

*В печать
Ф.Ф. Бершадский*

На правах рукописи

Бершадский

Бершадский Федор Федорович

**СЕДАЦИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ ПРИ РАЗВИТИИ ДЕЛИРИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Федор Федорович Бершадский

Москва – 2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гребенчиков Олег Александрович

Официальные оппоненты:

Лубнин Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). (Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес: 107031, Россия, г. Москва, Петровка ул., д. 25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес сайта www.niiorgramn.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

В.Т. Долгих

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности. В последние годы в структуре заболеваний от воздействия внешних факторов возрастает удельный вес тяжелой сочетанной травмы, которая составляет 10-13% всех видов травм. Летальность при тяжелой сочетанной травме достигает 70-85% (World Health Organization, 2014). Среди множества проблем, ухудшающих прогноз и затрудняющих лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, особое место уделяется нарушению церебральных функций, участвующих в процессе рационального миропознания. К ним относятся такие осложнения со стороны ЦНС, как делирий и когнитивная дисфункция.

Необходимость изучения делирия по сей день актуальна (С. Aldecoa et al., 2017), неспецифический делирий в палате интенсивной терапии – хорошо известная медицинская проблема (Б.Р. Гельфанд и др., 2016; И.А. Стаценко и др., 2018). У пациентов травматологического профиля делирий не только изменяет когнитивный статус и удлиняет сроки их лечения, но и непосредственно влияет на восстановление функции повреждённого органа (И.А. Стаценко и др., 2018).

Таким образом, вопросы профилактики, выявления и лечения делирия особенно актуальны при таком опасном для жизни состоянии, как тяжелая сочетанная травма. На настоящий момент известны различные последствия делирия, среди которых: трансформация в когнитивные расстройства, удлинение сроков госпитализации, повышенная летальность, в том числе послеоперационная (G. Bellelli et al. 2014), отрицательное влияние на продолжительность когнитивного дефицита, необходимость в общественной адаптации (А.О. Sakusic et al., 2018).

Вышеизложенные аспекты приводят к пониманию того, что необходим поиск наиболее эффективного препарата для проведения седативной терапии, предупреждающего и снижающего неблагоприятные проявления, связанные с развитием неспецифического делирия (С. Aldecoa et al., 2017). На роль оптимального средства для седации в палатах интенсивной терапии, как нам представляется, претендует современное лекарственное средство из группы

агонистов α_2 -адренорецепторов дексмедетомидин, обладающий, кроме того, рядом органопротекторных свойств (А.А. Витик, 2018; Y.N. Si et al., 2014).

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с делирием при тяжелой сочетанной травме путем внутривенной седации дексмедетомидином.

Задачи исследования:

1. Выявить наиболее важные патогенетические факторы, определяющие продолжительность лечения и тяжесть делирия при тяжелой сочетанной травме.

2. Изучить влияние внутривенной седации дексмедетомидином на продолжительность лечения и степень выраженности делирия, развившегося при тяжелой сочетанной травме, по сравнению с внутривенной седацией пропофолом.

3. Оценить влияние внутривенной седации дексмедетомидином на выраженность органной дисфункции, оцененной по шкале SAPS II, по сравнению с внутривенной седацией пропофолом.

4. Изучить влияние внутривенной седации дексмедетомидином на когнитивные функции, оцененные по MoCA-тесту через один и три месяца после травмы, по сравнению с внутривенной седацией пропофолом.

Научная новизна

Установлено, что внутривенная седация дексмедетомидином при делирии, развившемся на фоне тяжелой сочетанной травмы, уменьшает сроки его купирования по сравнению с седацией пропофолом. Отмечено, что наиболее значимым предиктором длительности делирия является уровень белка S100b в плазме крови через 24 часа после начала делирия. Выявлено, что внутривенная седация дексмедетомидином уменьшает выраженность органной дисфункции на момент купирования делирия по сравнению с внутривенной седацией пропофолом и улучшает когнитивные функции, оцененные через три месяца после тяжелой сочетанной травмы.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровень белка S100b в сыворотке крови, оцениваемый через 24 часа после развития делирия, является

хорошим кандидатным биомаркером прогнозирования когнитивной дисфункции через 1 и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы. Доказано, что модифицированный нами метод внутривенной седации дексмететомидином позволяет сократить сроки купирования делирия, осложняющего течение раннего посттравматического периода, на 1 сутки и может быть использован в ОРИТ, в которых проводится лечение пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Теоретические положения о возможных органопротекторных свойствах дексмететомидина могут быть использованы на профильных кафедрах в процессе подготовки анестезиологов-реаниматологов.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень карбонилированных пептидов отражает степень полученных повреждений у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и коррелирует с тяжестью и длительностью ассоциированного с травмой делирия.

2. Уровень белка S100b является наиболее влиятельным предиктором длительности и выраженности делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, а также события когнитивных расстройств, наблюдающихся на протяжении 3 месяцев.

3. Включение в стандартную терапию пациентов с тяжелой сочетанной травмой дексмететомидина позволяет сократить продолжительность делирия и уменьшить частоту когнитивной дисфункции.

4. Включение в стандартную терапию пациентов с тяжелой сочетанной травмой дексмететомидина приводит к снижению выраженности симптомов полиорганной дисфункции.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность диссертационного исследования опирается на комплексное обследование, проведенное у 100 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, включенных в исследование в соответствии с обоснованными критериями включения и исключения, в различные сроки длительности, и последующем анализе полученных показателей с помощью параметрических и непараметрических статистических методов. Дизайн проведенного исследования

является открытым и определен как одноцентровое ретроспективно-проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на XX и XXI Всероссийских конференциях с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 2018, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 научных работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора. Результаты исследований получены при непосредственном участии автора в сборе и анализе клинических данных, проведении информационного поиска и анализе литературных источников, оформлении первичной документации и статистической обработке результатов.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, литературного обзора, главы, содержащей материал и методы исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, обсуждения и заключения, списка цитированной литературы. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 16 рисунков. Список литературы включает 218 источников, из них 80 российских и 138 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа написана на основании результатов, полученных при проведении одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, эффективности применения седации дексмедетомидином у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и развившимся делирием в сравнении с контрольной группой, изученной ретроспективно. Работа выполнена в рамках договора № 1431-н от 24.12.2015 г. между ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского и ФГКУ ГКВГ г. Голицыно и получила одобрение локального этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 10 от 15 ноября 2018 года). В контрольную группу вошел 51 пациент с тяжелой сочетанной травмой и развившимся делирием, а в группу сравнения – 49 пациентов.

В целом в исследование включено 172 пострадавших, после оценки по критериям включения/исключения в заключительную часть – 100 пострадавших, которые в зависимости от метода седации были распределены на две группы: Пропофол (П) и Дексмететомидин (Д). Распределение пострадавших в группах в зависимости от вида травмы представлено на рисунке 1.

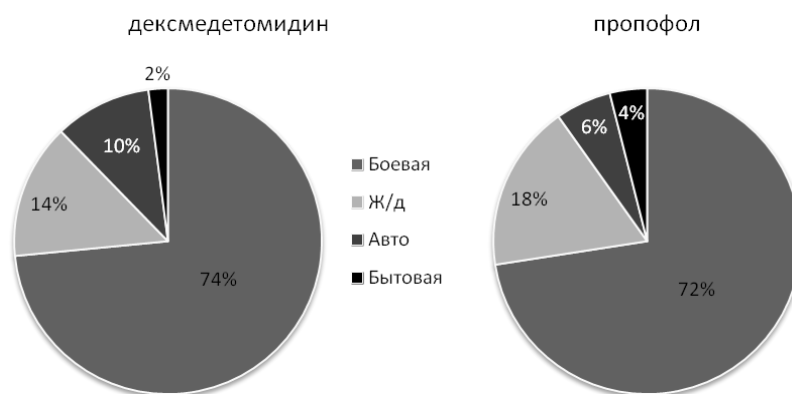


Рисунок 1 – Распределение пострадавших в группах исследования в зависимости от вида травмы

В исследуемых группах не было выявлено отличий ни по гендерной принадлежности (мужчин было 38 в группе П и 40 – в группе Д; $p = 0,54$), ни по возрасту (35 ± 9 в группе П и 33 ± 9 в группе Д; $p = 0,27$). Отсутствовали межгрупповые отличия и по тяжести травмы в момент поступления (оценка по шкале ISS) 33 [21–43] – в группе П и 35 [22–42] – в группе Д ($p = 0,32$), и по выраженности полиорганной дисфункции (оценка по шкале SAPS II) 32 [19–43] – в группе П и 30 [23–40] – в группе Д ($p = 0,86$).

В соответствии с поставленными задачами были сформулированы критерии включения/исключения. К критериям включения относились: возраст от 18 до 50 лет; травма двух и более областей применительно к используемой при оценке тяжести травмы сокращенной шкале повреждений AIS; оценка по шкале ISS (от англ. Injury Severity Score) при поступлении: 16 баллов – 50 баллов (тяжелая и очень тяжелая травма). Критерии невключения: наличие СПИД, вирусного гепатита в активной фазе, наличие алкогольной или наркотической зависимости, травма головного мозга, наличие психических заболеваний в анамнезе, нейродегенеративные заболевания, деменция, травма с ISS более 50 баллов (риск

летального исхода более 75%), жировая эмболия. Критерий исключения – повторное развитие делирия в процессе лечения.

После поступления в палату интенсивной терапии все пациенты получали полный объём медицинской помощи в соответствии с принципами лечения тяжелой сочетанной травмы. Им проводилась антибактериальная терапия с учетом первичной инфицированности из-за наличия открытых ран и ссадин. Коррекцию антибактериальной терапии проводили при наличии доказанного микробиологического события на основании данных бактериологического исследования с определением чувствительности и резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам. Суточная водно-электролитная поддержка рассчитывалась из расчета физиологических потребностей 30–50 мл/кг массы тела, в среднем 35 ± 11 мл/кг. Инфузионно-трансфузионную терапию начинали инфузией высококонцентрированного раствора глюкозы, дозу которого рассчитывали 5–6 мл/кг с одновременной коррекцией гипергликемии инсулином 12–16 ЕД. В качестве терапии компонентами крови использовали свежезамороженную плазму из расчета 10–15 мл/кг, взвесь эритроцитов для насыщения уровня гемоглобина до 90–100 г/л.

Начальная доза норадреналина составила 0,02 мкг/кг/мин - 0,3 мкг/кг/мин. Норадреналин использовали для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. при артериальной гипотензии, ассоциированной с шоком. При кардиодисфункции, сопровождавшейся низким сердечным выбросом и ростом давления наполнения, при условии сохранявшейся артериальной гипотензии и гипоперфузии после адекватно проведенной инфузионной терапии с восполнением внутрисосудистого объёма и нормализации АД_{ср}, лечение дополняли продлённым введением добутамина в начальной дозе 5 мкг/кг/мин с увеличением максимально до 12 мкг/кг/мин.

С целью обезболивания пострадавшим вводили ненаркотические и наркотические анальгетики. Применяли сбалансированную (мультиmodalную) аналгезию, одновременно использовали два и более анальгетика, обладавших различными механизмами действия, это позволяло достичь адекватного

обезболивания. С одинаковой частотой использовалось проводниковое обезболивание крупных нервных структур повреждённых конечностей и эпидуральное обезболивание в обеих группах наблюдения. Из ненаркотических анальгетиков и НПВС в основном использовали парацетамол и кетопрофен, дозы указанных препаратов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Дозы фармакологических средств, применяемых для обезболивания, Me [LQ-HQ]

Препарат	Группа «Дексмедетомидин»	Группа «Пропофол»	Уровень значимости, p
Фентанил, мг/сутки	2,16 [1,68-3,12]	2,4[1,44-3,6]	p=0,88
Ропивакаин 0,2%, мг/сутки	506[408-576]	500[408-601]	p=0,43
Ропивакаин 0,75%, мг/сутки	389[280-485]	373[251 - 509]	p=0,25
Тримеперидин, мг/сутки	59,8[49-69]	60,2[1-70]	p=1,0
Парацетамол, мг/сутки	301[237-352]	326[228-393]	p=0,78
Кетопрофен, мг/сутки	152[127-184]	158[136-182]	p=0,15

Респираторную поддержку проводили по показаниям аппаратами «Evita XL», «Savina» (фирма «Dräger», Германия). Подбор режимов респираторной поддержки осуществляли, соблюдая параметры: пиковое давление в дыхательных путях не более 35 см вод. ст., вентиляция с объёмом дыхания от 6 мл/кг до 8-10 мл/кг массы тела, частота дыхания и минутный объём респираторной вентиляции, по уровню капнографии 33-45 мм рт. ст., инспираторный поток от 30 до 80 л/мин, FiO₂ – необходимая для поддержания достаточной оксигенации артериальной крови, продолжительность инспираторной паузы не более 30% от общей продолжительности инспираторной части дыхательного цикла, соотношение вдох/выдох (I:E) 1:2 - 1:1,5 с целью синхронизации пациента с респиратором использовалась медикаментозная седация препаратами сравнения: пропофолом или дексмедетомидином. Первично выполнялась оротрахеальная интубация, в дальнейшем на 1–2-е сутки накладывали трахеостому пациентам с необходимостью длительной ИВЛ. Нутритивная поддержка с помощью средств

для парентерального питания («Кабивен» или «Нутрифлекс») осуществлялась при недостаточно полном усвоении энергетических и пластических субстратов при их энтеральном поступлении (до восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта), в смеси добавляли витамины и микроэлементы.

В зависимости от метода седации: пропофол (группа П) и дексмететомидин (группа Д) - пациенты были распределены на две группы:

1. Седация пропофолом: инфузию препарата начинали в стартовой дозе 1 мг/кг/час. Далее скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента (максимально – 4 мг/кг/час), стараясь поддерживать уровень седации на уровне -1 – -3 балла по шкале оценки степени седации Richmond. Минимум два раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента.

2. Седация дексмететомидином: стартовая доза препарата составляла 1 мкг/кг/час. Далее скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента (максимально – 1,4 мкг/кг/час), стараясь поддерживать уровень седации на уровне -1 – -3 балла также по шкале оценки степени седации. Минимум два раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента.

В ходе обследования пациентов дополнительно определяли следующие показатели: уровень карбонилированных пептидов в плазме крови; уровень белка S100b в сыворотке периферической крови; уровень С-реактивного белка в сыворотке периферической крови. Также рассчитывали Vasopressor Inotropes Score (VIS) по следующей методике: (доза допамина) + (доза добутамина) + (доза адреналина × 100) + (доза норадреналина × 100) + (доза фенилэфрина × 100), - все дозы выражены в виде мкг/кг/мин.

Дальнейшему анализу подвергли следующие показатели: оценка тяжести повреждений по шкале ISS при поступлении, оценка тяжести состояния по шкале SAPS II при поступлении, на момент начала и на момент окончания делирия, время пребывания в палате реанимации (сутки), время пребывания в стационаре (сутки); продолжительность делирия (сутки), период нахождения на ИВЛ (сутки),

госпитальная летальность (до 30 суток, или реальное время, если пациент пробыл в стационаре более 30 суток), событие когнитивной дисфункции, оцененное по MoCA-тесту через 1 и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы.

Используя метод CAM-ICU (E.W. Ely et al., 2001), проводили ежедневный скрининг на развитие неспецифического делирия. При положительном результате тестирования проводили количественную оценку выраженности делирия с применением шкалы ICDSC (N. Bergeron et al., 2001).

Непрерывные переменные предварительно анализировали на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Критерий Левена использовали для анализа равенства дисперсий количественных переменных. В качестве сравнительного анализа переменных с нормальным распределением и при равенстве дисперсий применялся критерий Стьюдента (t-критерий). В качестве сравнительного анализа переменных, не отвечающих условию нормального распределения, применяли U-критерий Уитни-Манна.

Для сравнения бинарных переменных использовали метод сравнения частот с определением критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера, для оценки качества непрерывных предикторов клинических исходов - метод ранговой корреляции Спирмена для непрерывной зависимой переменной и ROC-анализ для бинарной зависимой переменной. Различия для нулевой теории принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в пакете программ: Statistica 10.0, MedCalc 12.5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Референсные значения уровня карбонилированных пептидов у здоровых добровольцев молодого возраста составили 0,55 [0,51; 0,59] нмоль/мг. Уровень карбониллов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой через 12 часов после поступления в ОРИТ (К-исх) составил 0,69 [0,67–0,80] нмоль/мг в группе Д и 0,70 [0,67–0,81] нмоль/мг в группе П и не имели статистически значимых отличий ($p = 0,74$).

Наиболее выраженным окислительный дистресс оказался на третьи сутки после тяжелой сочетанной травмы: 0,82 [0,68–0,92] нмоль/мг в группе Д и 0,79 [0,67–0,85] нмоль/мг в группе П ($p = 0,21$) и сохранялся достаточно выраженным и на пятые сутки посттравматического периода: 0,72 [0,62–0,82] нмоль/мг в группе Д и 0,73 [0,62–0,83] нмоль/мг в группе П, хотя эти показатели не имели статистически значимых отличий ($p = 0,74$).

Важно отметить, что уровень карбониллов на момент начала делирия, через 24 и 72 часа после его манифестации достоверно оказался выше по сравнению с исходными значениями, которые в нашем исследовании оценивались через 12 часов после поступления ($p < 0,05$; рисунок 2).

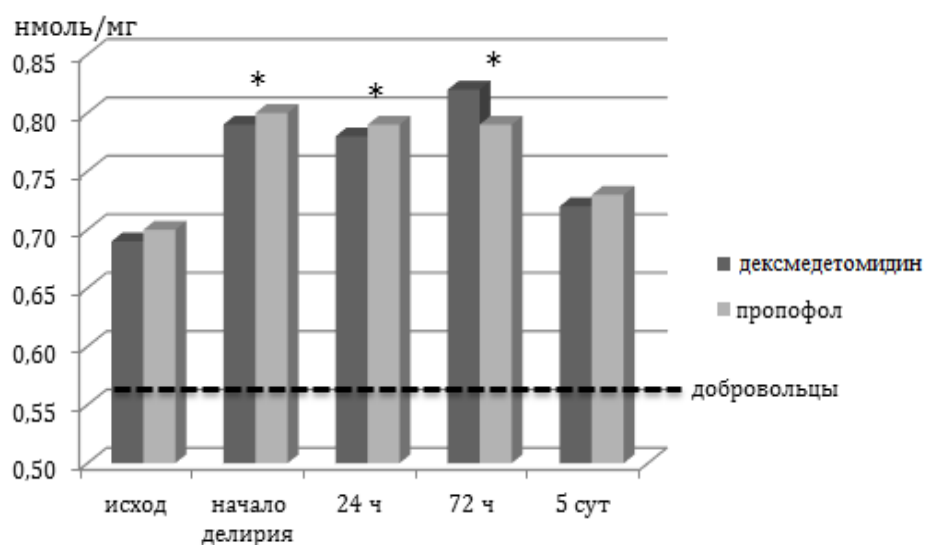


Рисунок 2 – Сравнительный анализ уровня карбонилированных пептидов (нмоль/мг) в группах исследования по отношению к исходным показателям и показателям у здоровых добровольцев

Примечание: * – значимые различия по отношению к исходному значению;

Референсные значения у добровольцев 0,55 [0,51; 0,59] нмоль/мг

Уровень карбонилированных пептидов, измеренный через 12 часов после поступления в ОРИТ, и тяжесть травмы, оцененная по шкале ISS, выявили положительную корреляционную связь ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

Таким образом, уровень карбонилированных пептидов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой в достаточной степени отражает тяжесть травмы.

Окислительный дистресс, по всей видимости, можно расценивать как процесс, ассоциированный с развитием делирия (рисунок 3), о чем свидетельствует корреляционная связь средней степени выраженности ($r = 0,34$; $p < 0,05$) между уровнем карбонилированных пептидов и продолжительностью делирия, а также положительная корреляционная связь со степенью его выраженности, оцененной по шкале ICDSC ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

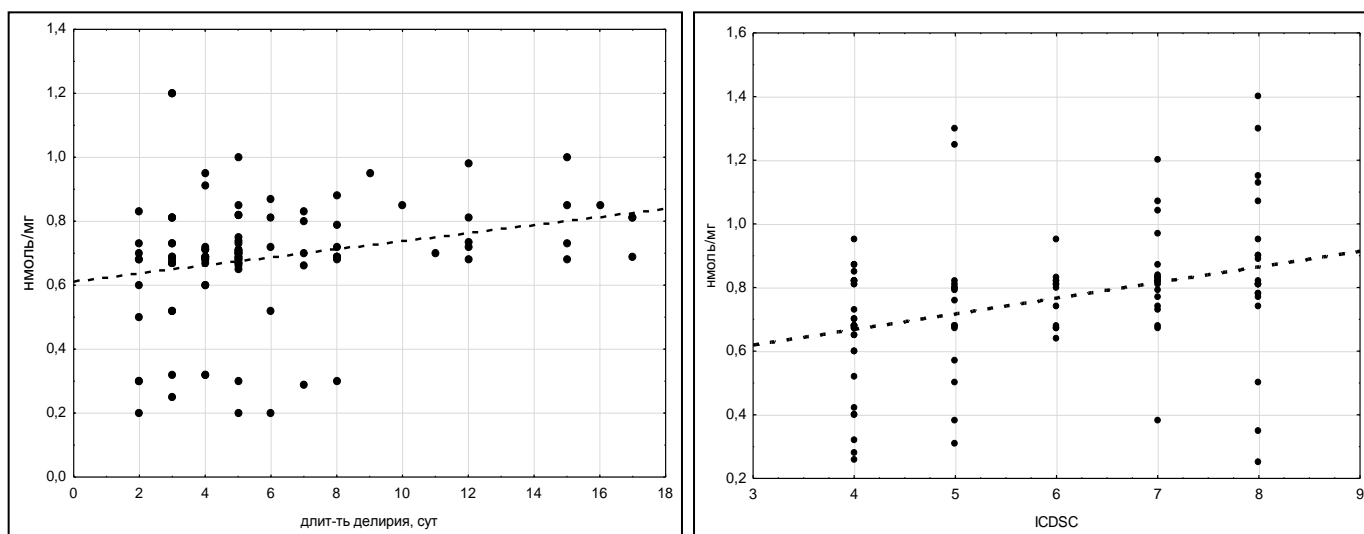


Рисунок 3 - Корреляционная связь уровня карбонилированных пептидов (нмоль/мг) в крови с продолжительностью делирия (слева) и с тяжестью делирия, оцененной по шкале ICDSC (справа) у пациентов с тяжелой сочетанной травмой

Была предпринята попытка проследить влияние выраженности окислительного дистресса на частоту развития когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту через 1 и 3 месяца после травмы. По результатам ROC-анализа уровень карбониллов (К-24 ч), оцененный через 24 часа после развития делирия, показал удовлетворительные возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту в период через 1 месяц после травмы (AUC 0,67, $p < 0,05$). Установлено, что площадь под ROC-кривой в профиле развития когнитивной дисфункции составляет 0,70 для SAPS II ($p=0,002$) и 0,60 для ISS ($p=0,099$). Манифестация делирия происходила на фоне выраженного повышения уровня С-реактивного белка в крови пациентов по

отношению к его исходному уровню на момент поступления пациентов в ОРИТ (рисунок 4). Оказалось, что метод седации не влиял на его уровень на всех этапах исследования в сравниваемых группах.

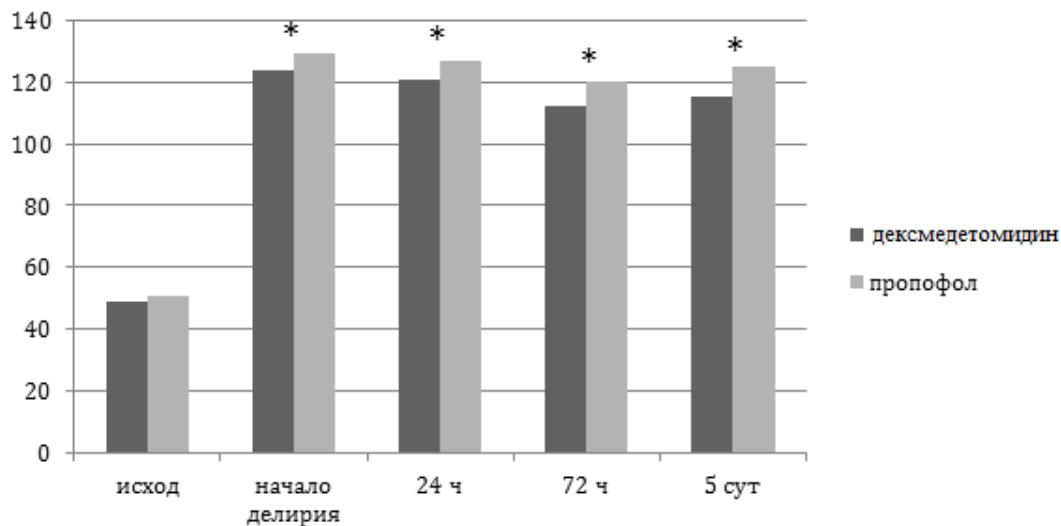


Рисунок 4 – Сравнительный анализ уровня С-реактивного белка (мг/л) в группах исследования по отношению к исходным показателям

Примечание: * – значимые различия по отношению к исходному уровню

При изучении связи уровня С-реактивного белка (мг/л) и продолжительности делирия у пациентов с травмой установлена их слабая корреляционная положительная связь ($r=0,27$, $p < 0,05$). Слабая корреляционная связь установлена также для уровня С-реактивного белка (мг/л) и тяжести делирия, оцененной по шкале ICDSC ($r=0,29$, $p < 0,05$).

Нами была изучена связь уровня С-реактивного белка и частоты развития когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту через 1 и 3 месяца после травмы. По результатам ROC-анализа уровень С-реактивного белка, оцененный в день манифестации делирия, показал слабые возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту в период через 1 месяца после травмы (AUC 0,66, $p < 0,03$). Уровень С-реактивного белка в день манифестации делирия >119 мг/л с чувствительностью 77% и специфичностью

58% предсказывал развитие когнитивной дисфункции через 1 месяц после травмы (рисунок 5).

По результатам ROC-анализа уровень С-реактивного белка, оцененный в день манифестации делирия, показал слабые возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по МоСА-тесту в период через 3 месяца после травмы (AUC 0,66, $p < 0,0001$) (рисунок 6). Уровень С-реактивного белка в день манифестации делирия >119 мг/л с чувствительностью 80% и специфичностью 55% предсказывал развитие когнитивной дисфункции через 3 месяца после травмы.

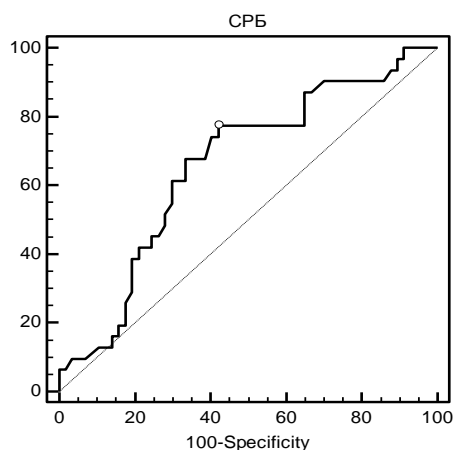


Рисунок 5 – ROC-кривая влияния СРБ на событие когнитивной дисфункции через 1 месяц после развития делирия

Системное воспаление также имело отношение к послеоперационной когнитивной дисфункции, оцененной по МоСА тесту в сроки 1 и 3 месяца после травмы (таблица 2).

Таблица 2 – Данные ROC-анализа влияния некоторых показателей на событие когнитивной дисфункции через 1 месяц после развития делирия

Параметр	ISS	S100b	SAPS	К-24	СРБ
Площадь под ROC-кривой	0,61	0,71	0,70	0,66	0,66
95% доверительный интервал	0,50-0,72	0,61-0,81	0,59-0,80	0,54-0,75	0,55-0,76
Уровень значимости, p	0,01	0,0003	0,002	0,01	0,01

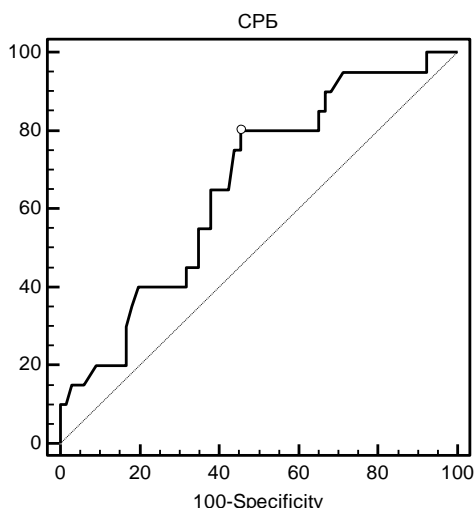


Рисунок 6 – ROC-кривая влияния СРБ на событие когнитивной дисфункции через 3 месяца после развития делирия

Динамика изменений содержания маркера нейронального повреждения – белка S100b в зависимости от метода седации в группах сравнения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика белка S100b у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, Me [LQ-HQ]

Группы С S100b	Группа «Дексмететомидин» n = 49	Группа «Пропофол» n = 51	Значимость различий, p
S100b-исх.	0,15 [0,13-0,17]	0,16 [0,14-0,18]	0,1
S100b-начало делирия	0,29 [0,27-0,31]	0,30 [0,28-0,33]	0,07
S100b-24 ч	0,35 [0,33-0,37]	0,44 [0,40-0,47]	< 0,001
S100b-72 ч	0,23 [0,22-0,26]	0,33 [0,30-0,36]	< 0,001
S100b-5 сут.	0,17 [0,15-0,19]	0,19 [0,17-0,21]	< 0,001

Исходно уровень белка S100b в группах сравнения не отличался, в дальнейшем этот показатель в группе П через 24, 72 часа и 5 суток после травмы значимо превышал соответствующие значения в группе Д на 18%, 25% и 12% ($p < 0,05$) соответственно (таблица 3). Таким образом, наличие значимой разницы в уровне белка S100b в группах сравнения, по-видимому, может

свидетельствовать о нейропротекторных свойствах дексмететомидина у пациентов с делирием, развившимся на фоне травмы.

Уровень белка S100b, по нашим данным, играет важную роль в механизмах развития делирия при травме, это проявилось в средней степени выраженности корреляционной связи ($r = 0,76$; $p < 0,05$) между вышеуказанным показателем и продолжительностью делирия (рисунок 7) и хорошая положительная корреляционная связь с его тяжестью, оцененной по шкале ICDS ($r = 0,88$, $p < 0,05$) (рисунок 8).

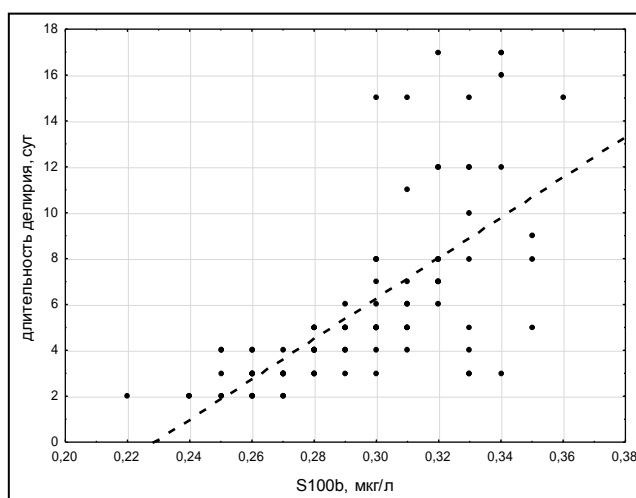


Рисунок 7 – Корреляционная зависимость длительности делирия и уровня белка S100b ($r = 0,76$; $p < 0,05$)

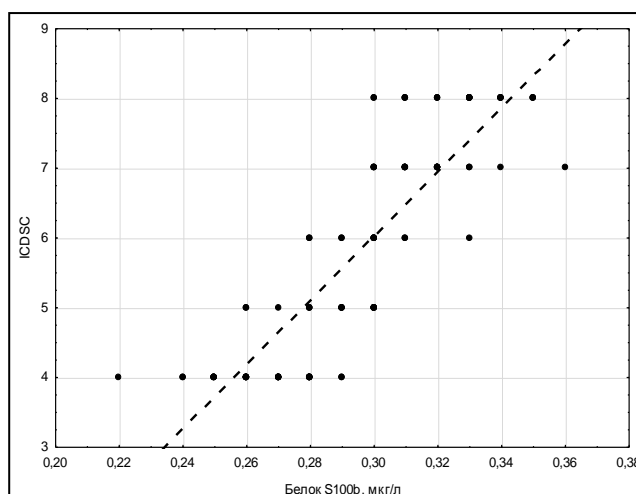


Рисунок 8 – Корреляционная зависимость тяжести делирия и уровня белка S100b ($r = 0,88$; $p < 0,05$)

Проведен регрессионный анализ зависимости длительности делирия от клинических и лабораторных показателей, способных потенциально оказывать на него влияние. В ходе проведенного анализа из уравнения множественной регрессии исключены все факторы, кроме уровня белка S100b на момент начала делирия. Коэффициент регрессии составлял 87,9 ($p < 0,0001$).

Была также предпринята попытка проследить связь уровня белка S100b и частоты развития когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту через 1 и 3 месяца после травмы. По результатам ROC-анализа уровень белка S100b, оцененный через 24 ч после развития делирия, показал хорошие возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по MoCA-тесту через 1 месяц после травмы (AUC 0,73; $p < 0,0003$), а также через 3 месяца (AUC 0,85, $p < 0,0001$) (рисунок 9). Уровень белка S100b $> 0,38$ нмоль/мг, оцененный через 24 ч после развития делирия, с чувствительностью 59% и специфичностью 61% предсказывал развитие когнитивной дисфункции через 1 месяц после травмы.

По результатам ROC-анализа уровень белка S100b $> 0,38$ нмоль/мг, измеренный через 24 ч после развития делирия, с чувствительностью 85% и специфичностью 67% предсказывал развитие когнитивной дисфункции через 3 месяца после травмы.

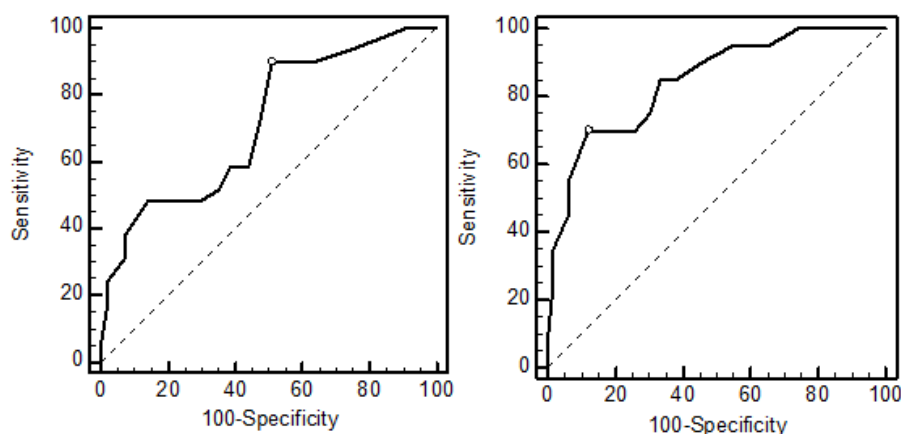


Рисунок 9 – ROC-кривая влияния – S100b на событие когнитивной дисфункции через 1 месяц (слева) и 3 месяца (справа)

Основной результат проделанной работы заключался в следующем: было показано, что использование дексмететомидина для купирования делирия в сравнении с пропофолом позволяет уменьшить время, необходимое для купирования данного осложнения, на 1 сутки. В группе Д продолжительность делирия составила 4 [3-6] дней, тогда как в группе П – 5 [4-8] дней. Различия значимы при $p = 0,003$.

Вид седации, по нашим данным, не влиял на тяжесть делирия, максимальная оценка которого по шкале ICDSC составила в группе П и Д: 7 (4-7) баллов и 6 (4-6) баллов соответственно ($p = 0,315$). Выбор метода седации также не влиял на продолжительность искусственной вентиляции легких: 7 [5-8] дней в группе Д и 8 [5-9] дней в группе П ($p = 0,62$), длительность пребывания в палате интенсивной терапии: 15 [12-23] дней в группе Д и 17 [12-25] дней в группе П ($p = 0,48$) и госпитальную летальность: 6 и 5 летальных исходов в группах Д и П соответственно, $p = 0,72$. Таким образом, летальность в группах Д и П составила 12% и 10% соответственно ($p = 0,72$) (таблица 4).

Вид седации также не влиял на частоту развития когнитивной дисфункции до 1 месяца: 14/43 (33%) в группе Д, 17/46 в группе П (37%), хотя в среднесрочной перспективе (3 месяца) когнитивная дисфункция значимо чаще сохранялась в группе пациентов, получавших седацию пропофолом: 16/45 (36%) в группе П и 4/41 (10%) в группе Д ($p = 0,001$).

Неблагоприятные события (смерть в сроки до одного года + когнитивный дефицит, сохранявшийся через три месяца после травмы) встречались в 2,5 раза чаще в группе пациентов, седация которым проводилась пропофолом. Отношение шансов (ODDs Ratio) составило 2,5 [1,4–3,1] ($p = 0,03$).

Интересным представляется отметить еще один достаточно неожиданный эффект седации на основе дексмететомидина. Так, в исходе не было достоверной разницы между сравниваемыми группами по критерию выраженности полиорганной дисфункции: SAPS II в исходе 30 [23–40] баллов в группе Д и 32 [19–43] баллов в группе П ($p = 0,3$). После купирования явлений делирия выраженность полиорганной дисфункции по шкале SAPS II была значимо ниже в группе Д: 22 [15–36] против 29 [23–37] баллов в группе П ($p = 0,038$).

Таблица 4 – Сравнение времени проведения ИВЛ, продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ, госпитальной и годовой летальности в зависимости от использованного варианта седации в исследуемых группах, Ме [LQ-HQ]

Показатель	Группа «Дексмедетомидин» n = 49	Группа «Пропофол» n = 51	Уровень значимости различий, P
Время ИВЛ, сут.	7[5-8]	8[5-9]	0,62
Продолжительность пребывания в ОРИТ, сут.	15[12-23]	17[12-25]	0,48
Госпитальная летальность, %	6 (12%)	5 (10%)	0,76
Годовая летальность, %	8 (16%)	7 (14%)	0,93
Длительность делирия, сут	4[3–6]	5[4–8]	0,003
Когнитивная дисфункция 1 мес	14/43 (33%)	17/46 (37%)	0,86
Когнитивная дисфункция 3 мес	4/41 (10%)	16/45 (36%)	0,005

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимым фактором, влияющим на длительность и тяжесть делирия, является уровень белка S100b в плазме крови на момент начала делирия, что подтверждается положительной корреляционной зависимостью ($r = 0,78$; $p < 0,05$) между уровнем белка S100b и продолжительностью делирия и положительной корреляционной связью с его тяжестью, оцененной, согласно опроснику, по скринингу делирия в интенсивной терапии ($r = 0,88$; $p < 0,05$).

2. Седация дексмететомидином в сравнении с пропофолом при развитии делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой позволяет уменьшить время, необходимое для лечения данного осложнения, с 5 [4-8] дней до 4 [3-6] дней ($p = 0,003$).

3. Использование дексмететомидина для купирования делирия приводит к снижению выраженности полиорганной дисфункции на момент его окончания в сравнении с пропофолом (SAPS II в группе Д 22 [15–36] против 29 [23–37] баллов в группе П; $p = 0,038$).

4. Внутривенная седация дексмететомидином уменьшает выраженность когнитивной дисфункции, оцененной через три месяца после тяжелой сочетанной травмы, по сравнению с внутривенной седацией пропофолом (частота КД 16/45 (36%) в группе П и 4/41 (10%) в группе Д, $p = 0,005$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Факторы, определяющие клинические исходы у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной делирием / **Ф.Ф. Бершадский**, О.Н. Улиткина, Ю.В. Скрипкин, О.А. Гребенчиков, В.В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 37-43.

2. Седация дексмететомидином сокращает сроки лечения делирия у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / **Ф.Ф. Бершадский**, О.Н. Улиткина, Ю.В. Скрипкин, В.В. Лихванцев // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 8. – С. 526-531.

3. Органопротекторные свойства дексмететомидина / О.Н. Улиткина, О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин, **Ф.Ф. Бершадский** // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 54-60.
4. Влияние седации дексмететомидином на сопутствующие нейropsychические расстройства у пациентов с тяжелой сочетанной травмой / **Ф.Ф. Бершадский**, О.Н. Улиткина, Ю.В. Скрипкин, О.А. Гребенчиков // Материалы XX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». – Москва, 2018. – С. 22–23.
5. Влияние седации дексмететомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы / **Ф.Ф. Бершадский**, О.А. Гребенчиков, А.В. Ершов, В.В. Лихванцев, М.А. Магомедов // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 11-20.
6. Влияние показателей оксидантного стресса на проявления неблагоприятных когнитивных событий у пациентов с тяжелой сочетанной травмой / **Ф.Ф. Бершадский**, О.А. Гребенчиков // Материалы XXI Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». – Москва, 2019. – С. 29-30.

Список сокращений и условных обозначений

АД	– артериальное давление
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
СРБ	– С - реактивный белок
CAM-ICU	– метод оценки нарушения восприятия в интенсивной терапии (от англ. Confusion assessment method in intensive care unit)
FiO ₂	– фракция кислорода на вдохе
ICDSC	– опросник по скринингу делирия в интенсивной терапии (от англ. Intensive Care Delirium Screening)
ISS	– шкала оценки тяжести повреждений (от англ. Injury Severity Score)
MoCA-тест	– Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment)
SAPS	– упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (от англ. Simplified acute physiology score)
VIS	– вазопрессорная инотропная оценка (от англ. Vasopressor Inotropes Score)