et al.] // Resuscitation. – 2003. – Vol.57. – P.201-210.
325. Experimental incision- induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on nerve conduction and hyperalgesia [Text] / M. Kawamata [et al.] // Pain. – 2002. – Vol. 100. – P.77-89.
326. Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF) [Text] / H. Quintard [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol.9. – P.13.
327. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala2, D-Leu5-enkephalin) [Text] / S.Chien [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 107. – P.964-967.
328. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest [Text] / J.R.Beitler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol.195, №9. – P.1198-11206.
329. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: a randomized study [Text] / C.A.van Nieuwenhoven [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol.34. – P.396-402.
330. Finkielman, J.D. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness [Text] / J.D. Finkielman // Crit. Care Med. – 2010. – №1. – P.349.
331. Fitch, W. Monitoring the brain: old concepts, new techniques [Text] / W. Fitch. – European Society of Anaesthesiologists. Refresher Course Lectures, 1994. – P.58-60.
332. Franks, N.P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal [Text] / N.P. Franks // Nat. Rev. Neurosci. – 2008. – Vol.9. – P.370-386.
333. French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and

- skin testing [Text] / R. Fuzier [et al.] // Pharmacoevidemiol. Drug Saf. – 2009. – Vol.18. – P.595-601.
334. Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanical ventilation ICU patients [Text] / P. Trouiller [et al.] // Intensive Care Med. – 2009. – №2. – P.2096-2014.
335. Frolich, M.A. The Effect of Sedation on Cortical Activation: A Randomized Study Comparing the Effects of Sedation With Midazolam, Propofol, and Dexmedetomidin on Auditory Processing [Text] / M.A. Frolich, C. Banks, T.J. Ness // Anest. Analg. – 2017. – Vol.124(5). – P.1603-1610
336. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways [Text] / G.B.Rogers [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2016. – Vol.21. – P.738-748.
337. GABA release from proopiomelanocortin neurons [Text] / S.T.Hentges [et al.] // J. Neurosci. – 2004. – Vol.24. – P.1578-1583.
338. GABAergic nature of hypothalamic leptin target neurones in the ventromedial arcuate nucleus [Text] / M.L. Ovesjö, M.Gamstedt, M.Collin, B.Meister // J. Neuroendocrinol. – 2001. – Vol.13. – P.505-516.
339. Gabapentin for post- operative pain management – a systematic review with meta- analyses and trial sequential analyses [Text] / M.L. Fabritius [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2016. – Vol.60. – P.1188-1208.
340. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM working group on abdominal problems [Text] / A. Reintam Blaser [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol.38. – P.384-394.
341. Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice [Text] / De-YongLiang [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 1054-1062.
342. Grassi, P. Systemic intravenous lidocaine for perioperative pain management: a call for changing indications in the package sheet [Text] / P.Grassi, G.M.Bregant, M.Crisman // Heart Lung Vessel. – 2014. – Vol.6. – P.137-138.

343. Growth of Escher- ichia coli in propofol, lidocaine, and mixtures of propofol and lidocaine [Text] / T. Sakuragi, K.Yanagisawa, Y.Shirai, K.Dan // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1999. – Vol.43. – P.476-479.
344. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association [Electronic resource] / W.J.Powers [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol.49. – e46-110. – Access mode: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
345. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [Text] / S.A.McClave [et al.] // JPEN J Parenter. Enteral. Nutr. – 2016. – Vol.40. – P.159-211.
346. Gupta, D. Human Pineal Gland: An Introduction / D. Gupta // The Pineal Gland. Current State of Pineal Research. – Proc. 3rd Colloq. Europ. – Budapes., 1985. – P.309-314
347. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease [Text] / N.M.Vogt [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol.7. – P.13537.
348. Haak, B.W. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis [Text] / B.W. Haak, H.C.Prescott, W.J. Wiersinga Front. Immunol. – 2018. – Vol.9. – P.2042.
349. Halberg, F. Chronobiology [Text] / F. Halberg // Ann. Rev. Physiol. – 1969. – Vol.31. – P. 675-725.
350. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial [Text] / M. Nalos [et al.] // Crit. Care. – 2014. – Vol.18. – R48.
351. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting [Text] / X.M. Leverve [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol.4. – P.1796-1803.
352. Hansen, M.V. Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients [Text] / M.V. Hansen // Dan. Med. J. – 2014.– Vol.61. – B. 4914.

353. Harmful effects of mechanical ventilation on neurocognitive functions [Text] / F. Bilotta [et al.] // Critical Care. – 2019. – Vol. 23. – P.273.
354. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of adult respiratory distress syndrome [Text] / G. Schelling [et al.] // Crit. Care Med. – 1998. – Vol.26. – P.651-659.
355. Heerden, P.V. Sedation, analgesia and intensive care manual [Text] / P.V. Heerden. – Butterworth-heinemann, 5th edition, 2003.
356. Helmy, S.A. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production [Text] / S.A.Helmy, M.A.Wahby, M.El-Nawaway // Anaesthesia. – 1999. – Vol.54. – P.733-738
357. Helmy, S.A. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients [Text] / S.A.Helmy, R.J. Al-Attiah // Anaesthesia. – 2001. – Vol.56. – P.4-8.
358. Hemodynamic stability during ATP and midazolam – N₂O balanced anaesthesia in surgical patients [Text] / Y. Kikuta [et al.] // Abstr.10 World Congr. Anaesthesiol. – Netherlands, 1992. – P. 397.
359. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke [Text] / C.V. Borlongan [et al.] // BMC Biol. – 2009. – Vol.7. – P.31.
360. High activity of indoleamine 2,3 dioxygenase enzyme predicts disease severity and case fatality in bacteremic patients [Text] / R.Huttunen [et al.] // Shock. – 2010. – Vol.33. – P.149-154.
361. Hodgson, P.S. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral index monitor [Text] / P.S. Hodgson, S.S. Liu //Anesthesiology. – 2001. – Vol.94. – P.799-803.
362. Hollmann, M.W. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? [Text] / M.W.Hollmann, M.E. Durieux // Anesthesiology. – 2000. – Vol.93.– P.858-875.
363. Holte, K. Postoperative ileus: progress towards effective management [Text] / K.Holte, H.Kehlet // Drugs. – 2002. – Vol.62. – P.2603-2615.

364. Hyperglycemia abolishes the neproprotective effects of melatonin and isoflurane during ischemia-reperfusion injury [Text] / P.T. Vianna [et al.] // *European J. Anaesth.* – 2012. – Vol.291, Suppl. – P.60.
365. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies [Text] / A.K.Shintani [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P.2939-2945.
366. Immunomodulating effects of antibiotics used in the prophylaxis of bacterial infections in advanced cirrhosis [Text] / P.Zapater, J.M.González-Navajas, J.Such, R.Francés // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21. – P.11493-11501.
367. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results [Text] / M. Sofra [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.32. – P.6.
368. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study [Text] / F.Poulard [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2010. – Vol.34. – P.125-130.
369. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedation critically ill patients with severe sepsis [Text] / G. Mundigler [et al.] // *Crit.Care.Med.* – 2002. – Vol.30. – H.536-540
370. In vitro effects of lidocaine on contractility of circular and longitudinal equine intestinal smooth muscle [Text] / K.Tappenbeck [et al.] // *Vet. J.* – 2013. – Vol.198. – P.170-175.
371. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review [Text] / T.Wall, A.Sherwin, D.Ma, D.J. Buggy // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol.123. – P.135-150.
372. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB₄ release and IL-1 secretion in vitro [Text] / R.Sinclair [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1993. – Vol.37. – P.159-165.
373. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats [Text] / M.E.Quilez [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol.15. – R124.

374. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation [Text] / S.Nseir [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol.14, №2. – R30.
375. Interaction of local anaesthetics with recombinant mu, kappa, and delta-opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells [Text] / K.Hirota [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol.85, №5. – P.740-746.
376. Intra-and inter-individual variation of BIS-index and Entropy during controlled sedation with midazolam/remifentanyl and dexmedetomidine/remifentanyl in healthy volunteers: an interventional study [Text] / M. Haenggi Hansen // Crit. Care. – 2009. – Vol.13(1). – P.20.
377. Intraoperative Esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A Systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression [Text] / A.M.Gelineau [et al.] // Anesth. Analg. – 2018. – Vol.126. – P.1035-1049.
378. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study [Text] / J.H.Yon [et al.] // Can. J. Surg. – 2014. – Vol.57. – P.175-182.
379. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery [Text] / J.P.Cata [et al.] // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2017. – Vol.33. – P.317-323.
380. Intravenous lidocaine as an adjunct to general anesthesia: a clinical evaluation [Text] / O.C. Philipps [et al.] // Anesth. Analg. – 1960. – Vol.39. – P.317-322.
381. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial [Text] / B.R.Swenson [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. – 2010. – Vol.35. – P.370-376.
382. Intravenous lidocaine: an increasing but unauthorized prescription [Text] / M.Mure-Zamparini [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2014. – Vol.33. – P.550-551.
383. Intravenous use of xylocaine [Text] / C.R.Gilbert, I.R.Hanson, A.B.Brown, R.A. // Hingson Curr. Res. Anesth. Analg. – 1951. – Vol.30. – P.301-313.

384. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans [Text] / K.P.Wright, C.Gronfier, J.F.Duffy, C.A.Czeisler // J. Biol. Rhythm. – 2005. – Vol.20. – P.168-177.
385. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? [Text] / P.J.Kennedy [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20. – P.14105-14125.
386. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? [Text] / L.Kompan [et al.] // Clin. Nutr. – 2004. – Vol.23. – P.527-532.
387. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patient & [Text] / D. Frenzel // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 178-183.
388. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? [Text] / D. Payen [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol.13, Suppl 5. – P.6.
389. Jaffe, R.A. Subanesthetic concentrations of lidocaine selectively inhibit a nociceptive response in the isolated rat spinal cord [Text] / R.A.Jaffe, MA.Rowe // Pain. – 1995. – Vol.60. – P.167-174.
390. Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients [Text] / The Committee on Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients, Japanese Society of Intensive Care Medicine // J. Jpn. Soc. Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 23. – P.185–281.
391. Jasarevic, E. A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment [Text] / E.Jasarevic, A.B.Rodgers, T.L. Bale // Neurobiol. Stress. – 2015. – Vol.1. – P.81-88.
392. Johansen, J.W. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care [Text] / J.W. Johansen, P.S. Sebel, J.C. Sigl // J. Clin. Anesth. – 2000. – Vol.12. – P.433-443.
393. Johnson, S.M. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review [Text] / S.M.Johnson, B.E.Saint John, A.P. Dine // Surg. Infect. – 2008. – Vol.9. – P.205-213.

394. Kaneko, Y. A comparison of propofol and dexmedetomidine for intravenous sedation: A randomized, crossover study of the effects on the control and autonomic nervous systems [Text] / Y. Kaneko // *Anesth. Analg.* – 2010. – №1. – P.13-14.
395. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors [Text] / T.Kawai, S.Akira // *Nat, Immunol.* – 2010. – Vol.11. – P.373-384.
396. Kim, D.J. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery [Text] / D.J.Kim, R.Bengali, T.A.Anderson // *Korean J. Anesthesiol.* – 2017. – Vol.70. – P.652-653.
397. Klein, D.C. The melatonin rhythm generation system: developmental aspects [Text] / D.C. Klein, A.A. Namboodiri, D.A. Auerbach // *Life Sci.* – 1981. – Vol.28, № 18. – P.1975-1986.
398. Koyner, J.L. Mechanical ventilation and the kidney [Text] / J.L.Koyner, P.T. Murray // *Blood Purif.* – 2010. – Vol.29. – P.52-68.
399. Kuklin, V. Survival rate in patients after sudden cardiac arrest at the University Hospital of Northern Norway treated with or without opioids: a retrospective evaluation [Text] / V.Kuklin // *Saudi Journal of Anaesthesia.* – 2013. – Vol. 7, №3. – P.310-314.
400. Kurosawa, S. Anesthesia in patients with cancer disorders [Text] / S.Kurosawa // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2012. – Vol.25. – P.376-384 .
401. Kurosawa, S. Anesthetics, immune cells, and immune responses [Text] / S.Kurosawa, M.Kato // *J. Anesth.* – 2008. – Vol.22. – P.263-277.
402. Kushida, A. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice [Text] / A.Kushida, T.Inada, K.Shingu // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2007. – Vol.29. – P.477-486.
403. Lauretti, G.R. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine [Text] / G.R. Lauretti // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2008. – Vol.58. – P.280-286.

404. Lennart, W. Clinical importance of melatonin [Text] / W. Lennart // «The pineal gland»: proc. 1 Colloq. Europ. Pineal Study Group. – Netherlands, 1978. – P. 539-547.
405. Leone, A.M. Melatonin and its metabolites and ovarian tumour growth inhibition [Text] / A.M. Leone, R.E. Silman // Neuro Endocrinology Letters. – 1987. – Vol.9, № 5.– P.289.
406. Lerch, C. Sedation and analgesia [Text] / C. Lerch, G. Park // Brit. Med. Bull. – 1999. – Vol.55. – P.76-95.
407. Leslie, K. Closed loop of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index[Text] / K.Leslie, A. Absalom, G.N. Kenny // Anaesthesia. – 2002. – Vol.57, №36. – P. 693-697.
408. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro [Text] / P.Lirk [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2014. – Vol.113, Suppl. 1. – i32-8.
409. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in a xenograft model in vivo [Text] / W. Xing [et al.] // Anesthesiology. – 2017. – Vol.126. – P.868-881.
410. Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation [Text] / A.Lang [et al.] // Immunobiology. – 2010. – Vol.215. – P.304-313.
411. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings [Text] / J.P.Cata [et al.] // Anticancer Res. – 2017. – Vol.37. – P.4727-4732.
412. Lloid-Thomas, A. Pain treatment and sedation after surgery in children [Text] / A. Lloid-Thomas // European Society of Anaesthesiologists: refresher Course Lectures. – 1994. – P.87-88.
413. Lobo, F. Propofol and remifentanyl effect-side concentration estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery[Text] / F. Lobo, A. Beiras // J. Neurosurg. Anesth. – 2007. - Vol.19. – P.183-189.

414. Local anesthetic-induced protection against lipopoly saccharide-induced injury in endothelial cells: The role of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels [Text] / M.J.de Klaver, G.S.Weingart, T.G.Obrig, G.F.Rich // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol.102. – P.1108-1113.
415. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils [Text] / L.G.Fischer [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol.92. – P.1041-1047.
416. Local anesthetics inhibit the growth of human hepatocellular carcinoma cells [Text] / G.Le Gac [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol.125. – P.1600-1609.
417. Long, J.P. The effect of propofol administered intravenously on appetite stimulation in dogs [Text] / J.P.Long, S.C.Greco // *Contemp. Top Lab. Anim. Sci.* – 2000. – Vol.39. – P.43-46.
418. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction [Text] / J.Steinmetz [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol.110, №3. – P.548-545.
419. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients [Text] / P.Pandharipande [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol.104. – P.21-26.
420. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines [Text] / F.Benedetti [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol.19. – P.311-317.
421. Loss of cortisol circadian rhythm in patients with traumatic brain injury: a microdialysis evaluation [Text] / J.A. Llompart – Pou [et al.] // *Neurocrit.Care.* – 2010. – Vol.11, № 6. – P.641-644.
422. Low- dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action [Text] / W.Koppert [et al.] // *Pain.* – 2000. – Vol.85. – P.217-224.
423. Low- dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans [Text] / W.Koppert [et al.] // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol.89. – P.1345-1353.
424. Low tidal volume ventilation in a porcine model of acute lung injury improves cerebral tissue oxygenation [Text] / J.Bickenbach [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol.109, №3. – P.847-855.

425. Lu, Y.C. LPS/TLR4 signal transduction pathway [Text] / Y.C.Lu, W.C.Yeh, P.S. Ohashi // Cytokine. – 2008. Vol.42. – P.145-151.
426. Lung injury does not aggravate mechanical ventilation-induced early cerebral inflammation or apoptosis in an animal model [Text] / J.Kamuf [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol.13, №8. – e0202131.
427. Maestroni, G.J. The immunoregulatory role of melatonin [Text] / G.J. Maestroni, A. Conti // Neuro Endocrinology Letters. – 1987. – Vol.9, №5. – P.285.
428. Maldonado, J.R. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment [Text] / J.R. Maldonado // Crit. Care Clin. – 2008. – Vol. 24. – P.657-722. doi: 10.1016/j.ccc.2008.05.008.
429. Malhotra, A. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study [Text] / A.Malhotra, A.K.Mathur, S. Gupta // J.Postgrad. Med. – 2004. – Vol.50. – P.102-106.
430. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms [Text] / G.T.van der Horst [et al.] // Nature. – 1999. – Vol.398. – P.627-630.
431. Management of the agitated intensive care unit patient [Text] / I.L. Cohen [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol.30. – P.97-123.
432. Manberg, P. What about the BIS? [Text] / P. Manberg // Eur. J. Anaesthesiol. – 2000. – Suppl. 18. – P.82-84.
433. Marik, P.E. Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions [Text] / P.E. Marik // Crit. Care Med. – 2014. – Vol.42. – P.962-969.
434. Martorano P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia [Text] / P. Martorano, G. Falzetti, P.Pelaia // J. Neurosurg. Anesth. – 2006. – Vol.18. – P.205-210.
435. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring [Text] / S.Kim [et al.] // Nature. – 2017. – Vol.549. – P. 528-532.
436. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways [Text] / A.González-López [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. – 2013. – Vol.188. – P.693-702.
437. Meissner, W. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia [Text] /

- W.Meissner, B.Dohrn, K.Reinhart // Crit. Care Med. – 2003. – Vol.31. – P.776-780.
438. Melatonin accelerates the reentrainment of the circadian adrenocortical rhythm in inverted illumination cycle [Text] / N. Muracami [et al.] // Neuroendocrinology. – 1983. – Vol.36, №5. – P.385-391.
439. Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care [Text] / C. Jones [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol.29. – P.573-580.
440. Mercer, R.E. The role of NPY; in hypothalamic mediated food intake [Text] / R.E.Mercer, M.J.S.Chee, W.F.Colmers // Front Neuroendocrinol. – 2011. – Vol.32. – P.398-415.
441. Mertes, P.M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001–December 2002) [Text] / P.M.Mertes, M.C.Laxenaire, GERAP // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2004. – Vol.23. – P.1133-43196.
442. Metabolic response to the stress of critical illness [Text] / J.C.Preiser, C.Ichai, J.C.Orban, J. Groeneveld // Br. J. Anaesth. – 2014. – Vol.113. – P.945-954.
443. Midazolam for continuous sedation in Japanese critical care patients: Phase II study [Text] / K. Kinoshita [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2001. – Vol.29. – P.342-348.
444. Mihara, I. Ketamine and pentobarbital administered at day or night differentially affect the circadian rhythms of pineal melatonin [Text] / I. Mihara, T. Kukuchi, T. Goto // European J. Anaesth. – 2012. – Vol.291, Supl. – P.114.
445. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonare responses to stressful intensive care unit procedure [Text] / D.Cohen [et al.] // Crit. Care Med. – 1996. – Vol.24. – P.612-617.
446. Molecular pharmacology of inflammation: medicinal plants as anti-inflammatory agents[Text] / S.Tasneem [et al.] // Pharmacol. Res. – 2019. – Vol.139. – P.126-401.

447. Monitoring of depth anesthesia is factor of decrease postoperative delirium [Text] / F.M. Radtke [et al.] // British J. Anaesthesia. – 2013. – Vol.110, Suppl 1. – P.98-105.
448. Morbidity out-come in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial [Text] / D. Cheng [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol.112. – P.755-764.
449. Morrow, L.E. Blurred lines: dysbiosis and probiotics in the ICU [Text] / L.E.Morrow, P. Wischmeyer // Chest. – 2017. – P.151, №2. – P.492-499.
450. Multiplatform plasma fingerprinting in cancer cachexia: a pilot observational and translational study [Text] / M.P.Cala [et al.] // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2018. – Vol.9. – P.348-357.
451. Mutlu, G.M. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation [Text] / G.M.Mutlu, E.A.Mutlu, P. Factor // Am. J. Respir. Med. – 2003. – Vol.2. – P.395-411.
452. Myristic acid induces proteomic and secretomic changes associated with steatosis, cytoskeleton remodeling, endoplasmic reticulum stress, protein turnover and exosome release in HepG2 cells [Text] / G.Speziali [et al.] // J. Proteome. – 2018. – Vol.181. – P.118-130.
453. Nagy, I. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-d-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics [Text] / I.Nagy, C.J.Woolf // Pain. – 1996. – Vol.64. – P.59-70.
454. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia [Text] / H.Endoh, T.Honda, S.Ohashi, K. Shimoji // Crit. Care Med. – 2001. – Vol.29. – P. 623-627.
455. Neufeld, K.A. Effects of gut microbiota on the brain: implications for psychiatry [Text] / K.A.Neufeld, J.A.Foster // J. Psychiatry Neurosci. – 2009. – Vol.34. – P.230-231.

456. Neuroprotective effects of dexmedetomidin against hypoxia-induced nervous system injury are related to inhibition of NF-kB/COX-2 pathways [Text] / W. Pan [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. – 2016. – Vol.36. – P.1179-1188.
457. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons [Text] / J.Zhang, G.T.Gibney, P.Zhao, Y.Xia // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2002. – Vol.282. – P.1225-1234.
458. Ng, K.T. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis [Text] / Ka Ting Ng, Wan Yi Teoh, Ai Ying Khor // J. Clin. Anesthesia. – 2020. – Vol.59. – P.74-81.
459. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction [Text] / P.D.Addison [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol.285. – P.1435-1443.
460. North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement [Text] / S.A.McClave [et al.] // J. Parenter Enter Nutr. – 2002. – Vol.26. – P.80-85.
461. Occurrence of withdrawal in critically ill children [Text] / L. Fonsmark [et al.] // Crit.Care Med. – 1999. – Vol.27. – P.196-199.
462. Oh, T. K. Peri-operative serum lactate level and postoperative 90-day mortality in a surgical ICU [Text] / T. K. Oh, I.A. Song, Y.T. Jeon // EJA. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P.31-37.
463. Okawa, K. Ichinohe critically ill adult: Revised clinical practice guidelines for 2002 [Text] / K. Okawa // Crit. Care Med. – 2002. – Vol.30. – P. 172-177.
464. Opioid-free analgesia in the era of enhanced recovery after surgery and the surgical home: implications for postoperative outcomes and population health [Text] / N.V.Kamdar [et al.] // Anesth Analg. –2017. – Vol. 125, №4. – P.1089-1091.
465. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized,

- double-blinded study [Text] / M.Bakan [et al.] // Braz. J. Anesthesiol. – 2015. – Vol.65. – P.191-199.
466. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase [Text] / E.Celerier [et al.] // Anesthesiology. – 2006. Vol.104, №3. – P.546-555.
467. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay [Text] / G.M.Oderda [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2007. – Vol.41. – P.400.
468. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol [Text] / J.Barr [et al.] // Chest. – 2004. – Vol.125. – P.1446-1457.
469. Palanca, B.J. Processed electroencephalogram in depth of anaesthesia monitoring [Text] / B.J Palanca, M.S. Avidan // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2009. – Vol.22, №5. – P.553-559.
470. Pandharipande, P. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill [Text] / P.Pandharipande, E.W. Ely // Crit. Care Clin. – 2006. – Vol.22. – P.313-327.
471. Pang, S.F. Diurnal activities of melatonin and N-acetylserotonin in the rat serum [Text] / S.F. Pang // Fed. Proc. – 1980. – Vol.39, № 3. – P.3784.
472. Pannu, N. Effect of mechanical ventilation on the kidney / N.Pannu, R.L.Mehta // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2004. – Vol.18. – P.189-203.
473. Park, G.R. Flumazenil infusion or repeated doses (letter) [Text] / G.R.Park, A. Bodenham // Anaesthesia. – 1989. – Vol.44. – P.365.
474. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit [Text] / A. Rotondi [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol.30. – P.746-752.
475. Peart, J.N. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart [Text] / J.N.Peart, G.J.Gross // Basic Res. Cardiol. – 2004. – Vol.99. – P.29-37.

476. Pelinka, L.E. Analgesia and sedation in the trauma ICU: are opioids the only answer? [Text] / L.E. Pelinka // Trauma Care. – 1998. – Vol.8, №32. – P.77-79.
477. Perioperative anesthesia care and tumor progression [Text] / M.W.Sekandarzad [et al.] // Anesth. Analg. – 2017. – Vol.124. – P.1697-1708.
478. Perioperative dexmedetomidine reduced the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery [Text] / J.S. Cho [et al.] // Kidney Int. – 2016. – Vol.89. – P.693-700.
479. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis [Text] / E. Albrecht [et al.] // Anaesthesia. – 2013. – Vol.68. – P.79-90.
480. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / L.Vigneault [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2011. – Vol.58. – P.22-37.
481. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / Y.Sun [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2012. – Vol.55. – P.1183-1194.
482. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain. A Meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / G.S.De Oliveira [et al.] // Anesthesiology. – 2013. – Vol.119. – P.178-190.
483. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis [Text] / N.Eipe [et al.] // Pain. – 2015. – Vol.156. – P.1284-1300.
484. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review / L.Weinberg, B.Peake, C.Tan, M.Nikfarjam // World J. Anesthesiol. – 2015. – Vol.4. – P.17-29.
485. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol [Text] / M. Naquib [et al.] // Br. J. Anaesthesiol. – 2003. – Vol.90. – P.504-507.
486. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults [Electronic resource] / L.E.Chaparro [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. –

2013. – Vol.24. – CD008307. – Access mode:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881791>
487. Phenolic 1,3-diketones attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by an alternative magnesium-mediated mechanism [Text] / M.Zusso [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2017. – Vol.174. – P.1090-1103.
488. Pittsburgh post-cardiac arrest service. Recreational drug overdose-related cardiac arrests: break on through to the other side [Text] / J.Elmer [et al.] // Resuscitation. – 2015. – Vol.89. – P.177-181.
489. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia [Text] / E.Grouzmann [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol.78. – P.100-107.
490. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain [Text] / C.Young [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 146, №1. – P. 189–197.
491. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system [Text] / E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits // Eur. J. Anaesthesiol. – 2007. – Vol.24 – P.213–224.
492. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey [Text] / J. Martin [et al.] // Critical Care. – 2005. – Vol.9. – P.117-123.
493. Practice of sedation and the perception of discomfort during mechanical ventilation in Chinese intensive care units [Text] / P. Ma [et al.] // J.Crit. Care. – 2010. – №1. – P.7-9.
494. Precision and bias of target-controlled prolonged propofol infusion for general anesthesia and sedation in neurosurgical patients [Text] / A.Cortegiani [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol.58, №5. – P.606-612.
495. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU [Text] / J. Sellares [et al.] // Intensive Care Med. – 2011. – Vol.37. – P.775-784.

496. Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults [Text] / L.Manderino [et al.] // J. Int. Neuropsychol. Soc. – 2017. – Vol.23. – P.700-705.
497. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [Text] / W.Manzanares [et al.] // Crit. Care. – 2016. – Vol.19. – P.262.
498. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia [Text] / L.Bo [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol.10. – P.1-63.
499. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis [Text] / H.Weng [et al.] // Front Pharmacol. – 2017. – Vol.8. – P.717.
500. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? [Text] / N.Q.Nguyen [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol.35. – P.2561-2567.
501. Prolonged mechanical ventilation-induced neuroinflammation affects postoperative memory dysfunction in surgical mice [Text] / C.Chen [et al.] // Crit. Care. – 2015. – Vol.10, №19. – P.159.
502. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene[Text] / P.Ecimovic [et al.] // Anticancer Res. – 2014. – Vol.34. – P.1321-1331.
503. Propofol and ketamin-induceg anaesthesia depth-dependend decreas of CaMII phosphorylation levels in rat hippocampus and cortex [Text] / X. Cui Cohen [et al.] // J. Neurosurg. Anaesthesiol. – 2009. – Vol.21, №2. – P.140-144.
504. Propofol consumption and recovery times after bispectral index or cerebral state index guidance of anaesthesia [Text] / A.E. Delfino [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2009. – Vol.103(2). – P.255-259.
505. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 cells [Text] / Q.Li [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2012. – Vol.66, №1. – P.52-56.
506. Propofol: nturoprotection in an in vitro model of traumatic brain injuiry [Text] / J. Rossaint [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol.13, №2. – P.61-62.

507. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients [Text] / J.B.MacLeod [et al.] // J. Trauma. – 2007. – Vol.63. – P.57-61.
508. Ramelet, A.S. Communication of sedation in the intensive care unit: is the real issue? [Text] / A.S. Ramelet // Crit. Care Med. – 2010. – Vol.38, № 8. – P.1748-1749.
509. Ravussin, P. Early awakening or long-term sedation after neuro-anaesthesia: What is the best for the patient? [Text] / P. Ravussin, N. Bruder // Eur. J. Anaesthesiol. – 2000. – Suppl.18. – P.98-101.
510. Reade, M.C. Sedation and delirium in the intensive care unit [Text] / M.C.Reade, S.Finfer // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.370. – P.444-454.
511. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents [Text] / H.A.A.Ezalarab [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2018. – Vol.351. – e1800141.
512. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique [Text] / R. Flaishon [et al.] // Anesthesiology. – 1997. – Vol. 86. – P.613-619.
513. Recommendations SFAR-SRLF [Text] // Ann.Fr.Reanim. – 2000. – Vol.19. – P.98-105.
514. Recovery from serotonin syndrome after the use of propofol [Text] / Alhamdan [et al.] // European J. Anaesth. – 2012. – Vol.291, Suppl. – P.137.
515. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring [Text] / B. Guignard [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 2001. – Vol. 45. – P.308-314.
516. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness—crossing the quality chasm [Text] / E.E.Vasilevskis [et al.] // Chest. – 2010. – Vol.138, №5. – 1224-1233.
517. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring [Text] / A. Ekman [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2004. – Vol.48. – P.20-26.

518. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials [Text] / A. Rodgers [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P.1–12.
519. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance [Text] / M.A. Romano [et al.] // J. Surg. Res. – 2004. – Vol. 118. – P.32-37.
520. Reliability and validity of the perioperative opioid-related symptom distress scale [Text] / J.L. Apfelbaum [et al.] // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 99. – P.699-709.
521. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [Text] / E. Rakhman [et al.] // Clin. Ther. – 2011. – Vol. 33. – P.863-873.
522. Response of the radial artery to three vasodilatory agents [Text] / S. Abe [et al.] // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2000. – Vol. 49. – P.253-256.
523. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis [Text] / M.Tasdogan, D. Memis, N. Sut, M. Yuksel // J. Clin. Anesth. – 2009. – Vol. 21. – P.394-400.
524. Rhoney, D.H. Use of sedative and analgesic agents in neurotrauma patients: effects on cerebral physiology [Text] / D.H. Rhoney, D.J. Parker // Neurol.Res. – 2001. – Vol.23. – P.237-259.
525. Ring, J. Anaphylactic reactions to local anesthetics [Text] / J. Ring, R. Franz, K. Brockow // Chem. Immunol. Allergy. – 2010. – Vol. 95. – P.190-200.
526. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine [Text] / Y. Zhang [et al.] // Life Sci. – 2001. – Vol. 68. – P. 1013-1019.
527. Rossaint, J. Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics [Text] / J. Rossaint, A. Zarbock // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 126, № 3. – P.1058-1067.
528. Rothenberg, M.E. The eosinophil [Text] / M.E.Rothenberg, S.P. Hogan // Annu. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 24. – P.147-174.

529. S(O)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons [Text] / S. Himmelseher, E. Pfenninger, E. Kochs, M. Auchter // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2000. – Vol. 12. – P.84-94.
530. Safety and effectif dexmedetomidin in neurosurgical patients [Text] / H.E. Aryan [et al.] // Brain Inj. – 2006. – Vol.20, № 7. – P. 791-798.
531. Sanders, R.D. Sedation & immunomodulation [Text] / R.D.Sanders, T.Hussell, M.Maze // Crit. Care Clin. – 2009. – Vol. 25. – P. 551-570.
532. Schenkman, K.A. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy [Text] / K.A.Schenkman, S. Yan // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 172-177.
533. Scongheon, Lee. Dexmedetomidin: present and future direction [Text] / Lee Scongheon // Korean J. Anesthesiol. – 2019. – Vol.72, №4. – P.323-330.
534. Scragg, P. Psychology problems following ICU treatment [Text] / P.Scragg, A.Jones, N.Fauvel //Anesthesia. – 2001. – Vol.28. – P.86-92.
535. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial [Text] / T. Strøm , R. Johansen, J.Prahl, P. Toft // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15. – R119.
536. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index [Text] / M.L. Reis [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2002. – Vol.19. – P.18-22.
537. Sedation in the intensive care setting [Text] / Moderate and DEEP Sedation in Clinical Practice/ ed. By R.D. Urman, A.D. Kaye. – 2012. – P.218-229.
538. Sedationin PACU: the role of benzodiazepines [Text] / A.Arcangeli, M.Antonelli, V.Mignani, C.Sandroni // Curr. Drug Targets. – 2005. – Vol. 6. – P. 745-748.
539. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey [Text] / H.M. Solyman [et al.] // Br. J. Abaesth. – 2001. – Vol.87. – P.186.
540. Shapiro, B.A. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit? [Text] / B.A. Shapiro // Crit. Care Med. – 1999. – Vol.27. – P.1663-1664.

541. Sherwin, E. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease [Text] / E.Sherwin, T.G.Dinan, J.F. Cryan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol.1420, №1. – P.5-25.
542. Sherwood, E.R. Mechanisms of the inflammatory response [Text] / E.R.Sherwood, T.Toliver-Kinsky // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2004. – Vol. 18. – P.385-405.
543. Sigl, J.C. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram [Text] / J.C. Sigl, N.G. Chamoun // *Journal of Clinical Monitoring.* – 1994. – Vol.10, №3. – P. 392-404.
544. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain [Electronic resource] / E.D. McNicol [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – Is.23, № 5. – CD007126. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213715>.
545. Sleigh, J.W. Mechanisms of General Anesthesia [Text] / J.W. Sleigh // *LARS.* – 2007. – P. 85–89
546. Solanki, A. Bispectral index-controlled postoperative sedation in cardiac surgery patients: a comparative trial between closed loop and manual administration of propofol [Text] / A. Solanki, G.D. Puri, P.J. Mathew // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol.27, №8. – P.708-713.
547. Song, D. Titration of volatile anesthesia using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia [Text] / D. Song, G.P. Joshi, P.F. White // *Anesthesiology.* – 1997. – Vol.87. – P.842-848.
548. Stevens, R.G. Electric power, melatonin, and breast cancer [Text] / R.G. Stevens // *Neuro Endocrinology Letters.* – 1987. – Vol.9, №5. – P. 295.
549. Stratford, T.R. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior [Text] / T.R.Stratford, A.E. Kelley // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17. – P.4434-4440.

550. Strom, T. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial [Text] / T. Strom, T. Martinussen, P. Toft // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P.475-480.
551. Struys, M. What about sedation? Abstr.Euro-Neuro 2000. Genk 2000 [Text] / M. Struys, E. Mortier // *Eur.J. Anaesthesiol.* – 2000. – Suppl.18. – P.107-109.
552. Sugimoto, M. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors [Text] / M. Sugimoto, I. Uchida, T. Mashimo // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 138. – P.876-882.
553. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures [Text] / R. Melamed [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P.1331-1339.
554. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review [Text] / M.M. Zamani [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol.32. – P.93–100.
555. Swart, E.L. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critical ill patients [Text] / E.L. Swart // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol.57, №2. – P.135-145.
556. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial [Text] / R. Shimizu [et al.] // *Crit. Care.* – 2018/ – Vol. 22, №1. – P.239.
557. Systemic lidocaine inhibits remifentanyl-induced hyperalgesia via the inhibition of cPKCgamma membrane translocation in spinal dorsal horn of rats[Text] / W. Cui [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2009. – Vol.21. – P.318-325.
558. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial [Text] / G.S.De Oliveira [et al.] // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol.24. – P.212-218.
559. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function [Text] / S.A. Villeda [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol.477. – P.90-94.

560. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit [Text] / O. Detriche [et al.] // Br. J. Anaesth. – 1999. – Vol.83. – P.698-701.
561. The choice of anaesthetic--sevoflurane or propofol--and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis [Text] M. Enlund [et al.] // Ups. J. Med. Sci. Taylor & Francis. – 2014. – Vol. 119. – P.251-261 .
562. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy [Text] / F. Boumezbeur [et al.] // J. Neurosci. – 2010. – Vol. 30. – P.13983-13991.
563. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Watts [et al.] // J. Anesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2017.– Vol. 33. – P.28-39.
564. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function [Text] / I.Z. Yardeni [et al.] // Anesth. Analg. – 2009. Vol. 109. – P.1464-1469.
565. The effect of propofol in intracellular calcium in neurons [Text] / Biddle [et al.] // Abstr. 9th Europ. Congr. Anaesth. – Yerasalem, Israel, 1994. – P.166.
566. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation [Text] / B. Guignard [et al.] // Anesth. Analg. –2000. – Vol.90. – P.161-167.
567. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients [Text] / W. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8. – P.4601-4605.
568. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain [Text] / S.E. van der Wal [et al.] // Eur. J. Pain. – 2016. – Vol. 20. – P.655-674.

569. The influence of dexmedetomidine and propofol on circulating cytokine levels in healthy subjects [Text] / M. Kallioinen [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2019. – Vol.19. – P.222.
570. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand [Text] / V. Thiruvankatarajan [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2019. – Vol. 19. – P.188.
571. The microbiome and host behavior [Text] / H.E. Vuong [et al.] // Annu. Rev. Neurosci. – 2017. – Vol. 40. – P.21-49.
572. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide [Text] / C.E. Bryant, D.R.Spring, M.Gangloff, N.J. Gay // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 8. – P.8-14.
573. The Richmond Agitation-Sedation Scale^ validity and reliability in adult intensive care unit patients [Text] / C.N. Sessler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. care Med. – 2002. – Vol.168. – P.1338-1344.
574. The third american society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017.[Text] / J.M. Neal [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. – 2018. – Vol. 43. – P.113–23191.
575. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation [Text] / M.H. Kollef [et al.] // Chest. – 1998. – Vol. 114. – P.541-548.
576. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review [Text] / H.C. Caracas [et al.] // J. Dent. – 2009. – Vol. 37.– P.93-97.
577. Thiessen, S.E. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure [Text] / S.E.Thiessen, G.Van den Berghe, I.Vanhorebeek // Biochim. Biophys. Acta Mol. basis Dis. – 2017. –Vol.1863.– P.2534-2545.
578. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics [Text] /M.W. Hollmann [et al.] // Anesthesiology. – 2004. – Vol.100. – P.852-860.

579. Toll-like receptor 4 knockout ameliorates neuroinflammation due to lung-brain interaction in mechanically ventilated mice [Text] / T. Chen [et al.] // Brain Behav Immun. – 2016. – Vol.56. – P.42-55.
580. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors [Text] / N.A. Metheny [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol.34. – P.1007-1015.
581. Transfusion of old RBCs induces neuroinflammation and cognitive impairment [Electronic resource] / Tan H. [et al.] // Crit. Care Med. – 2015.– Vol. 43. – e276–86. – Access mode:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860202>.
582. Tse, J.K.Y. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders [Text] / J.K.Y. Tse // ACS Chem. Neurosci. – 2017. – Vol.8. – P.1438-1447.
583. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients [Text] / C. Deyne [et al.] // Intensive Care Med. – 1998. – Vol.24. – P.12-18.
584. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation [Text] / A. Arroliga [et al.] // Chest. – 2005.– Vol. 128, №2. – P.496-506.
585. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / B. Blackwood [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – C7237. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233157>.
586. Used in USA sedative drugs [Text] / H. Wunsch [et al.] // Crit.Care Med. – 2009. – Vol.23. – P. 156-160.
587. Validating the sedation-agitation scale with bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery [Text] / R.R. Riker [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol.27. – P.853-858.

588. Validity and reliability of the observers Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam [Text] / D.A. Chernic [et al.] //J. Clin. Psychopharmacol. – 1990. – Vol.10. – P.244-251.
589. Vallet, B. Monitoring the effectiveness of fluid therapy: volume vs. oxygen delivery [Text] / B. Vallet // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2011. – Vol.12, №1. – P.3.
590. Venn, R.M. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions [Text] / R.M.Venn, R.M. Grounds // Br. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 87. – P.684-690.
591. Ventilator-associated pneumonia: the potential critical role of emergency medicine in prevention [Text] / M.J. Grap [et al.] // J. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 42, № 3. – P.353-362.
592. Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs [Text] / M.A. Hegeman [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol.13. – R182.
593. Verbny, Y.I. Modulation of γ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam / Y.I. Verbny, E.B. Merriam, M.I. Banks [Text] // Anesthesiology. – 2005. – Vol.102, №5. – P. 962–969.
594. Vincent, J.L. Discussion [Text] / J.L. Vincent // J. Drug. develop. – 1989. – Vol.2, Suppl. 6. – P.5-8.
595. Watson, B.D. Sedation assessment in critical ill adults: 2001-2004 update [Text] / B.D. Watson, S.L. Kane-Gill // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol.38. – P.1898-1906.
596. Weaning from mechanical ventilation [Text] // J-M. Boles [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P.1033-1056.
597. What clinicians should know about the QT interval [Text] / S.M. Al-Khatib [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P.2120-2127.

598. What the patient says: a study of reaction to an intensive care unit [Text] / J. Jones [et al.] // Intensive Care Med. – 1979. – Vol.5. – P.89-92.
599. Wigmore, T.J. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for Cancer surgery: a retrospective analysis [Text] / T.J.Wigmore, K.Mohammed, S.Jhanji // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124. – P.69-79.
600. Wischmeyer, P.E. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness [Text] / P.E.Wischmeyer, D.McDonald, R.Knight // Curr. Opin. Crit. Care. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 347-353.
601. Woien, H. Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients - a national survey of clinical practice [Text] / H. Woien, A.Stubhaug, I.T. Bjork // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2012. – Vol. 56, №1. – P.23-29.
602. Woodall, N. Sedation for fibrooptic bronchoscopy [Text] / N. Woodall // Euroanaesthesia. – Helsinki, 2010. – 19RC1.
603. Woolf, C.J. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-a erent bre evoked activity in the spinal cord [Text] / C.J.Woolf, Z.Wiesenfeld-Hallin // Pain. – 1985. – Vol. 23. – P.361-374.
604. Wu, Y. Effects of remifentanyl and fentanyl on LPS-induced cytokine release in human whole blood in vitro [Text] / Y.Wu, Y.Wang, J.Zhan // Mol. Biol. Rep. – 2009. –Vol.36. – P.1113-1117.
605. Yamakura, T. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids [Text] / T.Yamakura, K.Sakimura, K.Shimoji // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 91. – P.1053-1063.
606. Yu, X. Bispectral index may not reflect the depth of anaesthesia in a patirnt with glycogen storage disease type I [Text] / X.Yu, Y. Huang, J. Du // Br. J. Anaesth. – 2009. – Vol.103, №4. – P.616.
607. Yuki, K. Mechanisms of the immunological effects of volatile anesthetics: a review [Text] / K. Yuki, RG. Eckenhoff // Anesth. Analg. – 2016. – Vol. 123, №2. – P.326-335.

608. Yuki, K. Sedative drug modulates T-cell and lymphocyte function-associated antigen-1 function [Text] / K.Yuki, S.G.Soriano, M.Shimaoka // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112. – P.830-838.
609. Zhang, J. Delta-, but not mu-and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury [Text] / J.Zhang, G.G.Haddad, Y.Xia // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 885. – P.143-153.
610. Zhang, J. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates surgery-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction possibly via inhibition of nuclear factor [Text] / J. Zhang, W. Jiang, Z. Zuo // *Neuroscience.* – 2014. – Vol.261. – P.1-10.