

Влияние седации дексмететомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы

Ф. Ф. Бершадский¹, О. А. Гребенчиков^{1,2}, А. В. Ершов^{2,3}, В. В. Лихванцев^{1,3}, М. А. Магомедов⁴

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

⁴ Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Influence of Sedation with Dexmedetomidine on Oxidative Distress During Delirium Developed Following Severe Polytrauma

Fedor F. Bershadsky¹, Oleg A. Grebenchikov^{1,2}, Anton V. Yershov^{2,3},
Valery V. Likhvantsev^{1,3}, Marat A. Magomedov⁴

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Цель — оценить влияние внутривенной седации дексмететомидина и пропофола на выраженность окислительного дистресса, тяжесть и длительность делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы. В исследование включили 100 пострадавших (возраст 18–50 лет, травма двух и более областей, оценка по шкале ISS при поступлении 16–50 баллов). Пациентов, в зависимости от метода седации, распределили на группу I ($n=51$) и группу II ($n=49$), в комплексной терапии которых использовали пропофол и дексмететомидин, соответственно. Помимо стандартных исследований, у всех пациентов определяли содержание карбонилированных пептидов в плазме крови.

Результаты. Установили, что количественное содержание карбонилированных пептидов в крови может отражать тяжесть сочетанной травмы. Показали связь выраженности окислительного дистресса с длительностью ($r=0,34$; $p<0,05$) и тяжестью ($r=0,38$, $p<0,05$) делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, что может подтверждать роль окислительного дистресса в механизмах развития делирия. Не выявили влияния на выраженность окислительного дистресса сравниваемых препаратов для седации (дексмететомидин и пропофол) на всех этапах исследования.

Заключение. Выраженность окислительного дистресса способствует более длительному и тяжелому течению делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, а содержание в плазме крови карбонилированных пептидов более 0,78 нмоль/мг с чувствительностью 62% и специфичностью 67% может свидетельствовать о развитии когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы. Несмотря на клиническую эффективность, дексмететомидин и пропофол достоверно не снижают уровень окислительного дистресса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Ключевые слова: оксидативный стресс; пропофол; дексмететомидин; тяжелая сочетанная травма; делирий

Purpose is to evaluate the influence of intravenous sedation with dexmedetomidine and propofol on the intensity of oxidative distress, delirium severity and duration in severe polytrauma patients.

Material and methods. 100 victims (18 to 50 years of age, trauma of two regions and more, ISS score at admission equal to 16–50) were included in the study. Depending on sedation method, the patients were split into group I ($n=51$) and group II ($n=49$), in the combined therapy of whom propofol and dexmedetomidine were used, respectively. In addition to standard examinations, the blood plasma carbonylated peptides were assayed in all patients.

Results. It has been established that the assay content of carbonylated peptides in blood might reflect polytrauma severity. A link between the oxidative distress intensity and delirium duration ($r=0.34$; $P<0.05$) and

Адресс для корреспонденции:

Антон Валерьевич Ершов
E-mail: salavatprof@mail.ru

Correspondence to:

Anton V. Ershov
E-mail: salavatprof@mail.ru

severity ($r=0.38$, $P<0.05$) in severe polytrauma patients has been demonstrated, which might support the role of oxidative distress in delirium development. Influence of the sedation drugs dexmedetomidine or propofol on oxidative distress intensity was not evident in all stages of the study.

Conclusion. Significant oxidative distress promotes longer and more severe course of delirium in severe polytrauma patients. The content of carbonylated proteins over 0.78 nmol/mg predicts the development of cognitive dysfunction one month after severe polytrauma with 62% sensitivity and 67% specificity. In spite of clinical efficacy, neither dexmedetomidine nor propofol reliably reduce oxidative distress in severe polytrauma patients.

Keywords: oxidative stress; propofol; dexmedetomidine; severe polytrauma; delirium

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-11-20

Введение

Тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным системным воспалительным ответом и окислительным дистрессом [1–3], причем, снижение эффективности антиоксидантных систем организма может играть важную роль в развитии осложнений данной патологии [2, 3]. Делирий достаточно часто развивается у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, однако научные публикации по этой проблеме крайне ограничены и, по мнению авторов, занимающихся исследованием этой проблемы, она остается недооцененной [4]. Важность изучения послеоперационного делирия подчеркивалась неоднократно [5, 6] и последнее Европейское руководство только подтвердило актуальность этой весьма серьезной проблемы [7].

Не вызывает сомнений негативное влияние делирия на сроки лечения основного заболевания, послеоперационную летальность, длительный когнитивный дефицит и необходимость в социальной адаптации [8, 9]. В настоящее время большинство исследователей, изучающие механизмы развития неспецифического делирия, придерживаются теории нейровоспаления. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция часто возникают у пациентов в критических состояниях и сопровождаются увеличением проникновения провоспалительных цитокинов через гематоэнцефалический барьер, нарушением его целостности, и последующей инфильтрацией центральной нервной системы лейкоцитами и цитокинами [7, 10, 11], что может привести к ишемии нейронов, их апоптозу, последующему нейровоспалению, и клинически манифестировать как делирий [12–14].

В современной клинической практике для седации пациентов, в том числе и с развившемся делирием, достаточно успешно используется внутривенный общий анестетик пропофол — препарат с доказанными антиоксидантными свойствами [15, 16]. Но в последние годы все большее внимание исследователей и клиницистов привлекает дексмедетомидин, седативный препарат из группы центральных альфа2-адреноагонистов, отличительной особенностью

Introduction

Severe polytrauma is accompanied by significant systemic inflammatory response and oxidative distress [1–3], wherein suppression of antioxidant systems of the body might play an important role in the development of complications of this pathology [2, 3]. Development of delirium occurs quite frequently in severe polytrauma patients; however, scientific publications on the issue are scarce and, according to authors investigating this issue, it remains underestimated [4]. The importance of studying postoperative delirium has been emphasized more than once [5, 6], and the latest European Guideline has just confirmed the relevance of this quite serious problem [7].

Negative influence of delirium on the duration of main disease treatment, postoperative mortality, long-term cognitive deficit and requirement for social adaptation causes no doubt [8, 9]. Currently, most researchers investigating the mechanisms of non-specific delirium development entertain the neuroinflammation theory. Systemic inflammation and endothelial dysfunction occur often in critical patients and are accompanied by the increased penetration of pro-inflammatory cytokines through the blood-brain barrier, compromising its integrity, followed by infiltration of nervous system by leukocytes and cytokines [7, 10, 11], which might lead to neurons ischemia, apoptosis, subsequent neuroinflammation, and clinically manifest as delirium [12–14].

In the current clinical practice, for sedation of patients including those who developed delirium, intravenous general anesthetic propofol, a drug featuring proven antioxidant properties, is used quite successfully [15, 16]. However, in recent years, the attention of researchers and clinicians is increasingly attracted by dexmedetomidine, a sedative drug from the group of central alpha2-adrenoagonists, which specific feature is its organ protective properties [17, 18] and, according to some studies, antioxidant properties [19, 20].

In this connection, it seems relevant to compare these drugs for treatment of non-specific delirium that has complicated a severe polytrauma, which is almost always accompanied by prominent oxidative distress.

The purpose of the study is to evaluate the influence of intravenous sedation using dexmedetomidine

которого, являются органопротекторные свойства [17, 18] и, как отмечено в ряде исследований, антиоксидантные свойства [19, 20].

В этой связи представляется важным сравнить данные препараты для лечения неспецифического делирия, осложнившего течение тяжелой сочетанной травмой, которая практически всегда сопровождается выраженным оксидативным дистрессом.

Цель исследования — оценить влияние внутривенной седации дексмететомидина и пропофола на выраженность окислительного дистресса, тяжесть и длительность делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер, группу сравнения набрали ретроспективно. Всего в исследование включили 172 пострадавших. После оценки по критериям включения/исключения в заключительную часть исследования ввели 100 пострадавших. Пациентов, в зависимости от метода седации, распределили на две группы: группа I ($n=51$) и группа II ($n=49$, в комплексной терапии которых использовали пропофол и дексмететомидин, соответственно (рис. 1). Контрольной группой были здоровые добровольцы доноры ($n=20$).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 50 лет;
2. Травма двух и более областей применительно к используемой при оценке тяжести травмы сокращенной шкале повреждений AIS (от англ. Abbreviated Injury Scale) [21];
3. Оценка по шкале ISS (от англ. Injury Severity Score) [22] при поступлении: 16–50 баллов (тяжелая и очень тяжелая травма).

midine or propofol on oxidative distress prominence and delirium severity and duration in severe polytrauma patients.

Materials and Methods

The study had a retrospective-prospective nature, the comparison group was selected retrospectively. In total, 172 victims were included in the study. After evaluation according to inclusion/exclusion criteria, 100 victims were included in the final stage of the study. Depending on the method of sedation, the patients were divided into two groups: group I ($n=51$) and group II ($n=49$), in whose combined therapy propofol or dexmedetomidine was used, respectively (fig. 1). The control group was composed of healthy volunteer donors ($n=20$).

Inclusion criteria:

1. Age of 18 to 50 years of age;
2. Trauma of two regions or more as applied to assessment according to the Abbreviated Injury Scale (AIS) utilized [21];
3. Assessment according to the Injury Severity Score (ISS) [22] at the time of admission: 16–50 points (a severe and a very severe injury).

Non-inclusion criteria:

1. Presence of acquired immune deficiency syndrome (AIDS), active phases of viral hepatitis;
2. Presence of alcohol or drug addiction;
3. Brain injury;
4. History of mental diseases;
5. Neurodegenerative diseases;
6. Dementia;
7. Injury with ISS score over 50 (the risk of lethal outcome exceeds 75%).

Exclusion criterion:

1. Delirium recurrence in the course of treatment.

In the study groups there were no differences in gender, age, injury severity at the time of admission

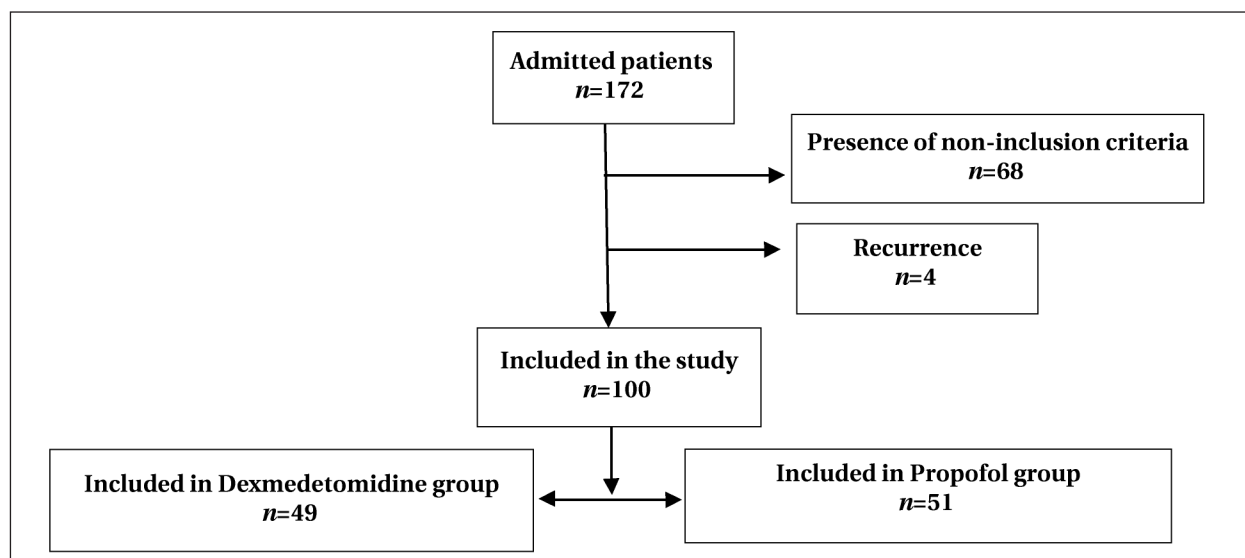


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Fig. 1. Scheme of selection of patients into the study.

Примечание. Admitted patients — поступившие пациенты; presence of non-inclusion criteria — наличие критериев не-включения; Included in... the study/group — включены в... исследование/группу; dexmedetomidine — дексмететомидин; propofol — пропофол.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($M \pm \sigma$).**Table 1. Clinical characterization of patients ($M \pm \sigma$).**

| Parameters | Value of parameters in groups | | P |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------|--------|
| | Propofol | Dexmedetomidine | |
| Number of patients | 51 | 49 | > 0.05 |
| Number of men, abs. (%) | 38 (74.5%) | 40 (81.6%) | > 0.05 |
| Number of women, abs. (%) | 13 (25.5%) | 9 (18.4%) | > 0.05 |
| Height, cm | 172.1 \pm 7.3 | 176.2 \pm 6.0 | > 0.05 |
| Weight, kg | 74.8 \pm 12.9 | 73.4 \pm 12.5 | > 0.05 |
| Age, years | 35.1 \pm 9.0 | 33.5 \pm 9.1 | > 0.05 |
| Hospital mortality, abs. (%) | 5 (9.8%) | 6 (12.3%) | > 0.05 |
| Yearly mortality, abs. (%) | 7 (13.7%) | 8 (16.3%) | > 0.05 |
| ISS | 33.3 \pm 3.7 | 32.6 \pm 4.1 | > 0.05 |
| VIS | 7.0 \pm 2.8 | 7.5 \pm 2.5 | > 0.05 |
| SAPS baseline | 32.7 \pm 5.0 | 30.7 \pm 3.3 | 0.86 |
| SAPS in the beginning of delirium | 32.1 \pm 4.1 | 27.8 \pm 3.6 | 0.646 |
| Cognitive dysfunction, 1 month | 17/46 (37%) | 14/43 (33%) | > 0.05 |
| Type of Trauma | | | |
| Battle, abs. (%) | 37 (72.6%) | 36 (73.5%) | > 0.05 |
| Railroad, abs. (%) | 9 (17.7%) | 7 (14.3%) | > 0.05 |
| Motor-vehicle, abs. (%) | 3 (5.9%) | 5 (10.2%) | > 0.05 |
| Civilian, abs. (%) | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) | > 0.05 |

Note. ISS — Injury Severity Score; VIS — Vasopressor Inotropes Score; SAPS — Simplified Acute Physiology Score. Trauma severity was assessed by ISS (Beaker S. et al., 1974).

Примечание. Parameters — параметры; value of ...in groups — значения ... в группах; number of — число; patients/ men/ women — пациентов/мужчин/женщин; height — рост; weight — вес; age, years — возраст, лет; mortality — смертность; hospital/yearly — госпитальная / годовая; ISS, VIS, SAPS — шкалы; baseline — исходно; in the beginning of delirium — в начале делирия; cognitive dysfunction, month — когнитивная дисфункция, месяц; type of trauma — тип травмы; battle — боевая; railroad — железнодорожная; motor-vehicle — автомобильная; civilian — бытовая. Оценка тяжести травмы проводилась по шкале ISS (Beaker S. et al., 1974).

Критерии не включения в исследование:

1. Наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), вирусных гепатитов в активной фазе;
2. Наличие алкогольной или наркотической зависимости;
3. Травма головного мозга;
4. Наличие психических заболеваний в анамнезе;
5. Нейродегенеративные заболевания;
6. Деменция;
7. Травма с оценкой по шкале ISS более 50 баллов (риск наступления летального исхода более 75%).

Критерий исключения:

1. Повторное развитие делирия в процессе лечения.

В исследуемых группах не выявили отличий по гендерной принадлежности, возрасту, тяжести травмы в момент поступления (оценка по шкале ISS) и по выраженности полиорганной дисфункции (оценка по шкале SAPS) (табл. 1). Представленные данные позволили считать исследуемые группы сопоставимыми, а результаты проведенного сравнения — корректными. Распределение пострадавших в группах в зависимости от механизма травмы представили в табл. 1. Достаточно молодой средний возраст, вероятно, предопределил преобладание боевой травмы (более 70%) у пострадавших, включенных в настоящее исследование.

После поступления в лечебное учреждение пациенты проходили полное обследование в соответствии с характером выявленного повреждения. По возможности, хирурги использовали тактику активного хирургического лечения пострадавших. После поступления в палату интенсивной терапии все па-

(based on ISS score), or prominence of multiple organ dysfunction (assessed according to SAPS). Distribution of victims in groups depending on the injury mechanism is shown in table 1.

After admission to a medicinal institution, patients were subjected to complete examination according to the nature of injury detected. As far as possible, surgeons applied the tactics of active surgical treatment of victims. After admission to the intensive care unit, all patients received the full scope of medical care in accordance with the principles of severe polytrauma management [23].

Patient safety monitoring included: electrocardiography, non-invasive measurement of arterial blood pressure, pulse oximetry, measurement of respiratory rate and minute volume [23, 24]. Delirium was diagnosed using the confusion assessment method in intensive care unit (CAM-ICU) [25]. Screening was carried out on a daily basis during the whole period of patients' staying in ICU. When the result was positive, the delirium intensity was evaluated according to the ICDSC protocol (Intensive Care Delirium Screening Checklist) [26]. In group I, sedation was achieved using propofol; the drug infusion was commenced with the starter dose of 1 mg/kg/hr. Thereafter, the infusion speed was adjusted depending on the patient's response (the maximum dose was 4 mg/kg/hr.), trying to maintain sedation at score 1–3 according to the Richmond sedation scale [27]. In group II, sedation with dexmedetomidine was performed according to the following regimen: the starter dose of the drug was equal to 0.7 mg/kg/hr.; thereafter, the infusion speed was adjusted depending on the patient's response, in order to maintain sedation at score 1–3 according to the Richmond sedation scale, too [27]. In both groups, sedation of patients was interrupted at least twice a day to repeat assessment of the patient's mental status.

циенты получали полный объем медицинской помощи в соответствии с принципами лечения тяжелой сочетанной травмы [23].

Мониторинг безопасности состояния пациента включал: электрокардиографию, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию, измерение частоты и минутного объема дыхания [23, 24]. Для диагностики делирия использовали метод оценки спутанности сознания CAM-ICU (от англ. Confusion assessment method in intensive care unit) [25]. Скрининг проводили ежедневно в течение всего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. При положительном результате оценку выраженности делирия проводили в соответствии с протоколом скринингового обследования на делирий ICDSC (от англ. Intensive Care Delirium Screening Checklist) [26]. В группе I седацию проводили 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 седацию на уровне 1–3 балла по шкале оценки степени седации Richmond [27]. В группе II седацию дексмететомидином проводили по следующей схеме: стартовая доза препарата составляла 0,7 мкг/кг/час, далее, скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента, чтобы поддерживать седацию также на уровне 1–3 балла, по шкале оценки степени седации Richmond [27]. Пациентам обеих групп, минимум, два раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента.

Помимо стандартных исследований, у всех пациентов определяли содержание карбонилированных пептидов в плазме крови. Кровь получали путем пункции локтевой вены и помещали в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Непосредственно после перемещения в пробирки пробы центрифугировали со скоростью 1500 g в течение 20 мин. Плазму сохраняли при температуре –20°C до проведения анализа. Содержание карбонилированных белков в плазме крови измеряли методом спектрофотометрии. После осаждения белков плазмы с равным объемом 1%-ной трихлоруксусной кислоты, осадок ресуспендировали в 10 mM ДНФГ (динитрофенилгидразин) в 2N HCl, или с помощью 2N HCl в качестве контрольной заготовки. Гранулы промывали три раза смесью 1:1 этанол/этилацетат и конечный осадок растворяли в 6 M гидрохлорида гуанидина. Содержание карбонильной группы определяли по оптической плотности при длине волны 370 нм с коэффициентом экстинкции $22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Общую концентрацию белка определяли по поглощению при длине волны 280 нм, используя стандартные кривые для бычьего сывороточного альбумина. Результаты выражали в виде нмоль карбонильных групп на миллиграмм белка плазмы [28, 29];

Наблюдение за больными продолжали в течение всего периода пребывания в стационаре. В дальнейшем анализ включали следующие параметры:

1. Оценка по шкале оценки тяжести повреждений ISS при поступлении;
2. Оценка по шкале SAPS [30] при поступлении, на момент начала и на момент окончания делирия;

In addition to standard examinations, blood plasma carbonylated proteins were assayed in all patients. Blood was sampled by vein puncture and transferred into tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Immediately after transfer into tubes, samples were centrifuged at 1500g for 20 min. Plasma was kept at –20°C until analysis. The content of carbonylated proteins in blood plasma was measured by spectrophotometry. After deposition of plasma proteins with an equal volume of 1% trichloroacetic acid; the sediment was resuspended in 10 mM DNPH (dinitrophenylhydrazine) in 2N HCl, or with the help of 2N HCl as the control blanc. Granules were washed three times with 1:1 ethanol/ethyl acetate mixture, and the resultant sediment was dissolved in 6 M guanidine hydrochloride. The carbonyl group content was established based on optical density at the wavelength equal to 370 nm, the extinction coefficient being $22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Total protein concentration was determined based on absorption at the wavelength equal to 280 nm using standard curves for bovine serum albumin. The results were presented as nmol of carbonyl groups per milligram of plasma protein [28, 29];

Patients were observed during the whole inpatient period. Subsequent analysis included the following parameters:

1. Injury severity assessment based on ISS at the time of admission;
2. Assessment according to SAPS [30] at admission, at the beginning and at the end of delirium;
3. Delirium duration (days);
4. Hospital mortality (up to 30 days or the real time if a patient stayed in hospital longer than 30 days).
5. A cognitive dysfunction event evaluated based on the MoCA test 1 and 3 months after a severe poly-trauma.

Infusion therapy was done using balanced solutions of crystalloids (Sterofundin, Ionosteril) in the volume of 30 ml/kg during the first hours after diagnosis; later — after the infusion requirement test (the PLR test). As necessary, 10% albumin solution was used.

Noradrenalin, at a starter dose of 0.02 mg/kg/min (0.3 mg/kg/min maximum), was used upon septic shock development to maintain mean ABP ≥ 65 mm Hg. In case of myocardial dysfunction manifesting as increased filling pressure and reduced ejection fraction and/or persistent hypoperfusion symptoms in spite of achieved adequate intravascular volume and normal mean arterial pressure, the therapy was complemented with dobutamine infusion at a starter dose of 5 mg/kg/min (12 mg/kg/min maximum).

Upon occurrence of respiratory failure (pO_2/FiO_2 index being less than 250), invasive assisted ventilation was initiated following the principles of 'safe' artificial lung ventilation. In case of renal failure, renal replacement therapy, most often — continuous veno-venous hemodiafiltration, was carried out.

Daily screening for development of non-specific delirium was performed using the CAM-ICU method.

In the course of statistical processing, quantitative parameters were preliminarily analyzed for distribution normality using the D'Agostino and Pearson test. Mean values of normally distributed quantitative parameters were presented in the paper as the arithmetic mean with standard deviation ($M \pm \sigma$), and non-normally distributed — as the median with interquartile interval (Me [25–75%]). For com-

3. Продолжительность делирия (сутки);
4. Госпитальная летальность (до 30 суток, или реальное время, если пациент пробыл в стационаре более 30 суток).

5. Событие когнитивной дисфункции, оцененное по МОСА-тесту через 1 и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы.

Инфузионную терапию проводили сбалансированными растворами кристаллоидов (стерофундин, ионостерил) в объеме 30 мл/кг в первые часы после постановки диагноза. В последующем — после проведения теста на потребность в инфузии (PLR-тест). По мере необходимости использовали 10% раствор альбумина.

Норадреналин в начальной дозе 0,02 мкг/кг/мин (максимально 0,3 мкг/кг/мин) использовали при развитии септического шока для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. В случае дисфункции миокарда, выражающейся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса и/или сохраняющихся симптомов гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее артериальное давление к лечению добавляли инфузию добутамина в стартовой дозе 5 мкг/кг/мин (максимально 12 мкг/кг/мин).

При возникновении дыхательной недостаточности (индекс pO_2/FiO_2 менее 250), начинали проведение инвазивной искусственной вентиляции легких во вспомогательном режиме, руководствуясь принципами «безопасной» искусственной вентиляции легких. При возникновении почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию, чаще всего, продленную вено-венозную гемодиализацию.

Методом САМ-ICU проводили ежедневный скрининг на развитие неспецифического делирия.

При статистической обработке количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения тестом Д'Агостино-Пирсона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров в работе представили средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом (Me [25–75%]). Для сравнения количественных величин с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли *U*-критерий Уитни–Манна. Для оценки качества предикторов клинических исходов использовали метод ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализ. Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты и обсуждение

Тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным окислительным дистрессом, который оценивали по содержанию карбонилированных пептидов в крови пациентов. Референсные значения у здоровых добровольцев молодого возраста составили 0,55 [0,51; 0,59] нмоль/мг. Содержание карбонилирован-

parison of normally distributed quantitative values, the Student's test was used. For comparison of quantitative values that did not have normal distribution, Mann–Whitney *U* test was used. For evaluation of the quality of clinical outcome predictors, Spearman rank correlation and ROC analysis were used. Differences were regarded statistically significant at $P < 0.05$. Calculations were performed using Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software).

Results and Discussion

Severe polytrauma is accompanied by prominent oxidative distress, which was assessed based on the content of carbonylated proteins in patients' blood. Reference values in healthy young volunteers were equal to 0.55 [0.51; 0.59] nmol/mg. The content of carbonylated peptides in severe polytrauma patients 12 hours after admission to the intensive care unit had no significant differences between the groups (table 2).

Oxidative distress was most significant on day 3 after a severe polytrauma. It remained quite severe on day 5 of the post-trauma period, too. At that, there was no significant difference between groups (table 2).

Importantly, the content of carbonyls in plasma proteins from patients at delirium onset, 24 and 72 hours after its manifestation was statistically significantly increased compared to baseline values, as assessed 12 hours after admission ($P < 0.05$) (fig. 2).

The study findings have shown that the choice of a drug for sedation in all stages of the study did not affect the oxidative distress severity assessed by determining of content of carbonylated proteins.

It has been revealed that the quantity of carbonylated proteins reflects the trauma severity assessed by ISS. The content of carbonylated proteins in severe polytrauma patients measured 12 hours after admission to the intensive care unit and the trauma severity assessed by ISS have a reliable positive correlation relationship ($r = 0.39$, $P < 0.05$) (fig. 3, a).

Oxidative distress appears to play a certain role in delirium development mechanisms. This is evidenced by existence of a positive correlation relationship between the index under discussion and delirium duration ($r = 0.34$; $P < 0.05$) (fig. 3, b), as well as its severity assessed by ISDSC ($r = 0.38$, $P < 0.05$) (fig. 3, c).

An attempt was made to trace the influence of oxidative distress presentation on the incidence of cognitive dysfunction evaluated by the MoCA test at 1 months and 3 months after a severe polytrauma. Based on ROC analysis, the content of carbonyls assayed 24 hours after onset of delirium demonstrated satisfactory capability of forecasting cognitive dysfunction evaluated by the MoCA test 1 months after a severe polytrauma (AUC 0.67, $P < 0.05$) (fig. 4). Carbonyl content in proteins exceeding 0.78 nmol/mg with 62% sensitivity and 67% specificity might evidence development of cognitive dysfunction 1 month after a severe polytrauma.

Таблица 2. Динамика содержания карбонилированных пептидов в крови у пациентов с тяжелой сочетанной травмой при развитии делирия, Me [LQ-HQ].**Table 2. Dynamics of the content of carbonylated proteins in the blood of severe polytrauma patients in case of delirium development, Me [LQ-HQ].**

| Study Stages | Content of carbonylated proteins in groups, nmol/mg | | P |
|-------------------------|---|-----------------------|-------|
| | Propofol, n=51 | Dexmedetomidine, n=49 | |
| 12 hrs. after admission | 0.70 [0.67–0.81] | 0.69 [0.67–0.80] | 0.740 |
| Delirium onset | 0.80 [0.68–0.83] | 0.79 [0.67–0.82] | 0.360 |
| 24 hrs. after trauma | 0.79 [0.67–0.85] | 0.78 [0.72–0.82] | 0.710 |
| 72 hrs. after trauma | 0.79 [0.67–0.85] | 0.82 [0.68–0.92] | 0.213 |
| 5 days after trauma | 0.73 [0.62–0.83] | 0.72 [0.62–0.82] | 0.740 |

Примечание. Study stages — этапы исследования; content of carbonylated proteins in groups — содержание карбонилированных пептидов в группах; after — после; admission/trauma — поступления/травмы. Для табл. 2, рис. 1: hrs. — часов; days — суток; Delirium onset — начало делирия.

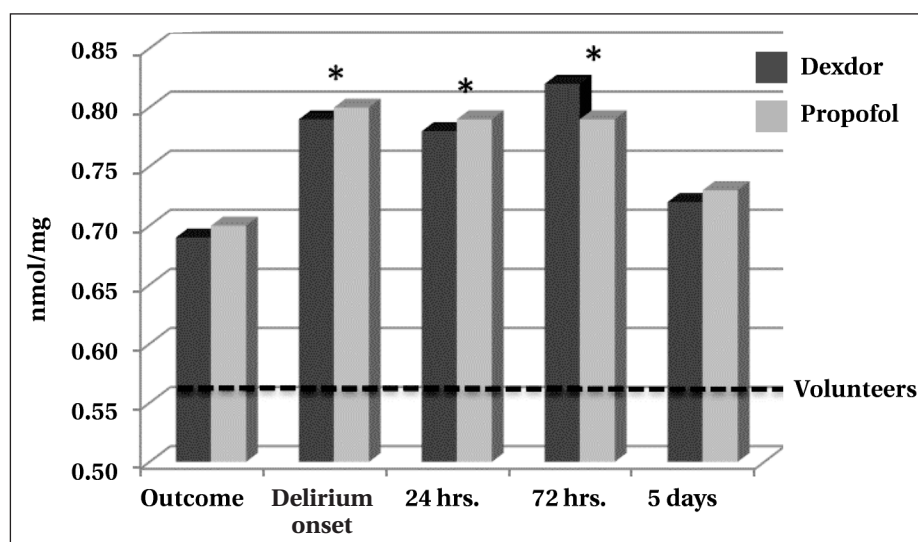
ных пептидов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии не имело значимых отличий между группами (табл. 2).

Окислительный дистресс был наиболее выражен на 3 сутки после тяжелой сочетанной травмы. Он сохранялся достаточно выраженным и на 5 сутки посттравматического периода. При этом показатели обеих групп не имели значимых отличий между собой.

Важно отметить, что содержание карбониллов на момент начала делирия, через 24 и 72 часа после его манифестации в обеих группах было статистически значимо больше по сравнению с исходными значениями, которые оценивали через 12 часов после поступления ($p < 0,05$) (рис. 2).

Результаты исследования показали, что выбор препарата для седации на всех этапах исследования не влиял на тяжесть окислительного дистресса, оцененную по содержанию карбонилированных пептидов.

Выявили, что количество карбонилированных пептидов отражает тяжесть травмы, оцененную по шкале ISS. Содержание карбонилированных пептидов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, измеренное через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, и тяжесть травмы, оцененная по шкале ISS, имеют достоверную положительную корреляционную связь ($r = 0,39$, $p < 0,05$) (рис. 3, а).

**Рис. 2. Динамика содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов.****Fig. 2. Dynamics of the content of carbonylated proteins in the patients' blood.****Note.** * — significant differences in respect of the outcome.**Примечание.** Outcome — исход; volunteers — добровольцы. * — значимые различия по отношению к исходу.

Our previous study has shown that employment of dexmedetomidine to stop delirium vs. propofol allows reducing the time required to cure this complication on day 1 and does not affect the 30 day mortality [31].

It is known from literature that severe polytrauma is accompanied with prominent oxidative distress [2, 3], which severity increases the incidence of infective pulmonary complications [3]. At the same time, the influence of oxidative distress of the duration and severity of delirium complicating the post-trauma period remains unknown. We have evaluated the oxidative distress severity based on the content of carbonylated proteins in the patients' blood. It has been shown recently that the investigation of blood carbonylated proteins dynamics in patients after cardiac and coronary vascular surgeries provides significant prognostic power for early diagnosis of organ disturbances during the early postoperative period [32]. Our findings have confirmed the hypothesis that car-

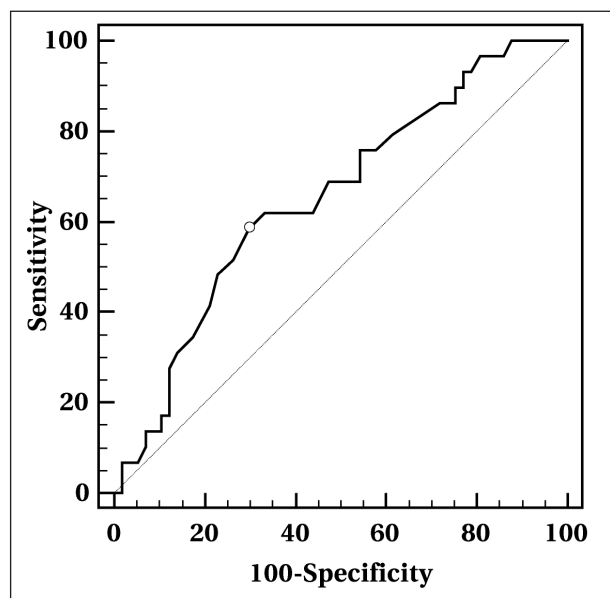


Рис. 4. ROC-анализ содержания карбонилов, измеренных через 24 часа после начала делирия и когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы (AUC 0,67, $p < 0,05$).

Fig. 4. ROC analysis of the content of carbonyls measured 24 hours after onset of delirium and cognitive dysfunction 1 month after a severe polytrauma (AUC 0.67, $P < 0.05$).

Примечание. Sensitivity — чувствительность; specificity — специфичность.

Окислительный дистресс, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития делирия. Об этом свидетельствует наличие положительной корреляционной связи обсуждаемого показателя с продолжительностью делирия ($r=0,34$; $p < 0,05$) (рис. 3, *b*), а также с его тяжестью, оцененной по шкале ISDSC ($r=0,38$, $p < 0,05$) (рис. 3, *c*).

Предприняли попытку проследить влияние выраженности окислительного дистресса на частоту развития когнитивной дисфункции, оцененной по МОСА-тесту в периоды: 1 месяц и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы. По результатам ROC-анализа содержание карбонилов, оцененное через 24 после развития делирия, показало удовлетворительные возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по МОСА-тесту в период через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы (AUC 0,67, $p < 0,05$) (рис. 4). Содержание карбонилов более 0,78 нмоль/мг с чувствительностью 62% и специфичностью 67% может свидетельствовать о развитии когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы.

В нашей предыдущей работе было показано, что использование дексмететомидина для купирования делирия в сравнении с пропофолом позволяет уменьшить время, необходимое для лечения данного осложнения на 1

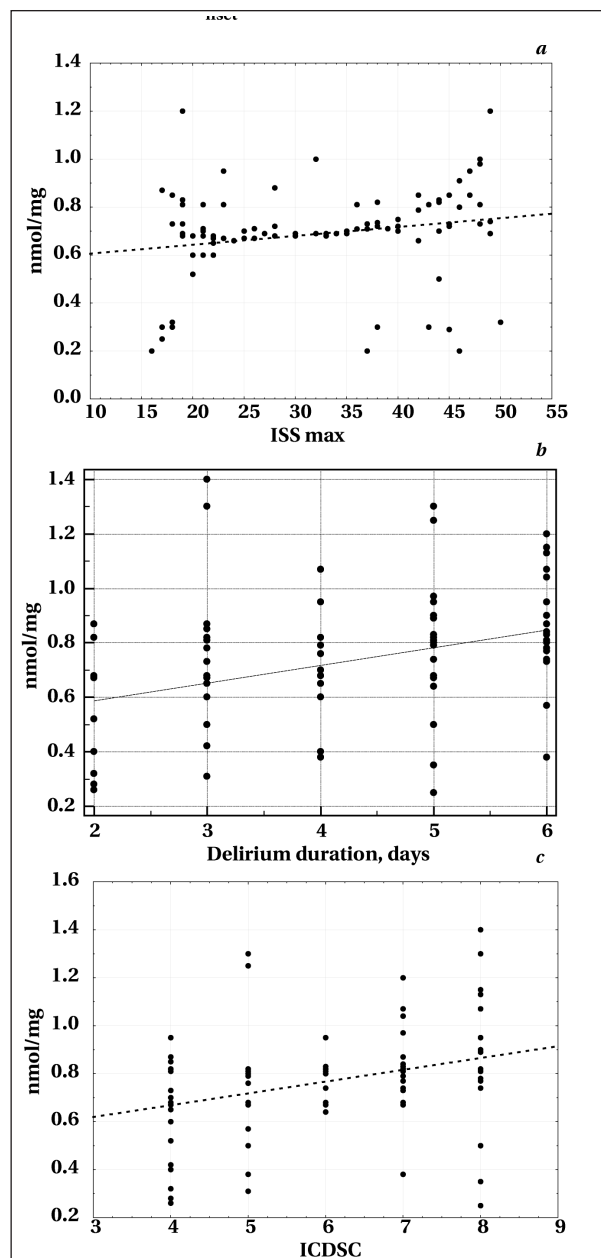


Рис. 3. Корреляционная связь содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов с (а) тяжестью травмы, (b) длительностью и (с) тяжестью делирия.

Fig. 3. Correlation relationship between the content of carbonylated proteins in the patients' blood and (a) trauma severity, (b) delirium duration, and (c) delirium severity.

Примечание. ISS, ICDSC — шкалы.

bonylated proteins represent an oxidative distress bystander of polytrauma severity assessed by ISS. Importantly, no influence on oxidation distress of sedation drugs (dexmedetomidine vs. propofol) was found at all stages of the study.

Conclusion

Therefore, our findings of positive correlation between blood carbonylated proteins and delirium duration ($r=0.34$; $P < 0.05$) and severity assessed by

сутки и не оказывает влияния на 30-дневную летальность [31].

Из данных литературы известно, что тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным окислительным дистрессом [2, 3], тяжесть которого увеличивает частоту инфекционных легочных осложнений [3]. В то же время, влияние окислительного дистресса на длительность и тяжесть делирия, осложнившего течение посттравматического периода, остается невыясненной. Мы оценили тяжесть окислительного дистресса по содержанию карбонилированных пептидов в крови пациентов. Недавно показано, что исследование динамики содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов после операций на сердце и коронарных сосудах имеет значимые прогностические возможности для ранней диагностики органических нарушений в раннем послеоперационном периоде [32]. Полученные нами результаты подтвердили гипотезу о количественном содержании карбонилированных пептидов, как показателе выраженности окис-

ISDSC ($r=0.38$, $P<0.05$) clearly demonstrate the contribution of oxidative distress to the delirium development mechanisms.

лительного дистресса, отражающего тяжесть сочетанной травмы, оцененной по шкале ISS.

Заключение

Результаты исследования показали, что окислительный дистресс, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития делирия, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь содержания карбонилированных белков в крови с продолжительностью делирия ($r=0.34$; $p<0.05$) и с его тяжестью, оцененной по шкале ISDSC ($r=0.38$, $p<0.05$).

Важно отметить, что разницы влияния на выраженность окислительного дистресса при применении сравниваемых препаратов для седации (дексмедетомидин и пропофол) не выявили на всех этапах исследования.

Литература

1. Кичин В.В., Лихванцев В.В., Болшедворов Р.В., Рябов С.В., Сунгуров В.А. Избранные вопросы анестезии и интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы. Москва: Граница; 2010: 312.
2. Резепов Н.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 28–37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37
3. Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Саматов И.Ю., Стрельцова Е.И., Вейнберг А.Л., Поттер Е.А., Богачов С.С. Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой, и возможности его коррекции. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (1): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-4-11
4. Li Y., Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F., Jin Z.C. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017; 1: 8. PMID: 28569132. DOI: 10.1177/0885066617710643
5. Fineberg S., Nandyala S., Marquez-Lara A., Oglesby M., Patel A., Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38 (20): 1790–1796. PMID: 23797502. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
6. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A., Bruni A., Carnevali L., Corsi M., Zatti G., Zambon A., Corrao G., Olofsson B., Gustafson Y., Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. // *J. Am. Geriatr. Soc.*. 2014; 2 (7): 1335–1340. PMID: 24890941. DOI: 10.1111/jgs.12885
7. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R., Audisio R., Borozdina A., Cherubini A., Jones C., Kehlet H., MacLulich A., Radtke F., Riese F., Slooter A.J., Veyckemans F., Kramer S., Neuner B., Weiss B., Spies C.D. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (4): 192–214. PMID: 28187050. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594
8. Bickel H., Gradingner R., Kochs E., Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*. 2008; 26 (1): 26–31. PMID: 18577850. DOI: 10.1159/000140804
9. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (2): 55–59
10. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42: 46–58. PMID: 12594736. DOI: 10.1002/glia.10205
11. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008; 52: 447–456. PMID: 17884256. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006
12. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18: 518–526. PMID: 22941208. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa

References

1. Kichin V.V., Likhvancev V.V., Bolshedvorov R.V., Ryabov S.V., Sungurov V.A. Selected issues of anesthesia and intensive care of severe concomitant injury. Moscow: Border (Granitsa); 2010: 312. [In Russ.]
2. Rezepev N.A., Skripkin Y.V., Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Likhvancev V.V. Predictors of the Severity and Duration of Treatment of Sepsis-Associated Delirium. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (6): 28–37. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37
3. Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Samatov I.Y., Streltsova E.I., Veinberg A.L., Potter E.A., Bogachov S.S. Nucleic Acid Metabolism in Patients with Severe Burn Injury and the Possibility of Its Correction. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (1): 4–11. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-4-11
4. Li Y., Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F., Jin Z.C. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017; 1: 8. PMID: 28569132. DOI: 10.1177/0885066617710643
5. Fineberg S., Nandyala S., Marquez-Lara A., Oglesby M., Patel A., Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38 (20): 1790–1796. PMID: 23797502. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
6. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A., Bruni A., Carnevali L., Corsi M., Zatti G., Zambon A., Corrao G., Olofsson B., Gustafson Y., Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.*. 2014; 2 (7): 1335–1340. PMID: 24890941. DOI: 10.1111/jgs.12885
7. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R., Audisio R., Borozdina A., Cherubini A., Jones C., Kehlet H., MacLulich A., Radtke F., Riese F., Slooter A.J., Veyckemans F., Kramer S., Neuner B., Weiss B., Spies C.D. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (4): 192–214. PMID: 28187050. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594
8. Bickel H., Gradingner R., Kochs E., Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*. 2008; 26 (1): 26–31. PMID: 18577850. DOI: 10.1159/000140804
9. Likhvancev V.V. Nonspecific delirium in the intensive care unit. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2015; 60 (2): 55–59 [In Russ.]
10. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42: 46–58. PMID: 12594736. DOI: 10.1002/glia.10205
11. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008; 52: 447–456. PMID: 17884256. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006
12. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18: 518–526. PMID: 22941208. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa

13. Vorobjeva N., Prihodko A., Galkin I., Pletushkina O., Zinovkin R., Sud'ina G., Chernyak B., Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 96 (3): 254–265. PMID: 28325500. DOI: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003
14. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. // *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 136–148. PMID: 25535170. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019
15. Yao W., Luo G., Zhu G., Chi X., Zhang A., Xia Z., Hei Z. Propofol activation of the Nrf2 pathway is associated with amelioration of acute lung injury in a rat liver transplantation model. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 258–567. PMID: 24669282. DOI: 10.1155/2014/258567
16. Lee S., Kim K., Kim Y.H., Chung M.H., Kang I., Ha J., Choe W. Preventive role of propofol in hypoxia/reoxygenation-induced apoptotic H9c2 rat cardiac myoblast cell death. *Mol Med Rep.* 2011; 4 (2): 351–356. PMID: 21468576.
17. Si Y.N., Bao H.G., Xu L., Wang X.L., Shen Y., Wang J.S., Yang X.B. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (13): 1843–1855. PMID: 25010612
18. Улиткина О.Н., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Бершадский Ф.Ф. Органопротекторные свойства дексметомидина. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (2): 54–60. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-54-60
19. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Kiraz H.A., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Li-byan J Med.* 2015; 10: 10. PMID: 26387799. DOI: 10.3402/ljmv.10.27828
20. Chen S., Hua F., Lu J., Jiang Y., Tang Y., Tao L., Zou B., Wu Q. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (11): 21166–21172. PMID: 26885050
21. Association for Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 2005: Des Plaines; 2008: 167.
22. Baker S., O'Neill B., Haddon W., Long W. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394
23. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 984.
24. Mock C. Guidelines for essential trauma care. Geneva: World Health Organization, 2004: 94.
25. Ely E., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. PMID: 11445689
26. Bergeron N., Dubois M., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. PMID: 11430542
27. Sessler C., Gosnell M., Grap M., Brophy G., O'Neal P., Keane K., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344. PMID: 12421743. DOI: 10.1164/rccm.2107138
28. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России; 2014: 60.
29. Levine R., Williams J., Stadtman E., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233: 346–357. PMID: 8015469
30. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270 (24): 2957–2963. PMID: 8254858
31. Бершадский Ф.Ф., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Факторы, определяющие клинические исходы у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной делирием. *Альманах клинической медицины.* 2017; 14 (6): 37–43. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-37-43.
32. Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Зиновкин Р.А., Ларьков Р.Н., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 13 (6): 13–21. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21
13. Vorobjeva N., Prihodko A., Galkin I., Pletushkina O., Zinovkin R., Sud'ina G., Chernyak B., Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 96 (3): 254–265. PMID: 28325500. DOI: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003
14. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. // *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 136–148. PMID: 25535170. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019
15. Yao W., Luo G., Zhu G., Chi X., Zhang A., Xia Z., Hei Z. Propofol activation of the Nrf2 pathway is associated with amelioration of acute lung injury in a rat liver transplantation model. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 258–567. PMID: 24669282. DOI: 10.1155/2014/258567
16. Lee S., Kim K., Kim Y.H., Chung M.H., Kang I., Ha J., Choe W. Preventive role of propofol in hypoxia/reoxygenation-induced apoptotic H9c2 rat cardiac myoblast cell death. *Mol Med Rep.* 2011; 4 (2): 351–356. PMID: 21468576.
17. Si Y.N., Bao H.G., Xu L., Wang X.L., Shen Y., Wang J.S., Yang X.B. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (13): 1843–1855. PMID: 25010612
18. Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadskij F.F. Organoprotective properties of dexmedetomidine. *Vestn. Anesteziol. Reanimatol.* 2018; 15 (2): 54–60. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-54-60
19. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Kiraz H.A., Özer A., Şıvgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Li-byan J Med.* 2015; 10: 10. PMID: 26387799. DOI: 10.3402/ljmv.10.27828
20. Chen S., Hua F., Lu J., Jiang Y., Tang Y., Tao L., Zou B., Wu Q. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (11): 21166–21172. PMID: 26885050
21. Association for Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 2005: Des Plaines; 2008: 167.
22. Baker S., O'Neill B., Haddon W., Long W. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394
23. Gelfand B.R., Saltanov A.I. Intensive therapy: national guideline. M.: GEOTAR-Media; 2011: 984. [In Russ.]
24. Mock C. Guidelines for essential trauma care. Geneva: World Health Organization, 2004: 94.
25. Ely E., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. PMID: 11445689
26. Bergeron N., Dubois M., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. PMID: 11430542
27. Sessler C., Gosnell M., Grap M., Brophy G., O'Neal P., Keane K., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344. PMID: 12421743. DOI: 10.1164/rccm.2107138
28. Fomina M.A., Abalenihina Yu.V. The method of comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Ryazan: Ryazan State Medical University. 2014: 60. [In Russ.]
29. Levine R., Williams J., Stadtman E., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233: 346–357. PMID: 8015469
30. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270 (24): 2957–2963. PMID: 8254858
31. Bershadskij F.F., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Lihvancev V.V. Factors determining clinical outcomes in patients with severe combined trauma complicated by delirium. *Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 14 (6): 37–43. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-37-43
32. Filippovskaya Zp.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Zinovkin R.A., Larkov R.N., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Lihvancev V.V. Oxidative stress and early complications of post-surgery complications in cardiosurgery *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016; 13 (6): 13–21. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21

Поступила 25.04.19

Received 25.04.19