

# ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ СЕДАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

В. В. Унжаков, С. К. Сухотин

Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» г. Хабаровск, отделение анестезиологии и реанимации;

ГОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедра анестезиологии и реаниматологии

## Impact of Various Sedation Methods in Patients with Acute Severe Brain Injury on Lipid Peroxidation

V. V. Unzhakov, S. K. Sukhotin

Unit of Anesthesiology and Intensive Care, Territorial Clinical Hospital Two, Khabarovsk  
Department of Anesthesiology and Reanimatology, Institute for Postgraduate Training of Medical Staff,  
Ministry of Health of the Khabarovsk Territory

**Цель исследования** — изучить влияние различных методов седации у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой на перекисное окисление липидов. **Материал и методы.** Для достижения указанной цели обследованы 44 пострадавших с острой тяжелой черепно-мозговой травмой. В зависимости от вида седационной терапии, проводившейся в посттравматическом периоде, больные были разделены на 3 группы. В I группу (12 чел.) вошли больные, которым с целью седации использовался оксибутират натрия, во II группе (12 чел.) больных применялся тиопентал натрия, и в III группе больных (20 чел.) вводился пропофол. О состоянии перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по уровню в сыворотке крови гидроперекисей жирных кислот и вторичных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида, содержанию эндогенного антиоксиданта альфа-токоферола. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки посттравматического периода наиболее высокие концентрации гидроперекисей жирных кислот отмечались в I и II группах больных. В III же группе больных, где для седации использовался пропофол, концентрация гидроперекисей оставались в пределах нормальных значений, хотя также оставалась тенденция к их росту. **Заключение.** Таким образом, наиболее благоприятным вариантом седации, предупреждающей активацию перекисного окисления липидов и стабилизирующей некоторые показатели антиоксидантной системы у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой является пропофол. **Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, седация, оксибутират натрия, тиопентал натрия, пропофол.

**Objective:** to study the impact of various sedation methods on lipid peroxidation in patients with acute severe brain injury. **Subjects and methods.** For this, 44 victims with this condition were examined. According the option of post-traumatic sedation therapy, the victims were divided into 3 groups: 1) 12 patients in whom sodium oxybutyrate was used for sedation; 2) 12 received thiopental sodium; 3) 20 patients were given propofol. The lipid peroxidation and antioxidant system were judged from the serum levels of fatty acid hydroperoxides and secondary lipid peroxidation products (malonic dialdehyde) and from the content of the endogenous antioxidant  $\alpha$ -tocopherol. **Results.** The study performed indicated that the highest concentrations of fatty acid hydroperoxides were observed in Groups 1 and 2 within the first 24 posttraumatic hours. In Group 3 where propofol was used for sedation, the concentration of the hydroperoxides remained in the normal range although there was a tendency for their rise. **Conclusion.** Thus, propofol is the agent of choice for sedation that prevents the activation of lipid peroxidation and stabilizes some indices of the antioxidant system in patients with acute severe brain injury. **Key words:** brain injury, lipid peroxidation, sedation, sodium oxybutyrate, thiopental sodium, propofol.

Современные представления о патогенезе острой тяжелой черепно-мозговой травмы предполагают много патогенетических механизмов, способствующих первичной и вторичной активации перекисного окисления липидов — обязательного звена посттравматического повреждения головного мозга. Перекисное окисление липидов играет главную роль в патогенезе вторичных повреждений в процессе восстановления кровообращения — реперфузионном синдроме. Другими словами, начиная с момента получения черепно-мозговой травмы и весь период восстановления адек-

ватного церебрального кровообращения, по сути, то время, в течение которого проводится интенсивная терапия, в центре внимания должен находиться один из патогенетических механизмов повреждения нейронов — избыточное образование перекисного окисления липидов [1]. Необходимость предупреждения и коррекция избыточной продукции перекисного окисления липидов является актуальной проблемой интенсивной терапии черепно-мозговой травмы. Противоречивость литературных данных о влиянии различных анестетиков на перекисное окисление липидов при черепно-

мозговой травме побудило нас к выполнению данной работы [2].

Цель настоящего исследования — изучить влияние различных методов седации у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой на перекисное окисление липидов.

## Материалы и методы

Для достижения указанной цели обследованы 44 пострадавших с острой закрытой тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой. В зависимости от вида седационной терапии, проводившейся в посттравматическом периоде, больные были разделены на 3 группы. В I группу (12 чел.) вошли больные, которым с целью седации использовался оксibuтират натрия, во II группе (12 чел.) больных применялся тиопентал натрия и в III группе больных (20 чел.) — пропoфол. По диагнозу больных распределили следующим образом: с ушибом головного мозга тяжелой степени в I группе больных — 2 чел., во II — 2 чел., и в III — 4 чел.; с ушибом головного мозга тяжелой степени, закрытым переломом костей свода черепа в I группе — 1 чел. и во II — 1 чел.; с ушибом головного мозга тяжелой степени, с субарахноидальным кровоизлиянием и с закрытым переломом костей основания черепа в I группе — 2 чел., во II — 2 чел. и в III — 5 чел.; с ушибом головного мозга тяжелой степени, с субарахноидальным кровоизлиянием в I группе — 5 чел., II — 6 чел. и в III — 8 чел.

Возраст больных составил от 20 до 70 лет. В возрасте от 20 до 29 лет в I группе больных было — 2 чел., во II группе — 1 чел. и в III группе — 4 чел.; в возрасте от 30 до 39 лет в I группе — 3 чел., во II группе — 4 чел. и в III группе — 5 чел.; в возрасте от 40 до 49 лет в I группе — 2 чел., во II группе — 3 чел. и в III группе — 5 чел.; в возрасте от 51 до 59 лет в I группе — 4 чел., во II группе — 3 чел. и в III группе — 3 чел.; в возрасте от 60 до 69 лет в I группе 1 чел., во II группе — 1 чел. и в III группе — 2 чел., в возрасте 70 лет в III группе — 1 чел.

В соответствии с существующими стандартами использовался комплекс интенсивной терапии острой тяжелой черепно-мозговой травмы, включавший в себя профилактику вторичных ишемических повреждений головного мозга: нормализацию газообмена, гемодинамики и водно-электролитного баланса, снижение внутричерепной гипертензии, поддержание адекватного перфузионного давления и нейропротекцию. Кроме того, проводилась антибиотикотерапия, зондовое питание и общие мероприятия по уходу за больным [3].

Сразу же при поступлении больных клинически оценивался неврологический статус пострадавших. Первоочередное внимание уделялось определению уровня сознания, наличию дислокационной симптоматики. Оценку нарушения уровня сознания в группах больных проводили по шкале комы Глазго. С оценкой 7–8 баллов в I группе больных было 7 чел., во II — 6 чел. и в III — 9 чел.; с оценкой 5–6 баллов в I группе больных было 5 чел., во II — 6 чел. и в III — 11 чел.

С целью диагностики повреждения головного мозга и костей черепа проводили компьютерную томографию аппаратом «СТ MAX 640», General Electric, США, магнитно-резонансную томографию аппаратом «Signa Profile 0, 2T», General Electric, США.

С помощью вышеуказанных методов диагностики определяли показания к оперативному вмешательству или отсутствие таковых. В исследуемых группах больных оперативные пособия не выполняли. Кроме того, измеряли и мониторировали насыщение гемоглобина кислородом преимущественно в венозной крови головного мозга церебральным оксиметром «INVOS 4100 Cerebral Oxymeter», Somanetics Corp., США. Насыщение в I группе больных составило от 74 до 96%, во II группе — от 78 до 94% и в III — от 70 до 91%. Для определения степени угнетения сознания больных в условиях седации

использовали регистрацию слуховых вызванных потенциалов и электроэнцефалограммы с вычислением индекса А-линии ауторегрессии аппаратом «AEP Monitor/2», Danmeter, Дания. Значение индекса А-линии ауторегрессии равно 25–30 соответствовало 7–8 баллам по шкале ком Глазго, значение от 20–24 соответствовало 5–6 баллам и ниже 20 соответствовало 4 баллам, и ниже.

У всех больных проводилась медикаментозная седация, основным показанием к которой являлось психомоторное возбуждение и вегетативная нестабильность, на фоне проводимой искусственной вентиляции легких. Седацию проводили внутривенными анестетиками — оксibuтиратом натрия в дозе 10–15 мг·кг·ч, в суточной дозе 20–24 г, тиопенталом натрия в дозе 1,0–2 мг·кг·ч, в суточной дозе 1,5–2 г и пропoфолом в дозе 1,5–3 мг·кг·ч, в суточной дозе 4–5 г. Инфузию вышеперечисленных анестетиков проводили инфузодоматом. Седацию в исследуемых группах проводили практически непрерывно в течение 6–7-и дней. Контрольную группу для определения нормальных значений изучаемых показателей составили 12 практически здоровых добровольцев.

О состоянии перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по уровню в сыворотке крови гидроперекисей высших жирных кислот и вторичных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида, содержанию эндогенного антиоксиданта альфа-токоферола.

Концентрацию продуктов гидроперекисей жирных кислот и малонового диальдегида определяли спектрофотометрически на спектрометре «СФ 46», ЛОМО, Россия [4,5].

Для определения токоферола применялся флуориметрический метод, посредством флуоресцентного спектрофотометра «Hitachi Fluorescence Spectrophotometer-3000», Hitachi High Technologies Corp., Япония, при максимуме возбуждения 286 нм и излучении 330 нм [6].

Поскольку, сама острая тяжелая черепно-мозговая травма способствует повышению патологической активности перекисного окисления липидов [7], то первое исследование лабораторных показателей производилось через 24 часа после начала введения препарата, I этап исследования, затем на 3-и и 7-е сутки — II и III этапы, соответственно. У всех больных в полной мере использовали комплекс клинико-биохимических наблюдений.

Для обработки статистических данных применяли пакет прикладных программ для Windows Statistica 5A, с вычислением среднеарифметической величины —  $M$ , ошибки среднеарифметической —  $m$  и критерия достоверности —  $p$ .

## Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что в 1-е сутки посттравматического периода наиболее высокие концентрации гидроперекисей жирных кислот отмечали в I и II группах больных. В III группе больных на I-м этапе исследования концентрация гидроперекисей оставалась в пределах нормальных значений. В I группе больных на 3-и и 7-е сутки исследования отчетливо виден дальнейший рост уровня гидроперекисей, более чем в 2 раза превышавших уровень контрольных значений. Во II группе больных, получавших с целью седации тиопентал натрия, отмечалось практически такое же увеличение концентрации исследуемого показателя на 3-и и 7-е сутки, как и в I группе больных. В III же группе больных, где для седации использовали пропoфол, можно видеть, что концентрация гидроперекисей оставалась в пределах нормальных значений, хотя также оставалась тенденция к их росту (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация гидроперекисей крови на этапах исследования в изучаемых группах больных ( $M \pm m$ )

Группа	Число больных	Концентрация гидроперекисей крови на этапах исследования		
		1-й этап	2-й этап	3-й этап
I группа	12	11,0±1,8**	16,2±1,6***	15,7±1,9***
II группа	12	10,5±1,2**	14,6±1,4***	17,7±1,3***
III группа	20	6,5±0,1	7,5±0,4	7,6±0,7
Контрольная	12	6,6±0,3	—	—

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–3: \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — уровни значимости в сравнении средних значений I–III групп больных со средним значением контрольной группы. ед. опт. пл./мл — единицы оптической плотности на мл.

Таблица 2

Концентрация малонового диальдегида крови на этапах исследования в изучаемых группах больных ( $M \pm m$ )

Группа	Число больных	Концентрация малонового диальдегида крови на этапах исследования		
		1-й этап	2-й этап	3-й этап
I группа	12	30,6±2,9***	29,4±3,4***	15,7±1,9***
II группа	12	24,0±3,1***	27,9±2,7***	17,7±1,3***
III группа	20	17,8±1,7	15,3±2,6	7,6±0,7
Контрольная	12	16,0±0,5	—	—

Таблица 3

Концентрация токоферола крови на этапах исследования в изучаемых группах больных ( $M \pm m$ )

Группа	Число больных	Концентрация токоферола крови на этапах исследования		
		1-й этап	2-й этап	3-й этап
I группа	12	17,1±1,1***	15,5±0,5***	14,3±1,0***
II группа	12	16,8±3,1***	16,5±3,3***	17,4±0,7***
III группа	20	22,4±0,6	24,6±1,1	21,6±1,0
Контрольная	12	24,1±0,6	—	—

В табл. 2 представлены данные о динамике концентрации в крови обследованных пациентов малонового альдегида. Рассматривая полученные результаты, приведенные в табл. 2, следует отметить, что динамика концентрации малонового диальдегида весьма схожа с динамикой концентрации гидроперекисей высших жирных кислот. Например, в I и II группах больных концентрация малонового диальдегида была в несколько раз выше в сравнении со значениями контрольной группы на этапах исследования. В III группе больных значения исследуемых показателей достоверно не отличались от значений контрольной группы.

Активность антиоксидантной системы в нашем исследовании определяли концентрацией токоферола в крови. Результаты исследования концентрации токоферола в крови больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой представлены в табл. 3. Как видно из представленных в таблице данных в III группе больных концентрация токоферола практически не менялась, а в I группе и во II группе больных оставалась ниже контрольных значений.

Результаты нашего исследования показали, что повышение патологической активности процессов перекисного окисления липидов крови и снижение активности антиоксидантной системы происходило в условиях седации оксibuтиратом натрия. Видимо, это связано с тем, что для оксibuтирата натрия характерны окислительные, а не антиоксидантные свойства [8, 9].

Аналогичным образом, как и оксibuтират натрия, на процессы перекисного окисления липидов и состоя-

ние антиоксидантной системы в нашем исследовании действовал и тиопентал натрия, что согласуется с результатами работы [10]. Хотя некоторые работы говорят о его мощном антиоксидантном действии [11].

Литературные данные в отношении антиоксидантного действия пропофола носят противоречивый характер. Некоторые исследователи показали его ингибирующее действие на перекисное окисление липидов [12, 13], а другие, наоборот, доказали, что он обладает противоположным эффектом на окислительные процессы в связи с тем, что имеет в своей основе жировые компоненты [14]. В нашем исследовании в группе больных, получавших пропофол с целью седации, концентрация в крови продуктов перекисного окисления липидов и показатели антиоксидантной системы оставались в пределах нормальных значений. Полученные результаты говорят в пользу того, что пропофол в первую очередь предупреждает активацию перекисного окисления липидов и уже тем самым сохраняет на должном уровне концентрацию естественных антиоксидантов [15].

В течение исследуемого периода, т. е. 7 дней после травмы, летальность, экстра- и интракраниальные осложнения в исследуемых группах больных не отмечались.

Таким образом, предпочтительным вариантом седации, предупреждающим активацию перекисного окисления липидов и оказывающим стабилизацию антиоксидантной системы у больных с острой тяжелой ЧМТ является пропофол.

## Литература

1. *Pratico D., Reiss P., Tang L. et al.* Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury. *J. Neurochem.* 2002; 80: 894–898.
2. *Абидова С. С.* Влияние пропофола и кетамина на метаболизм липидов и перекисное окисление липидов у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 6: 46–48.
3. *Коновалова А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А.* (ред). Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 1998.
4. *Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело* 1983; 3: 33–36
5. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Определение малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Орехович В. Н. (ред.) *Современные методы биохимии.* М.: Медицина; 1977. 66–68.
6. *Duggan D. E.* Spectrofluorometric determination of tocopherols. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 84 (1): 116–122.
7. *Kasprzak H. A., Wozniak A., Drewna G. et al.* Enhanced lipid peroxidation processes in patients after brain contusion. *J. Neurotrauma* 2001; 18: 793–797.
8. *Костюченко А. Л., Семиголовский Н. Ю.* Современные реальности клинического применения антигипоксантов. *Фарминдекс* 2002; 3: 14–17.
9. *Suzuki M., Suzuki M., Kitamura Y. et al.* Beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, protects rat brain against ischemic damage caused by permanent and transient focal cerebral ischemia. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002; 89 (1): 36–43.
10. *Smith D. S., Rehnstrom S., Siesjo B. K.* Barbiturates as protective agents in brain ischemia and as free radical scavengers *in vitro*. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1980; 492: 129–134.
11. *Almaas R., Saugstad O. D., Pleasure D. R. et al.* Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology* 2000; 92 (3): 764–774.
12. *Kaptanoglu E., Sen S., Beskonakli E. et al.* Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2002; 14 (2): 114–122.
13. *Tsuchiya M., Asada A., Maeda K. et al.* Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 1: 26–31.
14. *Yamaguchi S., Hamaguchi S., Mishio M. et al.* Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can. J. Anaesth.* 2000; 10: 1025–1030.
15. *Aarts L., van der Hee R., Dekker I. et al.* The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS Letters* 1995; 1: 83–85.

Поступила 10.04.08

**План научно-организационных мероприятий  
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в 2009 г.**

1. Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов (март-апрель) — 20 дней.
2. Конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского (март).
3. Симпозиум «Актуальные проблемы реаниматологии» в рамках XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (апрель) — 1 день.
4. Международный (7-й ежегодный) симпозиум «Острая дыхательная недостаточность» (июнь) — 2 дня.
5. Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов (ноябрь-декабрь) — 20 дней.
6. Конференция молодых ученых (декабрь) — 1 день.