

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Бушуев Александр Сергеевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ
У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЛЕГКОГО**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор
Корячкин Виктор Анатольевич

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ (аналитический обзор литературы)	12
1.1 Эпидемиология послеоперационного делирия	12
1.2 Определение послеоперационного делирия, классификация .	13
1.3 Этиология и патогенез делирия	17
1.3.1 Теория старения нейронов	18
1.3.2 Теория нейровоспаления	18
1.3.3 Теория окислительного стресса	19
1.3.4 Теория нейроэндокринных нарушений	19
1.3.5 Теория дезрегуляции нейротрансмиттеров	19
1.3.6 Теория дезрегуляции мелатонина	20
1.3.7 Теория сбоя системной интеграции	20
1.4. Послеоперационный делирий, возраст и когнитивные дисфункции	20
1.5. Делирий, и сопутствующие заболевания	23
1.5.1. Курение	23
1.5.2. Злоупотребление алкоголем	24
1.5.3. Хроническая обструктивная болезнь лёгких	24
1.5.4. Сердечнососудистая патология	25
1.5.5. Злокачественные новообразования	25
1.6. Влияние лекарственных препаратов и методов анестезии на развитие послеоперационного делирия	26
1.6.1. Ингаляционные анестетики	26
1.6.2. Бензодиазепины и кетамин	27
1.6.3. Наркотические аналгетики	27

1.6.4.	Препараты с антихолинергической активностью	28
1.6.5.	Регионарная анестезия	28
1.6.6.	Вазопрессоры	28
1.6.7.	Глубина анестезии	29
1.6.8.	Длительность оперативного вмешательства	29
1.7.	Характер оперативных вмешательств и послеоперационный делирий	29
1.7.1.	Торакальные операции	29
1.7.2.	Абдоминальные операции	30
1.7.3.	Ортопедо-травматологические операции	30
1.8.	Критические инциденты во время анестезии как триггер развития послеоперационного делирия	31
1.8.1.	Гипоксемия при проведении однолёгочной вентиляции	31
1.8.2.	Интраоперационная артериальная гипотония	31
1.8.3.	Объем периоперационной кровопотери	32
1.9.	Боль и анальгезия	33
1.10.	Водно-электролитный баланс	34
1.11.	Заключение	35
ГЛАВА 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1	Клиническая характеристика пациентов	37
2.2	Критерии включения и исключения	39
2.3	Предоперационное обследование	40
2.4	Антибактериальная профилактика	40
2.5	Сосудистый доступ	41
2.6	Аnestезиологическое обеспечение оперативных вмешательств	41
2.7	Респираторная поддержка в послеоперационном периоде ...	42
2.8	Оценка показателей газообмена и электролитов	42
2.9	Оценка показателей сердечно-сосудистой системы	43

2.10	Методы исследований крови	43
2.11	Дополнительные инструментальные методы исследования	43
2.12	Оценка послеоперационного болевого синдрома	44
2.13	Оценка послеоперационного делирия	44
2.14	Статистическая обработка	45
ГЛАВА 3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО		
	46	
3.1.	Частота развития послеоперационного делирия	46
3.2.	Кластерный анализ предполагаемых факторов риска развития послеоперационного делирия	48
3.3.	Сравнительный анализ качественных показателей, выявленных в периоперационном периоде	52
3.3.1.	Сопутствующая соматическая патология и послеоперационный делирий	52
3.3.2.	Хронический алкоголизм и послеоперационный делирий ...	54
3.3.3.	Интраоперационная артериальная гипотония и послеоперационный делирий	54
3.3.4.	Гемотрансфузии и послеоперационный делирий	56
3.3.5.	Интраоперационная гипоксемия и послеоперационный делирий	56
3.3.6.	Болевой синдром и послеоперационный делирий	57
3.3.7.	Сравнительный анализ сопряжённости послеоперационного делирия с характеристиками анестезиологического обеспечения при резекциях легкого .	59
3.4.	Корреляционный анализ инициирующих факторов риска развития послеоперационного делирия	66
3.5.	Прогнозирование развития послеоперационного делирия ..	66
ГЛАВА 4 РОЛЬ МАРКЕРОВ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА В		

ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДЕЛИРИЯ	73
4.1. Взаимосвязь маркеров операционного стресса и послеоперационного делирия	73
4.2. Прогнозирование послеоперационного делирия на основе маркеров операционного стресса	77
ГЛАВА 5 КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ	83
5.1. Эффективность прогностического коэффициента, рассчитанного на основе факторов риска	83
5.2. Эффективность прогностического коэффициента, рассчитанного на основе маркеров операционного стресса .	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100
ПРИЛОЖЕНИЯ	124
Приложение А	124
Приложение Б	126
Приложение В	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак легкого – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, которое занимает 1-е место по частоте встречаемости среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди женщин и мужчин как в России, так и в мире [Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н. и др., 2019]. Наиболее радикальным методом лечения рака лёгкого является хирургический. При этом из года в год растёт количество оперативных вмешательств по поводу данной патологии. Так, например, по данным Ассоциации торакальных хирургов России, в нашей стране в 2017 г. было выполнено 8 100 оперативных вмешательств по поводу рака лёгкого, а в 2018 г. – 8600 [Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Галкин В.Б., 2018; 2019].

В связи с постоянным ростом продолжительности жизни населения как в России, так и в мире [Барсуков В.Н., Калачикова О.Н., 2020] и совершенствованием техник оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения увеличиваются возраст и тяжесть сопутствующей патологии оперируемых пациентов. Это приводит к увеличению частоты развития послеоперационных осложнений [Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. и др., 2018; Савушкин А.В., Хачатурова Э.А., Балыкова Е.В., 2017], а индивидуализированный подход в периоперационном периоде может значительно ускорить восстановление и снизить число нежелательных явлений и состояний [Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С. и др., 2018].

Одним из наиболее частых и тяжёлых нехирургических осложнений в торакальной хирургии является послеоперационный делирий [Khan B.A., Perkins A.J., Campbell N.L. et al., 2019]. По данным разных авторов [Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G. 2018; Schenning K.J., Deiner S.G., 2015], распространённость делирия в хирургическом стационаре составляет от 4 до 65 %, а в торакальной хирургии он встречается с частотой 5–16 % [Hayashi K.,

Motoishi M., Sawai S. et al., 2019; Khan B.A., Perkins A.J., Campbell N.L. et al., 2018]. Развитие делирия ассоциировано с более длительным пребыванием пациентов в отделении интенсивной терапии, большими расходами на лечение и высоким риском 30-дневной летальности, кроме того, делирий оказывает негативное влияние на долгосрочные результаты лечения, такие как инвалидизация и выживаемость [Arciniegas D.B., Yudofsky S.C., Hales R.E., 2018].

В современной литературе проблема развития послеоперационного делирия широко известна и продолжает обсуждаться [Оvezов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др., 2015г., Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018; Ravi B., Pincus D., Choi S. et al., 2019; Inouye S.K., Robinson T., Blaum C., 2015; Oh S.T., Park J.Y. 2019; Schenning K.J., Deiner S.G., 2015], при этом мнения о точности методов прогнозирования данного осложнения остаются достаточно противоречивыми.

Степень разработанности темы исследования

В 2017 г. Европейским обществом анестезиологов выпущено руководство по профилактике и лечению послеоперационного делирия, в котором в описательной форме представлен разбор ряда периоперационных факторов риска [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017]. Прогнозирование делирия с использованием данных рекомендаций основано на анализе большого количества факторов риска, не имеет чёткого алгоритма для точной и своевременной идентификации больных с повышенным риском послеоперационной нейрокогнитивной дисфункции.

Во многих областях клинической медицины имеются прогностические формулы специфичные для каждого вида хирургии. Так, нами были найдены методы прогнозирования послеоперационного делирия в травматологии и ортопедии, в абдоминальной хирургии, кардиохирургии, комбустиологии, нейрохирургии и пр. [Kotfis K., Ślązowska J., Safranow K. et al., 2019; Mufti H.N., Hirsch G.M., Abidi S.R., Abidi S.S.R., 2019; Tao L., Xiaodong X., Qiang M. et al., 2019; Zipser C.M., Deuel J., Ernst J. et al., 2019; Kyeong S., Shin J.E., Yang K.H. et al.,

2018; Рудомёткин С.Г., Трембач Н.В., Заболотских И.Б., 2013], однако способов определения возможности возникновения делирия у торакальных больных нами не обнаружено.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу рака легкого, путем разработки методики прогнозирования послеоперационного делирия.

Задачи исследования

1. Определить частоту возникновения и типы послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после резекций легкого в объеме лобэктомий по поводу рака легкого.
2. Выявить основные предрасполагающие и инициирующие факторы риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста при хирургическом лечении рака легкого.
3. Определить наличие взаимосвязи между маркерами операционного стресса и послеоперационным делирием после открытых резекций легкого в торакальной онкохирургии.
4. Разработать способ прогнозирования развития послеоперационного делирия у онкологических пациентов пожилого и старческого возраста при резекциях легкого.
5. Провести клиническую апробацию разработанного способа прогнозирования и профилактики послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных на легком.

Научная новизна

На основании принципов доказательной медицины впервые определены конкретные предрасполагающие и инициирующие факторы риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных на легких. Создана и апробирована в клинике оригинальная методика прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов, подвергшихся торакальным оперативным вмешательствам (патент РФ на

изобретение № 2727745). Определена взаимосвязь маркеров операционного стресса с развитием послеоперационного делирия (приоритет на выдачу патента РФ на заявку № 2020125134/14(043613) от 20.07.2020).

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования помогут лучше понимать этиологию и патогенез развития послеоперационного делирия у пожилых и старческих пациентов, оперированных на легких. Предложен обладающий высокой чувствительностью и специфичностью способ прогнозирования развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты исследования могут найти применение при разработке новых рекомендаций по прогнозированию послеоперационного делирия.

Методология и методы исследования

Методология исследования заключалась в использовании методов научного познания в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – методики прогнозирования делирия, предмет исследования – пациенты с раком легкого, подвергшиеся лобэктомии.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу рака легкого, послеоперационный делирий - часто встречающееся осложнение, при этом предрасполагающими факторами риска развития послеоперационного делирия является тяжелая сопутствующая соматическая патология, инициирующими факторами – критические инциденты во время операции, длительность операции и послеоперационный болевой синдром.

2. На основе выявленных факторов риска разработана и апробирована математическая модель предсказания послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу рака лёгкого, обладающая высокими чувствительностью и специфичностью.

3. На основе выявленной высокой степени взаимосвязи изменений маркеров периоперационного стресса разработан способ прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста.

Внедрение результатов в работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения анестезиологии и реанимации «ГБУЗ НИИ-ККБ № 1» имени профессора С. В. Очаповского и используются в учебной и научной работе кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В. И. Гордеева «ФГБОУ ВО СПбГПМУ» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (293 пациента), репрезентативностью выборки, использованием современных методов статистического анализа и обработки информации, обобщением специальной литературы. Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, базируются на результатах собственного исследования и проведённого статистического анализа.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на VIII-м Балтийском форуме «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии», (г. Светлогорск Калининградской обл., 2018); XVII-м, XVIII-м и XIX-м съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России «Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации» (г. Санкт-Петербург 2018, Москва, 2019, 2020); XVI-ой и XVII-ой Всероссийских научно-образовательных конференциях «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (г. Геленджик. 2019, 2020).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ в журналах и сборниках, из них 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных

исследований, а также получен один патент: «Способ прогнозирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста после торакальных операций» и одна приоритетная справка на выдачу патента «Способ прогнозирования послеоперационных осложнений при торакальных операциях».

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея проведения исследования. Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезии и послеоперационном ведении пациентов, включенных в исследование, осуществлял сбор материала, статистический анализ, интерпретацию полученных результатов и написание диссертационной работы. Вклад автора в исследование составил до 90 %.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 исследовательских глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа включает в себя 12 рисунков и 17 таблиц. Список литературы состоит из 192 источников, из них 31 отечественный и 161 иностранный.

ГЛАВА 1

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ

(аналитический обзор литературы)

1.1. Эпидемиология послеоперационного делирия

Ежегодно во всем мире проводится более 300 миллионов оперативных вмешательств, и с каждым годом их количество растёт [Wijeysundera D.N., Pearse R.M., Shulman M.A. et al, 2018; Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G. et al., 2015]. Одним из наиболее частых нехирургических осложнений в послеоперационном периоде является делирий, который может встречаться в любом возрасте, преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста, с частотой встречаемости от 15 до 25 % после обширных плановых операций и до 50 % после процедур с высокой степенью риска в кардиохирургии и травматологии. Среди пациентов, перенесших искусственную вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии, заболеваемость делирием достигает 75 %. [Marcantonio E.R., 2017]. Частота послеоперационного делирия может значительно варьировать в зависимости от типа хирургического вмешательства и возраста оперируемых пациентов и составляет от 3,6 до 53,3 %. Так, в торакальной хирургии распространенность данного осложнения – от 5 до 16 % при операциях на лёгком и до 50 % при эзофагэктомиях [Hayashi K., Motoishi M., Sawai S. et al, 2019; Khan B.A., Perkins A.J., Campbell N.L. et al, 2018; Shiono S., Abiko M., Sato T., 2013]. Распространенность делирия в отделениях реанимации и интенсивной терапии может достигать 80 % от всего количества пролеченных больных [Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и др., 2012] и связана с неблагоприятными результатами лечения и прогнозом. Так, при его развитии летальность в стационаре увеличивается в 2,19 раза, тяжесть состояния, оцененная по АРАСНІ ІІ, ухудшается в 2,72 раза, а продолжительность нахождения на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) увеличивается на 1,79 дня [Salluh J.I., Wang H., Schneider E.B. et al., 2015]. Кроме этого, большая

продолжительность госпитализации пациентов с делирием увеличивает расходы на лечение на 39 % [Vasilevskis E.E., Chandrasekhar R., Holtze C.H. et al., 2018]. По данным Американской ассоциации психиатров, расходы по уходу за одним больным в течение года после эпизода делирия составляют до \$64 000 США без учёта затрат на лечение в отделении интенсивной терапии [Arciniegas D. B., Stuart C. Yudofsky, 2018]. В США в среднем дополнительные расходы недельного пребывания в стационаре пациента с делирием составляют \$17 000, что стоит бюджету американского здравоохранения более \$164 миллиардов в год [Vasilevskis E.E., Chandrasekhar R., Holtze C.H. et al., 2018]. Также наличие эпизода делирия негативно отражается на когнитивной функции даже год спустя, а это приводит к снижению качества жизни, а иногда и к неспособности самообслуживания [Salluh J.I., Wang H., Schneider E.B. et al., 2015]. Таким образом, делирий представляется опасным и распространенным послеоперационным осложнением у пациентов пожилого и старческого возраста и является одной из причин больших экономических потерь системы здравоохранения в развитых странах.

1.2. Определение послеоперационного делирия, классификация

Часто под термином «делирий» понимают различные состояния, включая измененный психический статус, острое изменение психического статуса, энцефалопатию, возбуждение, измененный уровень сознания, мозговую недостаточность и даже психоз. Всё это приводит не только к путанице в определениях, но и к проблемам диагностики и лечения [Setters B., Solberg L.M., 2017].

В русскоязычной литературе нередко возникает недопонимание вследствие наличия двух различных определений термина «делирий» – психиатрического и реаниматологического. Под первым понимают вид помрачения сознания, клинически проявляющийся наплывом зрительных галлюцинаций, ярких чувственных парейдолов и резко выраженным двигательным возбуждением [Александровский, Ю.А., Незнанов Н.Г., 2018]. Определение же делирия для

реаниматолога представляется в виде синдрома острой церебральной недостаточности [Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и др., 2012] и описывается в Международной классификации болезней (МКБ-10) как этиологически неспецифический синдром, характеризующийся сочетанным расстройством сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций и ритма сон-бодрствование. Ниже представлены диагностические критерии по МКБ-10, согласно которым подтверждение диагноза требует наличия любой степени выраженности одного из симптомов каждой группы:

- A. Помрачение сознания (т. е. снижение ясности осознания окружающей действительности с нарушением способности сосредотачивать, поддерживать или переключать внимание).
- B. Расстройство когнитивного функционирования с нарушением непосредственного воспроизведения и памяти на недавние события при относительной сохранности памяти на отдаленные события и дезориентировка во времени, месте или собственной личности.
- C. Присутствие по меньшей мере одного из следующих расстройств: быстрые и непредсказуемые переходы от гиперактивности к гипоактивности, замедление психомоторных реакций, ускоренная или замедленная речь, повышенный рефлекс четверохолмия.
- D. Присутствие по меньшей мере одного из следующих признаков: бессонница, сонливость в дневное время, инверсия ритма сон-бодрствование; утяжеление симптоматики в ночное время, беспокойные сновидения и кошмары.
- E. Объективные данные о лежащем в основе расстройства органическом поражении.

На современном этапе «золотым стандартом» определения делирия являются диагностические критерии Американской психиатрической ассоциации DSM-V [Regier D.A., 2013], которые взяты за основу ряда диагностических тестов, в частности CAM-ICU, ICDSC, 4-AT и других.

Согласно DSM-V, делирий относится к рубрике нейрокогнитивных расстройств, а сами диагностические критерии представлены ниже.

А. Нарушение внимания (снижение способности сосредотачивать, поддерживать и переключать внимание) и сознания (нарушение ориентирования).

Б. Развитие симптомов в течение короткого периода времени (в течение нескольких часов или дней) с тенденцией к волнообразному течению на протяжении суток.

С. Расстройство когнитивного функционирования (памяти, ориентировки, речи) или восприятия, которые не могут быть объяснены деменцией.

Д. Критерии А и С не объясняются другими нарушениями и не возникают в контексте снижения уровня бодрствования, например комы.

Е. Имеются данные анамнеза и диагностических тестов о том, что причинами расстройства послужили другое заболевание, интоксикация, синдром отмены или множественная этиология.

Главная особенность послеоперационного делирия, который возникает в течение пяти суток после хирургического вмешательства, – обязательная связь с операционным стрессом, особенностями анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017].

Делирий – остро развивающийся синдром, клиническую картину которого классифицируют по психоактивным типам на гипоактивный, гиперактивный и смешанный. Данное разделение очень важно для диагностики и лечения. Есть данные, свидетельствующие о различиях в прогнозе и исходах для каждого типа делирия [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017].

Гипоактивный тип – наиболее часто встречаемый (до 70 %) и при этом наиболее сложно диагностируемый вследствие особенностей клинической картины [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Для пациентов характерны медлительность движений, неразговорчивость и снижение скорости речи, вялость, сонливость, отсутствие негативизма к медицинскому персоналу. Именно последний фактор и обуславливает отсутствие настороженности в

выявлении данного типа делирия. При этом отсутствие или несвоевременное начало терапии являются одними из наиболее вероятных причин худшего прогноза при гипоактивном делирии в сравнении с гиперактивным и смешанным типами [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R. E., 2018; FitzGerald, 2018].

Гиперактивный делирий – самый редкий тип, с частотой встречаемости в отделениях интенсивной терапии менее 1 %, но при этом, по данным American Psychiatric Association, на его долю приходится до 60 % консультаций психиатров в стационарах [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Проявляется гиперактивный тип в виде возбуждения, беспокойства, бесцельных скитаний, бессонницы и отвлекаемости, часто сопровождается раздражительностью, воинственностью, апатией, паранойей, галлюцинациями и бредом преследования. Также нередки эйфория, кошмарные сновидения, настороженность и недоверие медицинскому персоналу, нередко агрессивное поведение. Речь таких больных громкая, быстрая, нередко с руганью. Из-за подобной симптоматики этот подтип делирия легче диагностировать, чем гипоактивный. [FitzGerald, 2018].

Смешанный делирий встречается в 30 % случаев [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. В основе клинической картины лежат быстрая смена и частые колебания симптомов гиперактивного и гипоактивного делирия [Leonard M., Donnelly S., Conroy M. et al., 2011]. Особенno характерным для этого подтипа является нарушение режима сон-бодрствование, при котором возникают сонливость в дневное время и возбуждение ночью [Peterson J. F., Pun B.T., Dittus R.S. et al., 2006].

Несмотря на значительные различия в клинической картине, моторные подтипы демонстрируют сходные когнитивные профили невнимательности, дефицита памяти и дезорганизованного мышления [Leonard M., Donnelly S., Conroy M. et al., 2011].

Нередко под гиперактивным делирием понимают состояние ажитации – психомоторное возбуждение с расстройством двигательной активности, характеризующееся ограниченным диапазоном повторяющихся,

нечеленаправленных движений, особенно в верхних конечностях, повторяющихся вопросах или жалобах, криках или поиске внимания [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Однако развитию ажитации может способствовать не только эпизод делирия, но и такие состояния, как боль, гипоксемия, гипотензия, синдром отмены лекарственных препаратов и алкоголя [Tsuruta R., Fujita M., 2018]. При этом риск развития делирия повышается на фоне развившейся ажитации, даже если она не связана с когнитивными нарушениями [Devlin J.W., Skrobik Y., Gélinas C. et al., 2018].

Другое состояние, с которым необходимо проводить дифференциальный диагноз, – это послеоперационная когнитивная дисфункция, которая, как и делирий, относится к нейрокогнитивным расстройствам и представляет собой одно или более нарушений функций высшей нервной деятельности: внимания, памяти, гноэза, праксиса, речи, мышления. В отличие от делирия, когнитивная дисфункция выявляется только по результатам нейропсихологического исследования и сравнивается с дооперационным показателем [Оvezov А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др., 2016]. Так же, как и делирий, когнитивная дисфункция связана с возрастом и имеет обратимый характер. В зависимости от длительности нарушений она разделяется на острые (до недели), промежуточные (до 3 месяцев) и долгосрочные (до 1–2 лет и более) нарушения. [Соколова М.М., Киров М.Ю., Шельгин К.В., 2018].

Таким образом, послеоперационный делирий – это острый синдром с полиморфной клинической картиной, в основе которого лежат нарушения внимания и когнитивной функции, связанные с факторами операционного стресса.

1.3. Этиология и патогенез делирия

Этиология делирия многофакторная, и невозможно выделить ведущие причины его возникновения. Патогенез развития делирия также до конца не изучен, однако существует ряд гипотез, которые в разной мере объясняют его [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R. E., 2018].

1.3.1. Теория старения нейронов

Есть большое количество данных, свидетельствующих о том, что возраст является независимым фактором риска развития делирия [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017; Tomlinson, 2016; Hshieh T.T., Inouye S.K., Oh E.S., 2018; Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Процесс старения сопровождается планомерным и медленным снижением когнитивной функции, а любое стрессовое расстройство приводит к её значительному и резкому падению. При этом если резерв когнитивной функции был ниже стрессового снижения, то когнитивная функция становится меньше определённого порога – порога когнитивного резерва – и происходит острое развитие делирия [Fong T.G., Davis D., Growdon M.E. et al., 2015].

1.3.2. Теория нейровоспаления

Инфекционные процессы, хирургическое вмешательство или травматическое повреждение способствуют выбросу биологически активных субстанций, которые воздействуют на головной мозг и приводят к экспрессии генов провоспалительных цитокинов, которые вызывают нейрональную и синаптическую дисфункцию с развитием делирия [Evered L.A., Silbert B.S., 2018]. Главной церебральной структурой, ответственной за восприятие иммунных импульсов, является микроглия, которая в ответ на стимуляцию приводит к активации макрофагов и выработке цитокинов [Saxena S., Maze M., 2018]. Микроглия также обеспечивает взаимодействие между периферической и центральной иммунными системами, которое нарушается в пожилом и старческом возрасте, способствуя чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов и соответственно приводя к большему нейровоспалению [Norden D.M., Godbout J.P., 2013]. А так как микроглия ответственна и за поведенческую адаптацию (обучение и память), нарушения синаптической передачи в микроглии при нейровоспалении негативно воздействуют на когнитивные функции [Saxena S., Maze M., 2018].

1.3.3. Теория окислительного стресса

Головной мозг подвержен негативному воздействию активных радикалов вследствие наличия липидсодержащих миелиновых оболочек, высокого уровня окислительного метаболизма и низкой антиоксидантной способности. Согласно гипотезе окислительного стресса, активные радикалы и недостаток антиоксидантов могут инициировать каскад перекисного окисления, который приводит к аномальному синтезу нейротрансмиттеров, неадекватному обмену веществ, образованию свободных радикалов и неспособности эффективно устраниить нейротоксичные побочные продукты, что приводит к повреждению головного мозга и снижению когнитивных функций вплоть до развития делирия [Karlidag R., Unal S., Sezer O.H. et al., 2006]. В соответствии с теорией немаловажное значение в развитии когнитивных нарушений может играть гипероксия, которой придают даже большую роль в развитии делирия, чем гипоксии [Lopez M.G., Pandharipande P., Morse J. et al., 2017].

1.3.4. Теория нейроэндокринных нарушений

Операционный стресс способствует выбросу глюкокортикоидных гормонов из надпочечников, при этом уровень гормонов быстро возвращается к нормальному. Согласно нейроэндокринной теории, делирий опосредован аномально высоким уровнем глюкокортикоидов, который оказывает влияние на ЦНС [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Повторное и/или длительное повышение уровня гормонов приводит к ингибированию транспорта глюкозы в нейрон, увеличению продукции провоспалительных цитокинов, образованию активных радикалов, атрофии дендритов, нейротоксичности, нарушению передачи нервных импульсов и потенциалов и др. [Maldonado J.R., 2018].

1.3.5. Теория дезрегуляции нейротрансмиттеров

В основе гипотезы лежит взаимодействие хилинергической, дофаминергической и ГАМКергической медиаторных систем головного мозга. Делирий развивается при снижении выработки ацетилхолина и повышенной концентрации дофамина и/или ГАМК [Maldonado J.R., 2018]. Например, при

использовании опиоидных анальгетиков отмечается увеличение активности ГАМК- и дофаминергической системы и снижение холинергической медиаторной системы, что, как считается, повышает риски развития делирия [Inouye S.K., Robinson T., Blaum C., 2015].

1.3.6. Теория дезрегуляции мелатонина

Мелатонин играет важную роль в поддержании здорового циркадного ритма, а нарушения могут вызвать нарушение сна – один из наиболее частых симптомов делирия. Дезрегуляция высвобождения мелатонина отмечена при инфекциях, воспалении, приёме некоторых лекарств; значительное снижение отмечено с возрастом, при деменции [Arciniegas D.B., Yudofsky C., Hales R.E., 2018]. Есть данные, которые свидетельствуют о взаимосвязи психоактивного типа делирия и уровня мелатонина: при гиперактивном увеличивается количество метаболитов мелатонина в моче, а при гипоактивном уменьшается [Balan S., Leibovitz A., Zila S.O. et al., 2003].

1.3.7. Теория сбоя системной интеграции

Теория объединяет все описанные выше теории и заключается в том, что развитие делирия многофакторное и не имеет единого триггера и механизма возникновения. Все представленные теории в большей или меньшей степени имеют значение для объяснения развития каждого эпизода делирия [Maldonado J.R., 2017].

Таким образом, делирий – синдром с неизвестной этиологией, в основе имеющий множественные патогенетические изменения: старение нейронов, нейровоспаление, окислительный стресс, нейроэндокринные нарушения, дезрегуляцию высвобождения нейротрансмитеров и мелатонина.

1.4. Послеоперационный делирий, возраст и когнитивные дисфункции

Развитие послеоперационного делирия возможно в любом возрасте, в том числе и в детском [Оvezов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др., 2015]. Однако, по многочисленным данным, наиболее распространен делирий среди пожилых больных и больных старческого возраста. Доказано, что пациенты,

возраст которых превышает 65 лет, значительно чаще страдают делирием в послеоперационном периоде. При этом чем старше пациент, тем выше вероятность развития нейрокогнитивных нарушений [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017; Tomlinson, 2016; Hshieh T.T., Inouye S.K., Oh E.S., 2018].

Одним из факторов, повышающих риск развития делирия, являются предшествующие когнитивные и психические нарушения. У пожилых пациентов в этом отношении большое значение играет деменция, которая является возрастным заболеванием вследствие старения. В возрасте от 70 до 80 лет деменция встречается в 5 % случаев, а в возрасте 90 лет – в 37 %. [Paulo M., Scruth E.A., Jacoby S. R., 2017]. Также стоит отметить, что делирий и деменция являются нейрокогнитивными расстройствами, которые необходимо четко разграничивать [Fong T.G., Davis D., Growdon M.E. et al., 2015]. Главной особенностью делирия является острое начало с колебаниями состояния и обратимый характер нарушений, в то время как при деменции происходит планомерное снижение когнитивных функций в течение нескольких лет с невозможностью их восстановления. При этом в случае развития деменции наиболее подвержена нарушениям память, в то время как в случае развития делирия прежде всего фиксируются невнимательность, а также снижение и колебания в течение суток уровня сознания [Paulo M., Scruth E.A., Jacoby S.R., 2017].

Также стоит отметить и тесную взаимосвязь слабоумия и делирия, при которой одно состояние может способствовать развитию другого. По многим данным, когнитивная дисфункция, в том числе и деменция, является важным независимым фактором риска развития делирия, увеличивая заболеваемость в 2–5 раз [Harris M., 2017; Paulo M., Scruth E.A., Jacoby S.R., 2017; Fong T.G., Davis D., Growdon M.E. et al., 2015]. И наоборот, делирий является независимым фактором риска длительной когнитивной дисфункции и деменции, особенно в случае патологического воздействия таких неблагоприятных факторов, как длительная гипогликемия или гипоксемия, которые могут привести к гибели

нейронов и к необратимым нарушениям функций головного мозга [Fong T.G., Davis D., Growdon M.E. et al., 2015].

Кроме того, возраст считается одним из важнейших фактором риска развития делирия, в том числе и из-за большего количества сопутствующих заболеваний и более низкого функционального резерва у пожилых пациентов [Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018]. По данным Европейского общества анестезиологов, в общеевропейской популяции до 27,3 % пациентов старше 65 лет признаны слабыми, т. е. имеют низкую способность справляться с внутренними и внешними стрессовыми факторами и ограниченную способность поддерживать физиологический гемостаз и социальную активность [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017].

Пожилые пациенты с когнитивными нарушениями, с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями в большей степени, чем молодые, подвержены воздействию инициирующих факторов риска развития делирия. В то же время у молодых и здоровых пациентов для развития делирия должно быть больше, чем у пожилых, провоцирующих факторов и выраженность их патологического воздействия на организм должна быть мощнее [Inouye S.K., Westendorp R.G., Saczynski J.S., 2014], что объясняется теорией старения нейронов. Как известно, с возрастом происходит снижение когнитивной функции, и это снижение может усугубляться такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемии, ожирение, депрессия, глухота и неправильный образ жизни: курение, алкоголизм, низкая социализация [Ruth S., 2019]. Поэтому у пациентов старческого и пожилого возраста с большим количеством хронических заболеваний даже незначительный стрессовый фактор может вызвать снижение когнитивной функции с острым нарушением психического состояния в виде делирия [Fong T.G., Davis D., Growdon M.E. et al., 2015]. Пациенты, у которых отсутствовали факторы, ускоряющие снижение когнитивной функции, т. е. не было сопутствующих заболеваний, которые вели активный образ жизни (социальный и физический) и не имели вредных привычек, сохраняли больший когнитивный резерв и соответственно были менее

чувствительны к повреждающему стрессовому воздействию на функции высшей нервной деятельности [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017; Inouye S.K., Westendorp R.G. Saczynski J.S., 2014].

Пожилой и старческий возраст являются независимым фактором риска развития делирия за счёт возрастных изменений в головном мозге, предшествующих когнитивных нарушений и большого количества сопутствующих патологий.

1.5. Делирий и сопутствующие заболевания

По данным Европейского общества анестезиологов, более чем у 50 % пациентов с делирием имелась хотя бы одна сопутствующая патология, а у 30 % из них более одной, при этом наибольшее значение имеют сердечно-сосудистые и метаболические заболевания [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017].

1.5.1. Курение

Такой модифицируемый фактор риска, как курение, по некоторым данным, самостоятельно обуславливает когнитивные нарушения за счет прямого нейротоксичного действия табачного дыма [Bajaj M.K., Burrage D.R., Tappouni A. et al., 2018], однако на этот счёт есть и другое утверждение: курение не связано с когнитивной дисфункцией, а обусловлено патологией, которую способно вызвать, – ХОБЛ и кардиоваскулярные заболевания [Kakkera K., Padala K.P., Kodali M. et al., 2018]. Есть сведения и о том, что резкий запрет курения в стационаре у курильщиков может повышать риски развития делирия, особенно гиперактивного типа [Park H., Kim K.W., Yoon I.Y., 2016], поэтому для профилактики у таких пациентов следует рассмотреть назначение никотин-замещающей терапии, но не использовать её рутинно вследствие негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [Wilby K.J., Harder C.K., 2014]. Также, по некоторым данным, никотин-замещающая терапия не только не оказывает положительного влияния на когнитивную функцию, но и повышает риски развития делирия [Ng K.T., Gillies M., Griffith D.M., 2017].

1.5.2. Злоупотребление алкоголем

Другая вредная привычка, оказывающая губительное действие на головной мозг, – злоупотребление алкоголем. Связанное с алкоголем повреждение головного мозга происходит через ряд различных патофизиологических процессов: дефицит питательных веществ, таких как тиамин; прямое и опосредованное нейротоксичное воздействие алкоголя, обусловленное нейровоспалением и окислительным стрессом [Hayes V., Demirkol A., Ridley N. et al., 2016]. Анатомически повреждение носит диффузный характер с преимущественным вовлечением структур, ответственных за нейропсихологическую оценку, в частности лобно-мосто-мозжечкового тракта и лимбической системы [Hendricks M.L., Emsley R.A., Nel D.G. et al., 2017]. Процессы нейродегенерации на начальных этапах приводят к нарушению памяти, постепенно утяжеляя когнитивный статус вплоть до деменции по мере прогрессирования алкоголизма [Hayes V., Demirkol A., Ridley N. et al., 2016; Hendricks M.L., Emsley R.A., Nel D.G. et al., 2017]. Хронический алкоголизм, приводя к снижению когнитивного резерва, является независимым фактором риска развития делирия [Sousa G., Pinho C., Santos A. et al., 2017], а если алкогольная зависимость наблюдается в пожилом и старческом возрасте, то с высокой долей вероятности разовьётся нейрокогнитивная дисфункция [Hayes V., Demirkol A., Ridley N. et al., 2016].

1.5.3. Хроническая обструктивная болезнь лёгких

Наличие хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) также является одним из важнейших состояний, снижающих резерв когнитивной функции и соответственно повышающих риск развития послеоперационного делирия. По данным М.К. Bajaj et al. (2018), когнитивная дисфункция у пациентов с обострением ХОБЛ даже более выражена, чем у пациентов с декомпенсированной ХСН. Кроме того, когнитивные нарушения при ХОБЛ имеют под собой структурные нейродегенеративные изменения в участках головного мозга, ответственных за функции высшей нервной деятельности [Kakkera K., Padala K.P., Kodali M. et al., 2018], а нарушения когнитивного

статуса прямо пропорциональны тяжести заболевания, клинической стадии и количеству обострений [López-Torres I., Valenza M.C., Torres-Sánchez I. et al., 2016; Zhang X., Cai X., Shi X. et al., 2016]. Обусловлены эти нарушения прежде всего хронической гипоксией, которая приводит к снижению образования ацетилхолина, синтез которого кислородозависим. При этом пациенты с ХОБЛ, которые длительно получали кислородную терапию, имели лучшую когнитивную функцию и лучший прогноз [Kakkera K., Padala K.P., Kodali M. et al., 2018]. Кроме этого, определённую роль в развитии когнитивной дисфункции при ХОБЛ могут иметь и системное иммуновоспаление, гиперкапния, окислительный стресс, гипоперфузия, низкая физическая активность [Zhang X., Cai X., Shi X. et al., 2016].

1.5.4. Сердечнососудистая патология

Обращает на себя внимание то, что увеличивают вероятность развития послеоперационного делирия в основном те состояния, которые либо повышают сосудистый риск, либо являются следствием сосудистого повреждения: артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, мерцательная аритмия, периферические сосудистые заболевания, сердечная недостаточность и предшествующая ампутация конечностей. Атеросклероз ухудшает когнитивную функцию и снижает функциональный резерв пациентов, а кроме того, имеет те же факторы риска, что и делирий: пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия и наличие заболеваний периферических сосудов, что говорит о патофизиологической связи делирия и атеросклероза. [Pinho C., Cruz S., Santos A. et al., 2016].

1.5.5. Злокачественные новообразования

Делирий является частым нейрокогнитивным осложнением у пациентов с раком, особенно в случае запущенной стадии онкологического процесса, достигая заболеваемости 88 %. [Lawlor P.G., Bush S.H., 2015]. Когнитивные нарушения у онкологических пациентов создают коммуникативные препятствия, вызывая трудности в оценке боли и других обратимых симптомов основного заболевания [Bush S.H., Lawlor P.G., Ryan K. et al., 2018]. Конечно, у молодых

пациентов без тяжёлой сопутствующей патологии сам онкологический процесс редко способен вызвать делирий, а если это и происходит, то только на последних стадиях заболевания и связано чаще с гипоксической энцефалопатией. У пожилых же злокачественные новообразования даже на ранней стадии способны вызвать серьёзные когнитивные нарушения вплоть до развития делирия. Провоцирующие факторы на начальных стадиях рака связаны, скорее, с эмоциональным потрясением, развитием депрессии после информированности о своём диагнозе [Ghoneim M.M., O'Hara M.W., 2016]. На последних стадиях заболевания эти нарушения можно связать уже с большим количеством факторов [Lawlor P.G., Bush S.H., 2015].

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, дисметаболические изменения, особенности образа жизни, а также основной онкологический процесс могут значительно ухудшать когнитивную функцию и увеличивать риск развития послеоперационного делирия.

1.6. Влияние лекарственных препаратов и методов анестезии на развитие послеоперационного делирия

1.6.1. Ингаляционные анестетики

Известно, что все ингаляционные анестетики повышают риски развития послеоперационного делирия у детей [Пантелеева М.В., Борисова М.Н., Оvezov А.М. и др., 2017; Moore A.D., Anghelescu D.L., 2017], однако для пациентов старшей возрастной группы на этот счёт имеются противоречавшие друг другу утверждения – как о негативном, так и о нейтральном влиянии севофлурана на функции высшей нервной деятельности [Jevtovic-Todorovic V. 2016; Schoen J., Husemann L., Tiemeyer C. et al., 2011; Tang N., Ou C., Liu Y. et al., 2014]. Тем не менее в настоящее время преимущества одного анестетика над другим в профилактике когнитивных нарушений не подтверждаются [Evered L.A., Silbert B.S., 2018].

1.6.2. Бензодиазепины и кетамин

Имеются данные о негативном влиянии на когнитивную функцию и повышенном риске развития делирия у пожилых пациентов следующих препаратов: кетамина [Perbet S., Verdonk F., Godet T. et al., 2018], мидазолама и диазепама [Cui Y., Li G., Cao R. et al., 2020]. При этом если использование бензодиазепинов в составе анестезии, премедикации или седации является независимым провоцирующим фактором развития делирия, подтверждённым многочисленными исследованиями [Kassie G.M., Nguyen T.A., Kalisch Ellett L.M. et al., 2017; Slooter A.J., Van De Leur R.R., Zaai I.J., 2017; Weinstein S.M., Poulsides L., Baaklini L.R. et al., 2018], то относительно кетамина в развитии когнитивной дисфункции имеются противоречивые данные. В частности, есть работы показывающие, что субанестетические дозы кетамина оказывают благоприятное влияние на функции высшей деятельности (более раннее когнитивное восстановление и снижение риска развития делирия) [Рудометкин С. Г., 2013; Vlisides P., Avidan M., 2019].

1.6.3. Наркотические анальгетики

Интраоперационное применение опиодных анальгетиков, по некоторым данным, имеет дозозависимое негативное влияние на когнитивную функцию [Evered L.A., Silbert B.S., 2018]. В частности, использование фентанила увеличивает риски развития делирия на 20 % [Киреев С. С., Бадаква Т. Л., Чуканова О. А., 2019]. Однако имеются работы, показывающие, что применение наркотических препаратов не повышает риск развития делирия в послеоперационном периоде [Evered L.A., Silbert B.S., 2018]. Кроме того, есть информация, что и низкая интраоперационная концентрация опиоидов оказывает негативное влияние на послеоперационную когнитивную функцию [Fritz B.A., Kalarickal P.L., Maybrier H.R. et al., 2016]. Таким образом, применение опиоидных анальгетиков играет определённую роль в развитии нейрокогнитивных нарушений [Card E., Pandharipande P., Tomes C. et al., 2015].

1.6.4. Препараты с антихолинергической активностью

Такие достаточно часто применяемые лекарственные средства, как атропин, мышечные релаксанты, фуросемид, изосорбид динитрат, нифедипин, дигоксин, ипратропий, теофиллин, антигистаминные препараты и др., являются препаратами с антихолинергической активностью, т. е. способны оказывать блокирующее воздействие на холинорецепторы с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции [Collamati A., Martone A.M., Poscia A. et al., 2016].

1.6.5. Регионарная анестезия

Некоторые работы свидетельствуют о протективном влиянии на функции высшей нервной деятельности эпидуральной блокады в комбинации с общей анестезией [Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д. и др., 2015, Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M. et al., 2013], однако имеются данные, это отвергающие [Vlisides P.E., Thompson A., Kunkler B.S. et al., 2019]. Большая частота развития делирия при применении общей анестезии в сравнении с регионарной также не доказана [Patel V., Champaneria R., Dretzke J. et al., 2018].

1.6.6. Вазопрессоры

Ещё одним провоцирующим фактором в периоперационном периоде, по результатам некоторых исследований, является использование вазопрессорной поддержки [Kanova M., Sklienka P., Roman K. et al., 2017]. При этом есть данные, показывающие, что применение вазоактивных препаратов (норадреналин и адреналин) оказывает крайне негативное влияние на функции высшей нервной деятельности, повышая риски возникновения деменции после операции [Neerland B.E., Krogseth M., Juliebø V. et al., 2017]. Негативный эффект обусловлен прямым сосудосуживающим эффектом норадреналина. При этом даже у соматически здоровых добровольцев его применение приводит к снижению мозгового кровотока за счёт повышения церебрального сосудистого сопротивления, а использование адреналина и допамина ассоциировано с развитием тахиаритмий и повышенным риском микротромбозов сосудов головного мозга [Heming N., Mazeraud A., Azabou E. et al., 2020].

1.6.7. Глубина анестезии

По мнению ряда современных исследователей, большее значение в развитии когнитивной дисфункции принадлежит глубине анестезии, чем качественному составу препаратов для наркоза [Quan C., Chen J., Luo Y. et al., 2019; Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018]. Так, в некоторых работах доказывается, что чем меньше интраоперационное значение биспектрального индекса, т. е. чем более глубокий наркоз, тем выше риск послеоперационного делирия [Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M. et al., 2013].

1.6.8. Длительность операции

Также одним из хирургических аспектов возникновения делирия можно считать и время операции, поскольку продолжительность хирургического вмешательства напрямую коррелирует с частотой интраоперационных осложнений [Ravi B., Pincus D., Choi S. et al., 2019]. Кроме этого, обращает на себя внимание и тот факт, что после обширных и травматичных операций чаще развивается когнитивная дисфункция [Evered L.A., Silbert B.S., 2018], вследствие того, что объём оперативного вмешательства прямо пропорционален выбросу провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное воздействие на центральную нервную систему [Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018].

1.7. Характер оперативных вмешательств и послеоперационный делирий

1.7.1. Торакальные операции

Одной из главных особенностей анестезиологического обеспечения торакальных операций является использование однолёгочной вентиляции, которая оказывает негативные влияния в виде снижения парциального давления кислорода крови и развития эпизодов гипоксемии, утяжеления операционного стресса за счёт выброса провоспалительных цитокинов и нарушения сердечного выброса [Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014]. Наибольшее значение в развитии когнитивных нарушений придают именно возрастающему уровню

привоспалительных цитокинов, концентрация которых в содержимом, полученном при бронхоальвеолярном лаваже ранее спавшегося легкого, значительно выше, чем в контралатеральном вентилируемом легком, даже при отсутствии на нем хирургических манипуляций [Verhage R.J., Boone J., Rijkers G.T. et al., 2014], а длительность однолегочной вентиляции является независимым фактором риска когнитивных нарушений в торакальной хирургии [Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014].

1.7.2. Абдоминальные операции

На данном этапе развития абдоминальной хирургии всё больше процедур проводится лапароскопически и робот-ассистированно, что имеет преимущества в функциональном восстановлении, однако есть определённые особенности проведения анестезии: пациенты находятся в положении Транделенбурга (лёжа на спине под углом 45° с приподнятым тазом по отношению к голове) и подвергаются воздействию углекислоты вследствие сформированного пневмоперитонеума [Rodrigues T.F.D.C., Silveira B., Tavares F.P. et al., 2017; Zelhart M., Kaiser A.M., 2018]. Эти два фактора способствуют повышению внутричерепного давления и гипоперфузии головного мозга, что и приводит в послеоперационном периоде к снижению когнитивной функции и повышенному риску развития послеоперационного делирия [Chen K., Wang L., Wang Q. et al., 2019].

1.7.3. Ортопедо-травматологические операции

В ортопедии при протезировании суставов дополнительным повреждающим интраоперационным фактором выступает выброс жировых эмболов, приводящий к закупорке мелких сосудов головного мозга и локальной церебральной ишемии, что, возможно, и способствует появлению нейрокогнитивных нарушений. Другим немаловажным повреждающим фактором выступает синдром имплантации костного цемента, который инициирует массивный выброс медиаторов воспаления и развитие артериальной гипотонии, что приводит к гипоперфузии мозга и его повреждению [Tomaszewski D. 2015; Мамаева Е.Г., Лебединский К.М., Машков В.М., 2009].

1.8. Критические инциденты во время анестезии как триггер развития послеоперационного делирия

Анестезиологическое обеспечение во время торакальных операций ассоциировано с риском возникновения ряда интраоперационных осложнений, в частности артериальной гипотонии и гипоксемии.

Критические инциденты, связанные со снижением доставки кислорода к головному мозгу, в соответствии с концепцией теории оксидативного стресса способствуют церебральной дисфункции с развитием в последующем когнитивных нарушений [Maldonado J.R., 2013]. При этом важно отметить длительность патологического воздействия. Так, есть информация, что длительность церебральной сатурации ниже 60 % является независимым риском развития когнитивных нарушений [Kim J., Shim J.K., Song J.W. et al., 2016].

1.8.1. Гипоксемия при проведении однолёгочной вентиляции

Проведение однолёгочной вентиляции связано с таким нередким осложнением, как гипоксемия, с частотой встречаемости от 4 до 25 % [Jung D.M., Ahn H.J., Jung S.H. et al., 2017]. Согласно гипотезе оксидативного стресса, хроническая или острые гипоксии вызывает церебральную дисфункцию с возникновением когнитивных нарушений [Maldonado J.R., 2013]. Эта гипотеза подтверждается рядом исследований в торакальной хирургии и в других областях медицины [Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014; Tahir M., Malik S.S., Ahmed U. et al., 2018; Shen Y., Shen H.L., Zhang W., 2013; Li H., Li C.D., Yi X.D. et al., 2012].

Также немаловажное значение в развитии когнитивных нарушений может играть гипероксия, которой, согласно теории оксидативного стресса, придают даже большую роль в развитии делирия, чем гипоксии [Lopez M.G., Pandharipande P., Morse J. et al., 2017].

1.8.2. Интраоперационная артериальная гипотония

Авторегуляция мозгового кровотока происходит при значениях среднего артериального давления (САД) от 60 до 150 мм рт. ст., поэтому интраоперационная артериальная гипотония является одним из факторов риска,

способных вызвать делирий в послеоперационном периоде [Heming N., Mazeraud A., Azabou E. et al., 2020]. Сниженное давление является самой распространенной причиной гипоперфузии головного мозга, которая и является причиной возникновения когнитивных нарушений, однако на этот счёт имеются противоречивые данные [Pappa M., Theodosiadis N., Tsounis A. et al., 2017]. Несмотря на то, что есть работы, подтверждающие высокую степень взаимосвязи между делирием и абсолютным и/или относительным снижением среднего артериального давления [Radinovic K., Markovic D.L., Milan Z. et al., 2019; Nazemi A.K., Gowd A.K., Carmouche J.J. et al., 2017], во многих современных исследованиях опровергается роль интраоперационной артериальной гипотонии в развитии когнитивных нарушений [Langer T., Santini A., Zadek F. et al., 2019; Pappa M., Theodosiadis N., Tsounis A. et al., 2017; Tantardini V., Roca F., Bahri O. et al., 2020]. При этом имеется и другая точка зрения на этот счёт, отвергающая роль абсолютной интраоперационной гипотонии в развитии когнитивной дисфункции, но придающая высокую значимость колебаниям, то есть дисперсии САД, в развитии делирия [Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T. et al., 2015].

Одной из причин таких различий может быть отсутствие гетерогенности определения интраоперационной артериальной гипотонии: в одних работах используется относительное снижение давления более, чем на 30 %, от исходного, в некоторых работах под ней понимается снижение САД ниже 50 мм рт.ст., в других исследованиях – ниже 60 мм рт.ст., а есть и вовсе исследования, в которых используется систолическое артериальное давление с границами меньше 90 мм рт. ст или меньше 80 мм рт. ст. [Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T. et al., 2015]. Таким образом, в зависимости от подходов к определению интраоперационной артериальной гипотонии, ее распространенность может составлять от 5 % до 99 %. [Maheshwari K., Shimada T., Fang J. et al., 2019].

1.8.3. Объём периоперационной кровопотери

Другим интраоперационным критическим инцидентом является кровотечение. В ряде исследований было установлено, что значительная потеря

крови во время хирургической процедуры является независимым фактором риска развития делирия [Malik A.T., Quatman C.E., Phieffer L.S. et al., 2019; Morino T., Hino M., Yamaoka S. et al., 2018], что, вероятнее всего, связано со следующим: сильное кровотечение вызывает анемию, которая снижает транспорт кислорода к мозгу, приводя к когнитивным нарушениям [Malik A.T., Quatman C.E., Phieffer L.S. et al., 2019]. Большая кровопотеря нередко ассоциирована с хирургическими проблемами, которые требуют время для решения, удлиняя операцию [Morino T., Hino M., Yamaoka S. et al., 2018].

Таким образом, интраоперационные критические инциденты могут служить одними из важнейших инициирующих факторов развития послеоперационного делирия.

1.9. Боль и анальгезия

Одним из важнейших компонентов послеоперационного ведения является лечение болевого синдрома. Есть большое количество данных, подтверждающих взаимосвязь между болью и когнитивными нарушениями [Gong G.L., Liu B., Wu J.X. et al., 2018; Ozyurtkan M.O., Yildizeli B., Kuscu K. et al., 2010; Leung J.M., Sands L.P., Lim E. et al., 2013; Aldecoa C. Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017].

В торакальной хирургии этот вопрос стоит наиболее остро, так как боль в остром периоде значительно повышает количество осложнений, а при неадекватной коррекции острого болевого синдрома может перейти в хроническую форму [Bottiger B.A., Esper S.A., Stafford-Smith M., 2014], что снижает качество жизни пациента и инициирует развитие депрессии и посттравматического стрессового расстройства [Gandhi W., Pomares F.B., Naso L. et al., 2020].

Механизм возникновения когнитивных нарушений при боли обусловлен процессами воспаления, в частности выбросом интерлейкина-6, и постоянной патологической нервной импульсацией из операционной раны с неблагоприятным воздействием на структуры мозга, в особенности на

гипотоламус, которые и приводят к дисфункции высшей нервной деятельности. [Kristek G., Radoš I., Kristek D. et al., 2019].

При этом на счёт оптимального варианта анальгезии существуют разные мнения: кроме возможного негативного влияния опиоидов на когнитивную функцию [Inouye S.K., Robinson T., Blaum C., 2015] есть информация о протективном влиянии на головной мозг нейроаксиальных методов обезболивания [Страшнов В.И., Забродин О.Н., 2018], а, по другим данным, главное значение в развитии делирия всё же имеет сам болевой синдром, а не методы его коррекции [Card E., Pandharipande P., Tomes C. et al., 2015].

Главным принципом послеоперационного обезболивания является мультимодальность анальгезии с основными подходами: упреждение болевого синдрома, использование нейроаксиальных или периферических нервных блокад, парентеральное и энтеральное использование опиоидных и неопиоидных анальгетиков, что обеспечивает не только адекватную анальгезию, но и позволяет снизить риски развития делирия [Moucha C.S., Weiser M.C., Levin E.J., 2016; Card E., Pandharipande P., Tomes C. et al., 2015].

Также болевой синдром у пациентов с деменцией или делирием не всегда может быть адекватно оценён по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), однако наличие боли утяжеляет симптоматику когнитивной дисфункции. [Feast A.R., White N., Lord K., 2018].

1.10. Водно-электролитный баланс

Второй важный параметр, который необходимо контролировать у пациентов со сниженным когнитивным резервом, – это водно-электролитный баланс. Несмотря на то, что роль нарушений электролитного состава плазмы в развитии делирия является дискуссионной, эти отклонения нередко встречаются у пациентов с когнитивными нарушениями, а по некоторым данным, и вовсе более чем в два раза увеличивают заболеваемость делирием [Wang L.H., Xu D.J., Wei X.J. et al., 2016]. Кроме того, есть исследования, в которых утверждается, что большее значение в развитии когнитивных нарушений имеет дисбаланс

электролитов в цереброспинальной жидкости, который оказывает токсическое действие на нейроны. [Hassel B., Mariussen E., Idland A.V. et al., 2018].

Есть также и сведения о негативном влиянии положительного водного баланса в первые 24 часа после операции, который может быть ассоциирован с развитием делирия в кардиохирургии [Mailhot T., Cossette S., Lambert J. et al., 2019; Smulter N., Lingehall H.C., Gustafson Y. et al., 2018]. По данным T. Jakobson et al. (2014), водный баланс более 1300 мл имеет высокую связь с послеоперационными осложнениями в гастроинтестинальной хирургии, в том числе и больший риск развития послеоперационного делирия. [Jakobson T., Karjagin J., Vipp L. et al., 2014].

1.11. Заключение

Делирий – распространённое послеоперационное осложнение у пациентов пожилого и старческого возраста, которое приводит к большим экономическим потерям системы здравоохранения в развитых странах. В основе клинической картины послеоперационного делирия лежат острые нарушения внимания и когнитивной функции, связанные с факторами операционного стресса и развивающиеся в течение 5 суток после хирургического вмешательства. В развитии делирия выделяют различные теории: старение нейронов, нейровоспаление, окислительный стресс, нейроэндокринные нарушения, дезрегуляция высвобождения нейротрансмитеров и мелатонина.

Пожилой и старческий возраст являются независимым фактором риска развития делирия за счёт возрастных изменений в головном мозге, предшествующих когнитивных нарушений и большого количества сопутствующих патологий, особенное значение принадлежит хроническим заболеваниям сердечно-сосудистой, дыхательной систем, дисметаболическим изменениям, особенностям образа жизни, а также основному онкологическому процессу. Влияние же анестезии и оперативного вмешательства на когнитивную функцию многофакторное и до конца не изучено, однако стоит определиться со следующими моментами: во-первых, насколько периоперационные особенности

в каждой области хирургии могут изменять значимость тех или иных факторов риска развития делирия, а во-вторых, оценить место неспецифичных маркеров операционного стресса в прогнозировании делирия.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В. И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России на базе «ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 имени профессора С. В. Очаповского» в период с 2016 по 2021 гг. На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Дизайн исследования: одноцентровое когортное обсервационное проспективно-ретроспективное продольное исследование.

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Проанализировано 293 медицинские карты пациентов с первичным раком легкого, которым была выполнена лобэктомия. Половозрастная и антропометрическая характеристики по группам представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Половозрастная и антропометрическая характеристики исследуемых пациентов

Характеристика	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=209)	Группа аprobации (n=50)
Возраст (годы)	68[65-69]	68[66-70]	68[66-69]
Пол (муж. /жен.)	22/12	137/72	34/16
Масса тела (кг)	70[62-86]	71[65-83]	72[64-82]
Рост (см)	175[168-182]	174[165-180]	174[165-182]
ИМТ (кг/м ²)	24[22-28]	24[21-27]	25[22-28]
ASA(II/III)	22/12	172/37	29/21

ИМТ – индекс массы тела, ASA – система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов.

Исследование состояло из ретроспективной части и проспективной. В зависимости от поставленных задач пациентов ретроспективной части исследования разделили на две группы: основная группа ($n=34$) с развивающимся послеоперационным делирием и контрольная группа ($n=209$) без делирия. Проспективная часть исследования предназначалась для апробации результатов на 50 пациентах (группа апробации). При обследовании было выявлено, что 95 % всех пациентов имели сопутствующую соматическую патологию (таблица 2).

Таблица 2 – Сопутствующая соматическая патология у исследуемых пациентов

Патология	Группы		
	основная (n=34)	контрольная (n=209)	апробации (n=50)
ХОБЛ, n (%)	12 (35)	57 (27)	16(32)
ХСН NYHA			
I-й кл., n (%)	12 (35)	72 (34)	18(36)
II-й кл., n (%)	8 (23)	16 (8)	7(14)
III-й кл., n (%)	2 (6)	2 (1)	2(4)
Сахарный диабет, n (%)	9 (26)	28 (13)	7(14)
Гипертоническая болезнь, n (%)	30 (88)	182 (87)	47(94)
Алкоголизм, n (%)	5 (15)	9 (4)	4(8)
ОНМК, n (%)	18 (53)	21 (10)	8(16)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

При этом пациенты основной группы имели сопутствующие заболевания в 100 % случаев, группы аprobации – в 96 %, и только у 12 человек из контрольной группы (6 %) хронических заболеваний выявлено не было.

Спектр выполненных торакальных оперативных вмешательства у исследуемых пациентов представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Спектр оперативных вмешательств

Вид операции	Группы		
	основная (n=34)	контрольная (n=209)	Аprobации (n=50)
Верхняя лобэктомия справа, n (%)	14 (41,5)	81 (38,7)	22 (44)
Средняя лобэктомия, n (%)	2 (6)	7 (3,4)	2 (4)
Нижняя лобэктомия справа, n (%)	6 (17,5)	48 (23)	12 (24)
Верхняя лобэктомия слева, n (%)	6 (17,5)	35 (16,7)	8 (16)
Нижняя лобэктомия слева, n (%)	6 (17,5)	38 (18,2)	6 (12)

2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения и исключения для пациентов после лобэктомий:

Критерии включения: верифицированный диагноз рака лёгкого, возраст 65 лет и старше, ASA II–III, нормальный дооперационный уровень общего белка и альбумина, отсутствие лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига, операция лобэктомия торакотомным доступом.

Критерии исключения: дооперационные психические нарушения, болезнь Паркинсона, значительное нарушение зрения (могут быть неточности в интерпретации фотографий для метода САМ-ICU), глубокая деменция или афазия (мешают оценке бреда) и языковой барьер в общении, тяжелые кардиологические заболевания со снижением сократимости миокарда и/или ишемическая болезнь сердца, пациенты с проFEV1 менее 60 %, ожирение III–IV ст., иной вид оперативного вмешательства, в том числе с использованием видеос-

и робот-ассистированных методов, неподтверждённый диагноз рака лёгкого, интраоперационная кровопотеря более 400 мл, развитие тяжелых послеоперационных осложнений, повлекших нарушение витальных функций (развитие тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)), послеоперационные кровотечения).

2.3. Предоперационное обследование

Всем пациентам на дооперационном этапе была выполнена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика физического состояния с регистрацией основного и сопутствующих заболеваний. В обязательный комплекс обследований входили: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиография, эхокардиоскопия, тредмил-тест и/или чрезпищеводная электрическая стимуляция сердца, спирография и спирометрия.

Выявление дооперационных психических нарушений производилось по результатам консультации психиатром. Оценка наличия алкоголизма идентифицировалась с помощью Мичиганского теста по определению алкогольной зависимости (приложение А), где 5 баллов и более интерпретировалось как положительный результат.

Для определения факторов риска развития послеоперационного делирия и оценки возможности его прогнозирования у пациентов пожилого возраста ретроспективно исследованы истории болезней 243 пациентов и проспективно обследовано 50 пациентов подвергшихся плановым лобэктомиям по поводу рака лёгкого.

2.4. Антибактериальная профилактика

Антибактериальная профилактика лобэктомий проводилась внутривенным введением цефалоспорина II-го поколения за 40–60 мин до начала операции, у

пациентов с трансплантацией лёгких использовался цефоперазон/сульбактам – 2 г.

2.5. Сосудистый доступ

В предоперационной в соответствии с правилами асептики и антисептики катетеризировали внутреннюю ярёмную вену на стороне операции катетером Certofix Duo 720 (B/Braun, Германия). Катетеризация лучевой артерии производилась на противоположной стороне операции после проведения пробы Аллена и её отрицательном значении катетером BD Arterial Cannula.

2.6. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств

В предоперационной с соблюдением правил септики и антисептики катетеризировали эпидуральное пространство: после инфильтрации 0,5 % раствором новокаина в месте предполагаемой пункции на уровне Th5-Th6 иглой Туохи 18G пунктировали эпидуральное пространство с идентификацией правильности расположения иглы тестом «утраты сопротивления». Далее катетер заводили в эпидуральное пространство на 3–4 см и присоединяли антибактериальной фильтр. Эпидуральную катетеризацию производили с использованием наборов для эпидуральной анестезии Minipack (Portex, Великобритания). Вследствие противопоказаний или технических трудностей 27 (10,9 %) пациентам данная процедура не проводилась.

После укладки пациента на операционный стол в эпидуральный катетер вводили 3,0 мл 0,25 % раствора лидокаина (тест – доза), затем начинали инфузию 0,2 % раствором ропивакaina со скоростью 4–8 мл/ч.

После преоксигенации (до достижения концентрации кислорода на выдохе >80 %) индукция анестезии – пропофол 2 мг/кг, фентанил 2 мкг/кг и 1,0 мг/кг рокурония бромида. Интубация трахеи и главного бронха производилась двухпросветной трубкой Роберт-Шоу (Portex, Великобритания) с аускультативным подтверждением местоположения дистальных просветов. Однолёгочная ИВЛ осуществлялась в протективном режиме по давлению

наркозно-дыхательным аппаратом Drager Perseus A500 с ПДКВ – 5 см. вод. ст. (давление вдоха подбирали по достижению дыхательного объема 4–6 мл/кг должной массы тела). Аnestезию поддерживали севофлураном: MAC 0,5–0,7 в режиме «minimal flow». Операцию выполняли в положении пациента лежа на боку. Возникновение эпизодов гипоксемии (снижение SpO₂<90%) купировалось путем оптимизации вентиляции и/или положения двухпросветной трубки.

На этапах кожного разреза, торакотомии и удаления препарата внутривенно вводили 1,0 мкг/кг фентанила. Миорелаксацию осуществляли непрерывной инфузией рокурония бромида со скоростью 0,3 мг/кг/ч.

У пациентов без эпидуральной блокады на этапе выделения и манипуляций на корне лёгкого дополнительно внутривенно вводили 100 мкг фентанила, при этом MAC севофлурана 0,8–1,0. Интраоперационная инфузия осуществлялась раствором Рингера со скоростью 5 мл/кг/ч. При возникновении эпизода гипотензии внутривенно через перфузор использовался норадреналин в дозировке от 0,1 до 0,4 мкг/кг/мин до достижения среднего давления больше 65 мм.рт.ст.

2.7. Респираторная поддержка в послеоперационном периоде

В послеоперационном периоде ИВЛ осуществлялась аппаратом Draeger Evita 4 в соответствии с концепцией протективной вентиляции лёгких.

Экстубация трахеи проводилась по протоколу Британского Общества по проблемам трудных дыхательных путей (Difficult Airway Society) [Popat M., Mitchell V., Dravid R. et al., 2012].

2.8. Оценка показателей газообмена и электролитов

Определение показателей кислотно-основного состояния (pH, HCO₃, BE, лактат), газового состава артериальной и венозной крови (PaCO₂, PaO₂, PvCO₂, SvO₂) и электролитов (K⁺, Na⁺, Ca²⁺) производили с использованием газоанализатора RADIOMETR ABL800 FLEX (Дания).

2.9. Оценка показателей сердечно-сосудистой системы

Мониторинг неинвазивного артериального давления и частоты сердечных сокращений производили с помощью монитора Dash 4000 с автоматическим измерением каждые 3 мин.

Инвазивное артериальное давление измеряли с помощью одноразового трандьюссера Combitrans (B. Braun, Германия). Заполненная 0,9 % раствором натрия хлорида линия подключалась к артерциальному катетеру, а выход от тензодатчика подсоединялся через адаптер к монитору Dash 4000, отображающему числовое значение и кривую артериального давления, а также частоту пульса. На этом же принципе основано и измерение центрального венозного давления, за исключением того, что заполненная линия подключалась к порту центрального венозного катетера.

Электрокардиографию оценивали во II-м и V-м отведениях.

2.10. Методы исследования крови

Перед операцией и через сутки после оперативного вмешательства производилось исследование общего анализа крови при помощи аппарата Sysmex XS-500i (Бельгия) (гематологический 5-diff анализатор), общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, амилазы аппаратом Sapphire 800 (Ирландия).

2.11. Дополнительные инструментальные методы исследования

Фибробронхоскопию (ФБС) выполняли бронхоскопом BF-IT-60 компании «Олимпос» (Япония).

Рентгенографию органов грудной клетки производили в прямой проекции через сутки после операции при помощи мобильного рентгенографического аппарата GE AMX-4 PLUS (Великобритания).

Компьютерную томографию выполняли на дооперационном этапе и по требованию в послеоперационном периоде аппаратом Siemens Somation Definition AS 128 (Германия) с толщиной реконструктивного среза 2–5 мм.

2.12. Оценка послеоперационного болевого синдрома

Интенсивность болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляла из себя горизонтальную линию длиной 10 см. При этом левая точка отрезка принимается равной 0, а правая – 10. Пациентов просили оценить боль, объясняя, что 0 – это отсутствие боли, а показатель 10 соответствует максимально интенсивной нестерпимой боли, после чего больной показывал на отрезке точку, определяющую, по его мнению, интенсивность болевого синдрома. Врач с помощью линейки производил измерение от 0 до точки, указанной пациентом, полученный показатель в сантиметрах трактовался как уровень боли по ВАШ. Измерения проводили каждые 1–4 часа.

Интенсивность болевого синдрома на уровне 5 баллов по ВАШ и более служила показанием для использования опиоидных анальгетиков, при этом в интервале от 5 баллов по ВАШ до 7 баллов по ВАШ препаратом выбора был трамадол 5 % – 2,0, при показателе 7 баллов по ВАШ и более использовался тримеперидин. В конце суток оценивалась общая потребность пациента в использовании опиодов.

2.13. Оценка послеоперационного делирия

В послеоперационном периоде на утро 1-х, 2-х, и 3-х послеоперационных суток, а также в случае возникновения необычного для пациента поведения производилась обязательная оценка по шкале CAM-ICU (приложение Б).

Для классификации делирия по психоактивным типам использовалась шкала RASS (Приложение В): если показатель на всём протяжении больше нуля, то диагностировался гиперактивный делирий, если показатель ноль и менее, то диагностировался гипоактивный делирий, а если наблюдались суточные колебания по RASS, то это смешанный психоактивный тип.

2.14. Статистическая обработка

Анализ клинических данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК: Microsoft Excel 13, IBM SPSS Statistic 26 и SAS 9.4. Использовались следующие методы статистического анализа: кластерный анализ по качественным и количественным признакам; таблицы сопряжённости с использованием критерия χ^2 и значения V-Крамера; проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью методов Колмагорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга; сравнение в группах наблюдений всех основных параметров распределения количественных признаков с использованием критериев Ван дер Вардена; корреляционный анализ с коэффициентами Пирсона и Спирмена; каноническая корреляция, логистическая регрессия. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

ГЛАВА 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО

С целью выявления предрасполагающих факторов развития послеоперационного делирия были проанализированы 243 медицинские карты пациентов, подвергшихся плановым лобэктомиям по поводу основной онкоторакальной патологии.

3.1. Частота развития послеоперационного делирия

Послеоперационный делирий был выявлен у 34 (14 %) пациентов.

Наиболее часто встречаемым типом оказался гипоактивный, который был установлен у 19 (55,9%) пациентов, гиперактивный – у 7 (20,6%) пациентов и смешанный – у 8 (23,5%) пациентов. На рисунке 1 представлена диаграмма по срокам выявления делирия и психоактивным типам. Делирий в первые сутки был диагностирован всего у трёх (8,8%) пациентов, при этом у всех в гипоактивной форме. На вторые сутки развитие делирия зафиксировано у 16 (47,1%) пациентов из общего количества выявленных случаев, а на третий день – был выявлен у 15 (44,1%) пациентов.

Гиперактивная форма, которая, как правило, выявляется в отделениях интенсивной терапии без специального тестирования, была зарегистрирована только у 7-ми (20,6%) послеоперационных пациентов.

Полученная нами статистика заболеваемости делирием сопоставима с результатами других исследований [Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018; Aldecoa, C., Bettelli, G. et al., 2017; Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014].

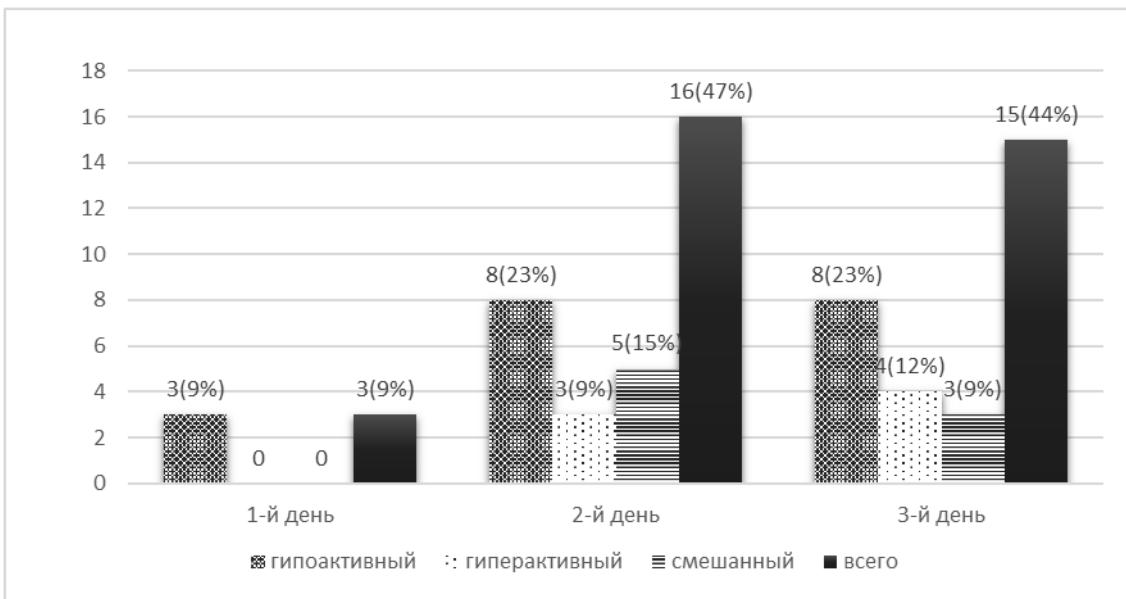


Рисунок 1 – Частота возникновения отдельных типов делирия после лобэктомий.

Среди психоактивных типов, согласно публикуемым литературным данным чаще других встречается гипоактивный делирий – до 70%, в то время как распространенность гиперактивного составляет не более 4% [Гельфанд Б.Р., Краснов В.Н., 2014; Корякин В.А., 2013]. Наибольшее значение у пожилых пациентов имеет гипоактивный делирий, так как его выявление, зачастую, запаздывает и соответственно не происходит и своевременного лечения [Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V. et al., 2011]. В этой группе пациентов установлено что, чем позже начата соответствующая терапия, тем хуже прогноз как краткосрочный, так и долгосрочный [Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al., 2013].

Таким образом, частота развития послеоперационного делирия у исследуемых пациентов составляла 14 %. Возникновение послеоперационного делирия отмечалось на 1-3 сутки послеоперационного периода. Наиболее часто, в 56 %, диагностирован послеоперационный делирий гипоактивного типа, тогда как смешанный тип был выявлен у 23,5 % пациентов, гиперактивный – у 20,6 % больных.

3.2. Кластерный анализ предполагаемых факторов риска развития послеоперационного делирия

На первом этапе статистической обработки нами проведён кластерный анализ всех исследуемых качественных, количественных и лабораторных показателей. Была построена диаграмма по алгоритму Варда с использованием метрики Сити-блок, с помощью которой все исследуемые пациенты были разделены на шесть групп с учётом распределения изучаемых признаков. С помощью представленных дендрограммы и кривой межклластерного расстояния (рисунок 2) по анализируемым количественным показателям при «linkage distance» = $27,44$, таким как время операции и однолёгочной вентиляции, объём и скорость интраоперационной инфузии, кровопотеря, диурез, время экстубации, уровень глюкозы во время операции, скорость послеоперационной инфузии, водный баланс в первые 24 часа и послеоперационные лабораторные показатели (гемоглобин, гематокрит, мочевина, креатинин, лактат, paO_2 , paCO_2 , ScvO_2 , SaO_2 , K^+ , Na^+), выделено четыре группы кластеров: кластер 1-2 ($n_1=210$; $n_2=33$), кластер 1-3 ($n_1=31$; $n_2=2$ $n_3=210$), кластер 1-4 ($n_1=31$; $n_2=2$; $n_3=73$; $n_4=137$) и кластер 1-5 ($n_1=51$; $n_2=31$; $n_3=2$; $n_4=86$; $n_5=73$).

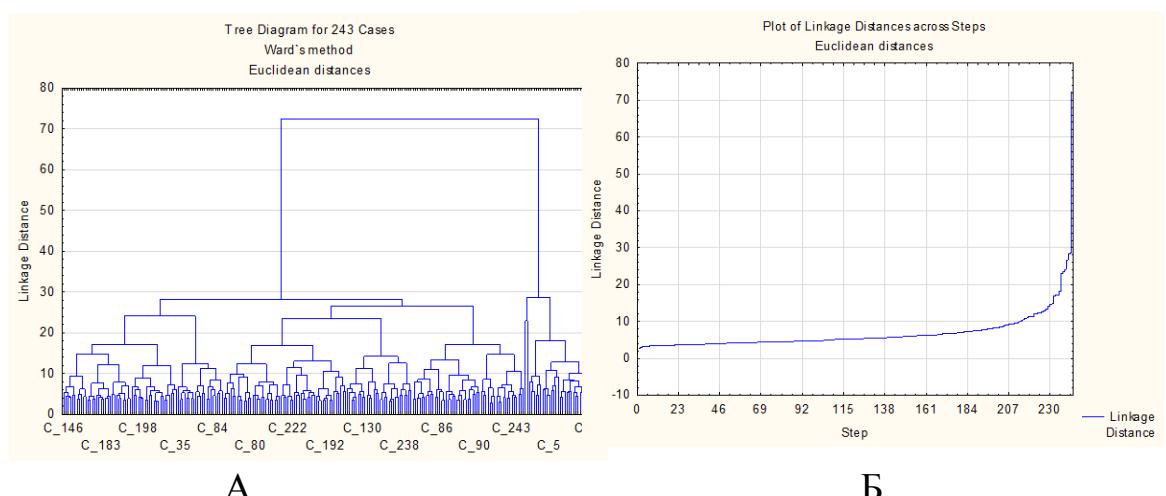


Рисунок 2 – Дендрограмма кластерного анализа по количественным показателям (А) и кривая изменения межклластерного расстояния (Б) на каждом шаге кластеризации.

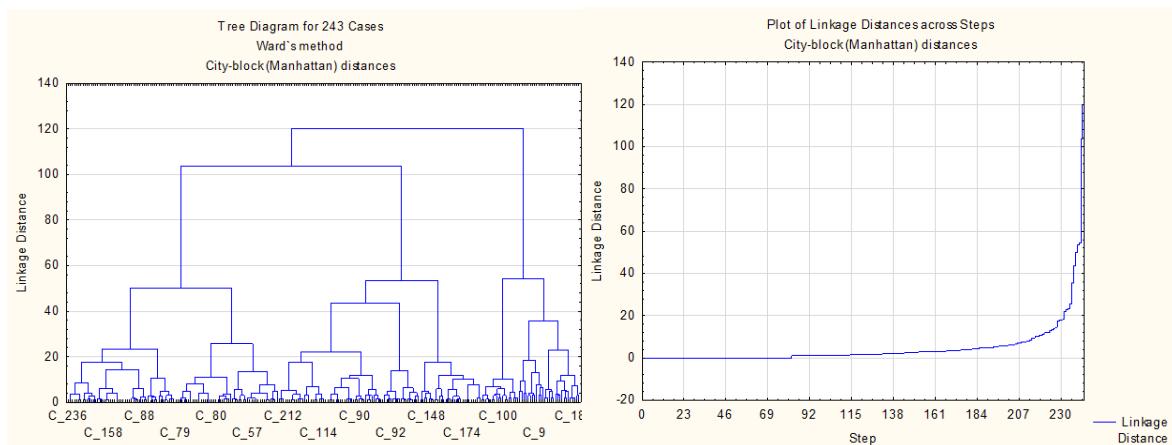
Наибольшей прогностической способностью к выявлению делирия обладали кластер 1 из группы 1-3 (n=31), кластер 1 из группы 1-4 (n=31) и кластер 2 из группы 1-5 (n=31), отнесение к которым со 100 % вероятностью свидетельствует о наличии когнитивной дисфункции (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение наличия и отсутствия делирия по кластерам

Кластеры		Делирий есть (n=34)	Делирия нет (n=209)
1-2 по качественным показателям	1	29	18
	2	5	191
1-3 по качественным показателям	1	2	98
	2	3	93
	3	29	18
1-2 по количественным показателям	1	2	208
	2	32	1
1-3 по количественным показателям	1	31	0
	2	1	1
	3	2	208
1-4 по количественным показателям	1	31	0
	2	1	1
	3	1	72
	4	1	136
1-5 по количественным показателям	1	1	50
	2	31	0
	3	1	1
	4	0	86
	5	1	72

Высокую чувствительность – 94 % – имел и 2-ой кластер из группы 1-2 (n=33). Специфичность кластерного анализа по количественным показателям – 99,5 % в каждой из групп.

На представленных дендрограмме (рисунок 3а) и кривой изменения межкластерного расстояния (рисунок 3б) по анализируемым качественным показателям при показателе «linkage distance» 78,29, таким как физический статус по ASA, курение, наличие в анамнезе ХОБЛ, ОНМК, ХСН, СД, алкоголизма, наличие эпидуральной блокады, интраоперационных гипотонии и/или гипоксемии, гемотрансфузии, уровень интенсивности боли и использование опиоидов в послеоперационном обезболивании, применение вазопрессоров после операции, выявлено две группы кластеров: 1-2 ($n_1=47$; $n_2=196$) и 1-3 ($n_1=100$; $n_2=96$; $n_3=47$). В кластере 1 группы 1-2 ($n=47$) и в кластере 3 группы 1-3 ($n=47$) выявлено по 29 случаев послеоперационного делирия и по 18 наблюдений без когнитивной дисфункции (таблица 4). То есть эти две группы кластеров имели чувствительность 62 % и специфичность 91 % в прогнозировании делирия.



А

Б

Рисунок 3 – Дендрограмма кластерного анализа (А) по качественным показателям и кривая изменения межкластерного расстояния (Б) на каждом шаге кластеризации.

Полученные нами результаты позволили выявить значительную степень взаимосвязи между каждым кластером и делирием с коэффициентом V-Крамера 0,67 и 0,67 для 1-го и 2-го качественных кластеров соответственно и коэффициентом 0,95 для всех количественных кластеров (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты анализа сопряжённости делирия с кластерами

Качественный показатель	Критерий χ^2	p-критерий	Значение V-критерия Крамера
Кластер 1-2 качественные	110,220	<0,001	-0,673
Кластер 1-3 качественные	110,271	<0,001	0,673
Кластер 1-2 количественные	218,481	<0,001	0,948
Кластер 1-3 количественные	222,283	<0,001	0,956
Кластер 1-4 количественные	222,400	<0,001	0,956
Кластер 1-5 количественные	222,502	<0,001	0,956

Кроме того, результаты кластерного анализа могут свидетельствовать не только о прогностической способности этого метода статистической обработки, но и о чувствительности и специфичности самого метода CAM-ICU по выявлению делирия [Ким Д.О., Мыюллер Ч.У., Клекка У.Р., Енюков И.С., 1989]. Так, по данным В. А. Корячкина (2013), этот метод имеет чувствительность от 93 до 100 % и специфичность от 98 до 100 %. При этом есть работы, в которых чувствительность метода CAM-ICU составляет всего 28 % при специфичности 90 % [Neufeld K.J., Leoutsakos J.S., Sieber F.E. et al., 2013]. Однако, несмотря на

все недостатки данного метода, Европейским обществом анестезиологов для рутинного использования рекомендуется к использованию именно шкала CAM-ICU [Лихванцев В. В, Улиткина О. Н., Резепов Н. А., 2017; Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F. et al., 2017].

Таким образом, для количественных показателей в выявлении послеоперационного делирия кластерный анализ обладал чувствительностью до 100 % и специфичностью до 99,5 %. Для качественных показателей чувствительность всего 62 %, а специфичность 91 %. Совместное применение указанных показателей способно ещё больше увеличить прогностическую способность метода. При этом необходимость анализировать большое число как количественных, так и качественных показателей не позволяет использовать кластерный анализ в широкой клинической практике.

3.3. Сравнительный анализ качественных показателей, выявленных в периоперационном периоде

На втором этапе статистической обработки был проведен сравнительный анализ качественных показателей, выявленных на пред-, интра- и послеоперационных этапах ведения пациентов, а также результаты сопоставления кластеров. В таблице 6 представлены результаты сравнительного анализа двух групп пациентов с делирием ($n = 34$ пациента) и без делирия ($n = 209$ пациентов) по исходному соматическому статусу.

3.3.1. Сопутствующая соматическая патология и послеоперационный делирий

На основании данных таблицы 6 можно сделать вывод, что соматический статус пациентов с послеоперационным делирием отягощен большим количеством сопутствующих патологий.

К статистически значимым факторам относится наличие в анамнезе цереброваскулярных поражений с 0,405 (по V-критерию Крамера), ХСН с 0,242 (по V-критерию Крамера), алкоголизма с 0,154 (по V-критерию Крамера), а также физический статус по ASA с 0,152 (по V-критерию Крамера). Указанные

данные свидетельствуют о важности предоперационного состояния пациентов для возникновения когнитивной дисфункции.

Таблица 6 – Результаты анализа сопряжённости делирия с не модифицируемыми качественными показателями

Качественный показатель	Критерий χ^2	p-критерий	Значение V-критерия Крамера
Физический статус по ASA	5,621	0,017	0,152
Курение	0,003	0,955	0,003
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	0,925	0,336	0,061
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	39,931	<0,001	0,405
Хроническая сердечная недостаточность	14,317	0,002	0,242
Сахарный диабет*	3,872	0,049	0,126
Алкоголизм	5,825	0,015	0,154

*не пройден тест Монте-Карло.

Согласно данным Европейского общества анестезиологов, более 50 % пациентов 65 лет и старше с развивающимся делирием имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание, а 30 % – два и более [Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al., 2017]. Наибольшее значение придаётся именно физическому статусу по ASA и кардиоваскулярным заболеваниям [Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G., 2018].

Вышеприведенные данные подтверждаются полученными нами результатами. Так, пациенты с ASA III кл. достоверно ($p=0,017$) чаще страдали послеоперационным делирием, чем с ASA II кл., а наличие хронической сердечной недостаточности в анамнезе и её тяжесть являлись независимыми факторами риска развития делирия. Немаловажное значение придаётся и

наличию цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, которые значимо увеличивают риски у пациентов 65 лет и старше [Noimark D., 2009]. Так, пациенты с перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения, согласно полученным данным, значительно чаще ($p<0,001$) страдали в послеоперационном периоде от делирия.

Также необходимо отдельно отметить пациентов с исходными изменениями белого вещества в мозжечке, гиппокампе и таламусе, которые диагностируют на предоперационном этапе с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как повреждение этих структур само по себе может приводить к изменению личности [Cavallari M., Dai W., Guttmann C.R. et al., 2016].

Таким образом, физический статус по ASA III, наличие в анамнезе ОНМК и ХСН II и III значительно повышают вероятность развития послеоперационного делирия.

3.3.2. Хронический алкоголизм и послеоперационный делирий

Согласно полученным данным, в исследуемых группах алкоголизм является значимым фактором риска с V-критерием Крамера 0,154 и уровнем достоверности $p=0,015$ (таблица 6).

Дооперационное злоупотребление алкоголем нередко наблюдается у пожилых пациентов [Gagné, S., McIsaac D.I., 2018]. При этом во многих исследованиях подтверждается, что алкоголизм у пациентов старшей возрастной группы является одним из наиболее частых факторов риска развития делирия [Aldecoa C., Bettelli, G., Bilotta, F. et al., 2017].

Таким образом, наличие алкоголизма в анамнезе является одним из важнейших факторов риска развития делирия у пациентов пожилого возраста после торакальных операций.

3.3.3. Интраоперационная артериальная гипотония и послеоперационный делирий

К интраоперационным факторам риска развития делирия с высокой долей вероятности следует отнести артериальную гипотонию и гипоксемию. У 44 % пациентов с делирием было зарегистрировано интраоперационное снижение

артериального давления, потребовавшее применения вазопрессорной поддержки норадреналином ($0,1\text{--}0,4$ мкг/кг*мин), что совпало с действиями хирурга на структурах корня лёгкого и давлением на органы средостения.

По результатам нашего исследования, артериальная гипотония относится к наиболее значимым факторам риска с $p <0,001$ и V критерием Крамера – 0,301 (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты анализа сопряжённости делирия с гемодинамическими нарушениями

Качественный показатель	Критерий χ^2	p-критерий	Значение V- критерия Крамера
Гипотония интраоперационная	21,988	<0,001	0,301
Вазопрессоры после операции	1,267	0,260	0,072
Гемотрансфузии после операции	0,075	0,784	0,017

В соответствии с современными данными считается, что большее значение в развитии нейрокогнитивных нарушений имеет длительность перенесённой артериальной гипотонии. Так, для развития делирия снижение артериального давления должно быть не менее, чем на 70 % от исходного, и продолжительностью более 30 мин [Wang Y., Yu H., Qiao H. et al., 2019]. Однако имеются публикации, в которых большее значение придаётся колебаниям артериального давления [Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T. et al., 2015]. Примечательно, что в некоторых работах и вовсе отвергается роль артериальной гипотонии в развитии делирия [Langer T., Santini A., Zadek F. et al., 2019; Wesselink E.M., Kappen T.H., van Klei W.A. et al., 2015].

Таким образом, такое осложнение, как интраоперационная артериальная гипотония, является одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития послеоперационного делирия.

3.3.4. Гемотрансфузии и послеоперационный делирий

По результатам нашего исследования, межгрупповых различий в отношении гемотрансфузии во время операции зафиксировано не было (таблица 7).

Вместе с тем, по данным литературы, взаимосвязь интраоперационной гемотрансфузии и послеоперационного делирия носит весьма неоднозначный характер. Имеются данные, свидетельствующие о том, что интраоперационное переливание крови может служить значимым фактором риска послеоперационного делирия [Chou M.Y., Wang Y.C., Peng L.N. et al., 2019]. Однако есть сведения и о том, что гемотрансфузия снижает риски развития когнитивной дисфункции, а само переливание крови может даже использоваться в качестве одного из компонентов терапии для профилактики делирия при снижении уровня гемоглобина ниже 9,7 г/дл [van der Zanden V., Beishuizen S.J., Scholtens R.M. et al., 2016]. При этом есть данные и о том, что переливание крови никак не влияет на развитие когнитивной дисфункции [Zhu C., Yin J., Wang B. et al., 2019], так же, как и анемия, однако низкий уровень гемоглобина может способствовать возникновению осложнений со стороны сердца, а либеральный подход к коррекции уровня гемоглобина повышает риск цереброваскулярных осложнений.

Таким образом, интраоперационная гемотрансфузия не оказывала значимого влияния на развитие послеоперационного делирия.

3.3.5. Интраоперационная гипоксемия и послеоперационный делирий

В интраоперационном периоде эпизоды гипоксемии (снижение SpO₂<90%) длительностью не более 2 мин по данным пульсоксиметрии были купированы изменением параметров легочной вентиляции и положения двухпросветной трубки. По нашим данным, гипоксемия статистически чаще встречалась во время операции у пациентов с послеоперационным делирием с p=0,008 и V-критерием Крамера – 0,168 (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты анализа сопряжённости делирия с интраоперационной гипоксемией

Качественный показатель	Критерий χ^2	р-критерий	Значение V- критерия Крамера
Гипоксемия интраоперационная	6,892	0,008	0,168

Одним из наиболее частых осложнений во время торакальных операций с выключенным легким является гипоксемия, которая характеризуется снижением $spO_2 < 90\%$ или $paO_2 < 60$ мм. рт. ст. и встречается в 5–10 % случаев [Karzai W., Schwarzkopf K., 2009]. При этом даже кратковременный эпизод гипоксемии может явиться предиктором развития делирия в послеоперационном периоде [Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014]. Так, в проспективном обсервационном исследовании у пациентов старше 65 лет с переломом шейки бедренной кости, подвергшихся оперативному лечению, интраоперационная гипоксемия была независимым фактором риска развития делирия с Odds Ratio 2,86 [Tahir M., Malik S.S., Ahmed U. et al., 2018]. Есть и другие работы в иных областях хирургии, подтверждающие большое значение гипоксемии в развитии когнитивной дисфункции [Shen Y., Shen H.L., Zhang W. et al., 2013; Li H., Li C.D., Yi X.D. et al., 2012].

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать о необходимости предотвращения гипоксемии, так как даже кратковременные эпизоды десатурации, которые нередко встречаются в торакальной анестезиологии, способны спровоцировать развитие послеоперационного делирия.

3.3.6. Болевой синдром и послеоперационный делирий

По нашим данным болевой синдром явился самым сильным предиктором делирия с значением 0,585 по V критерию Крамера (таблица 9). Статистически значимых преимуществ использования эпидуральной блокады у обследованных пациентов обнаружено не было, $p=0,157$ по критерию Пирсона.

Использование эпидуральной блокады в периоперационном обезболивании, по данным некоторых авторов, может значительно снизить риск развития

делирия [Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д. и др., 2015, Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M. et al, 2013]. Так, в работе В. И. Страшнова и О. Н. Забродина (2018) выявлено негативное воздействие на когнитивную функцию общей анестезии, особенно при неадекватности её проведения. При этом предлагается «способ сочетанной комбинированной спинальной и эпидуральной анестезии» (патент на изобретение № 2317815), в том числе и у торакальных пациентов, с целью нивелирования негативных эффектов как самой операции, так и наркоза.

Таблица 9 – Результаты анализа сопряжённости делирия с болевым синдромом

Качественный показатель	Критерий χ^2	p-критерий	Значение V- критерия Крамера
Боль по 10-балльной ВАШ	83,271	<0,001	0,585
Эпидуральная блокада	1,997	0,157	0,091
Использование опиоидов	5,685	0,017	0,153

Большое значение в развитии делирия у торакальных пациентов после операции играет болевой синдром [Ozyurtkan M.O, Yildizeli B., Kuscu K. et al., 2010; Leung J.M., Sands L.P., Lim E. et al., 2013; Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F. et al., 2017]. Поэтому очень важно свести к минимуму выраженность боли у пациентов старшей возрастной группы, причём оптимизировать аналгезию предпочтительно за счёт неопиоидных препаратов [Inouye S.K., Robinson T., Blaum C. et al., 2015]. Последний тезис подтверждается результатами исследования: пациенты, у которых использовались опиоиды в схеме periоперационного обезболивания, статистически чаще страдали делирием. Однако на этот счёт есть и другое мнение: опиоиды являются нейтральными или даже могут способствовать лучшей защите мозга от негативных воздействий операционного стресса при правильном и адекватном их применении в

комплексном обезболивании [Card E., Pandharipande P., Tomes C. et al., 2015; Agarwal V., O'Neill P.J., Cotton B.A. et al., 2010].

Таким образом, болевой синдром в послеоперационном периоде и использование опиоидов для его купирования являются одними из важнейших факторов риска развития делирия.

3.3.7. Сравнительный анализ сопряжённости послеоперационного делирия с характеристиками анестезиологического обеспечения при резекции лёгких

В таблице 10 представлен сравнительный анализ всех исследуемых количественных показателей в виде среднего значения в каждой из двух групп. Статистически значимые межгрупповые различия у пациентов с делирием и без делирия зафиксированы в длительности как самого оперативного вмешательства, так и времени однолёгочной вентиляции, которые у пациентов с делирием более продолжительны.

На рисунке 4А представлена диаграмма размаха времени операции, на которой видно, что первая квартиль в группе пациентов с делирием имеет значение больше третьей квартили пациентов без делирия, а на рисунке 4Б график пропорций показывает, что обе линии идут практически параллельно, что является графическим подтверждением межгрупповых статистически значимых различий по времени оперативного вмешательства.

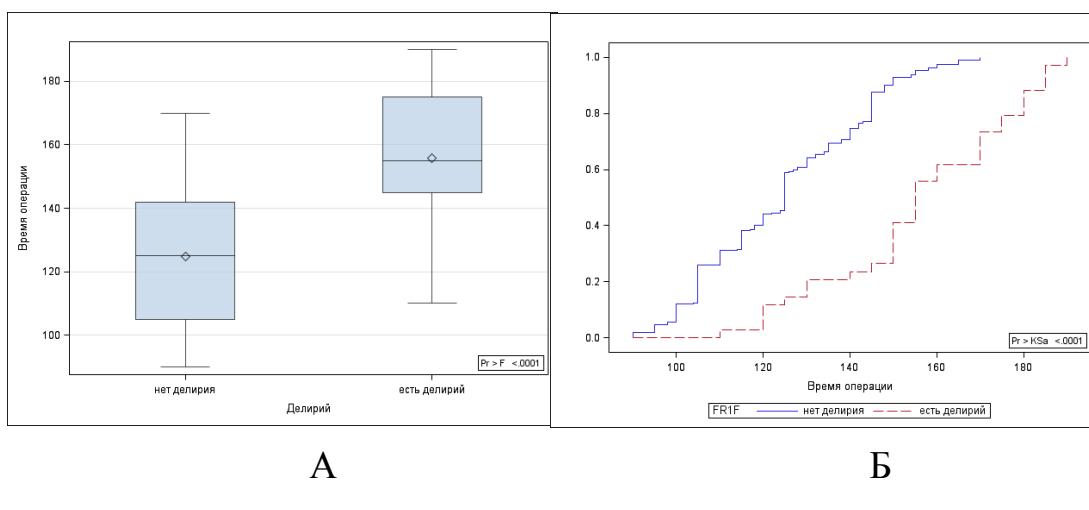


Рисунок 4 – Диаграмма размаха (А) и график пропорций (Б) времени операций.

Таблица 10 – Результаты анализа сопряжённости делирия с количественными показателями

Показатель	Делирий, Ме		р-критерий Ван дер Вардена
	есть	Нет	
Время операции, мин	155	125	<0,001
Время однолёгочной вентиляции, мин	112	90	<0,001
Объём интраоперационной инфузии, мл/кг	9,5	6,2	<0,001
Скорость инфузии мл/кг/ч	3,9	3,5	0,08
Кровопотеря, мл	270	250	0,11
Диурез, мл/кг	0,6	0,5	0,57
Время экстубации, мин	14	15	0,20
Скорость п/о инфузии, мл/кг/ч	0,15	0,10	0,11
Водный баланс в первые 24 часа, мл/кг	0,7	2,6	<0,001

Полученные данные можно сопоставить с рядом исследований [Ravi B., Pincus D., Choi S. et al., 2019; Shi C., Fuchita M., Khan S.H. et al., 2019; Yang C., Gao R., Yuan W., 2015], показывающих, что более длительные оперативные вмешательства могут повышать риск развития делирия у пожилых пациентов. Длительность однолёгочной вентиляции может влиять на продолжительность выброса провоспалительных цитокинов и соответственно являться независимым фактором риска делирия [Cibelli M., Fidalgo A.R., Terrando N. et al., 2010; Verhage R.J., Boone J., Rijkers G.T. et al., 2014; Tomasi R., Dossow-Hanfstingl V., 2014]. Согласно этим исследованиям, в не вентилируемом лёгком даже при отсутствии манипуляций на нём при бронхоальвеолярном смыте концентрация провоспалительных цитокинов значительно выше, чем в вентилируемом контралатеральном лёгком.

Также большое значение играют объём интраоперационной инфузии и водный баланс в первые 24 часа, которые выше у пациентов с делирием. Графическое отображение межгрупповых различий по объему введённой

внутривенно жидкости представлено на рисунке 5, где видно, что минимальный объём интраоперационной инфузии у пациентов с делирием находился на отметке 8 мл/кг и был выше третьего квартиля у пациентов без делирия.

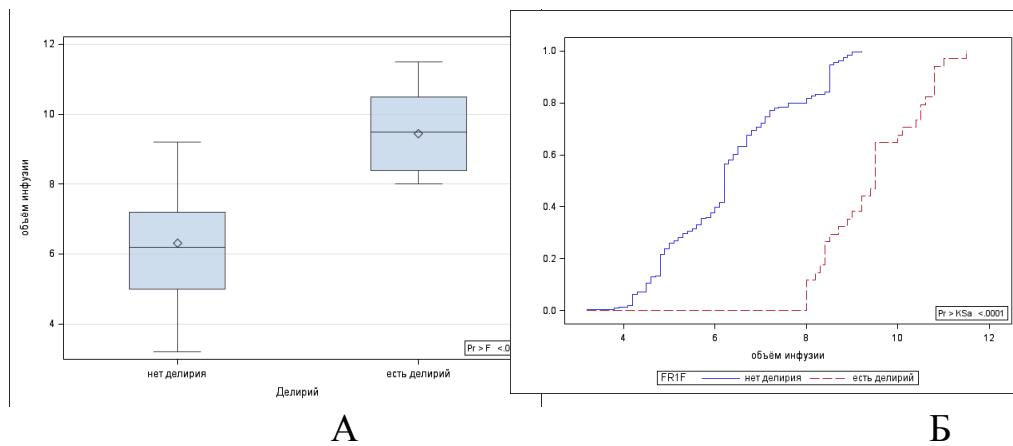


Рисунок 5 – Диаграмма размаха (А) и график пропорций (Б) объёма интраоперационной инфузии.

График пропорциональности значений также визуализирует большую статистическую разницу между группами. Это может быть обусловлено как большей длительностью оперативного вмешательства, так и большей частотой встречаемости гипотонии в группе делирия, так как сама скорость инфузционной терапии не имеет статистически значимых различий ($p=0,08$ по критерию Ван дер Вардена). Результаты данного утверждения подтверждаются и данными других исследований [Echigoya, Y., Kato, H., 2007].

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 11. Значимые различия между группами зафиксированы по уровням мочевины, креатинина, гемоглобина, $ScvO_2$ и paO_2 .

Показатели мочевины и креатинина у исследуемых пациентов, хотя и находились в пределах нормальных значений, всё же были выше у пациентов с делирием с $p<0,05$ по критерию Ван дер Вардена (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты анализа сопряжённости делирия с лабораторными показателями

Показатель	Делирий, Ме		р-критерий Ван дер Вардена
	есть	нет	
Гемоглобин, г/л	114	123	0,003
Гематокрит, %	27	27	0,979
Мочевина, ммоль/л	7,1	6,5	0,034
Креатинин, мкмоль/л	70	64	0,024
Лактат, ммоль/л	1,2	1,2	0,827
paO ₂ , мм рт. ст.	91	94	<0,001
paCO ₂ , мм рт. ст.	48	49	0,369
ScvO ₂ , мм рт. ст.	69	71	0,001
SaO ₂ , %	96	95	0,083
K ⁺ , ммоль/л	3,7	3,6	0,721
Na ⁺ , ммоль/л	139	139	0,327

Информация о высокой степени взаимосвязи уровня остаточного азота с развитием послеоперационного делирия нередко встречается в одноцентровых работах [Theologou S., Giakoumidakis K., Charitos C., 2018; Foroughan M., Delbari A., Said S.E. et al., 2016], однако крупные исследования связь между уровнями мочевины и креатинина и развитием делирия не подтверждают [Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F. et al., 2017; Devlin J.W., Skrobik Y., Gélinas C. et. al., 2018].

Различия по уровням гемоглобина, ScvO₂ и paO₂ могут свидетельствовать о сниженной кислородтранспортной функции крови у пациентов с делирием. На рисунке 6 представлены диаграммы размаха по межгрупповым различиям гемоглобина и сатурации крови в центральной вене. Отмечена большая дисперсия значений у пациентов с делирием в пределах quartилей по сравнению с пациентами без нейрокогнитивной дисфункции. Так, значение третьей

квартили у пациентов с делирием достигает значения второй квартили без делирия (рисунок 6а).

Установлена связь наличия анемии и развития делирия (p -критерий Ван дер Вардена=0,003) у обследованных пациентов. Это подтверждает тот факт, что важен не столько объем кровопотери, сколько ее последствия относительно снижения уровня гемоглобина у конкретного больного и роли возникающего дефицита кислородотранспортной функции крови в реализации изучаемого феномена.

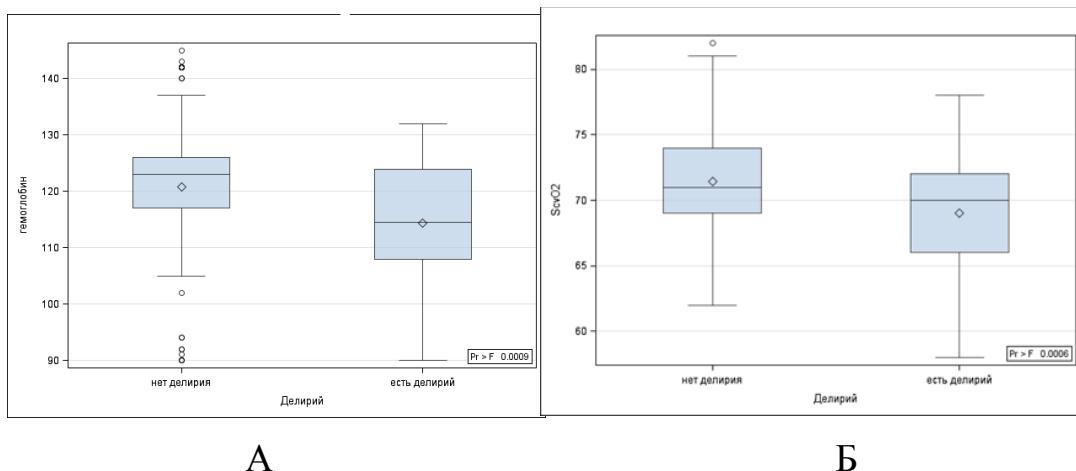


Рисунок 6 – Диаграммы размаха по уровню гемоглобина (А) и ScvO₂ (Б) в группах с делирием и без

Анемия может привести к снижению перфузии жизненно важных органов во время и после операции и соответственно к более низкой доставке. При этом имеются достаточно противоречивые данные на этот счёт. Так, согласно опубликованному исследованию Р. К. Myint et. al. (2018), не было выявлено взаимосвязи между сниженным уровнем гемоглобина и развитием когнитивной дисфункции, однако авторы признают определённые недостатки своего исследованию и призывают относиться к его результатам с осторожностью [Myint P.K., Owen S., McCarthy K., 2018]. Также в 2017 г. проведен систематический обзор, который показал, что анемия и переливания крови не влияют на заболеваемость делирием [van der Zaden V., Beishuizen S.J., Swart L.M., 2017]. Однако в ряду когортных одноцентровых исследований встречаются

данные о важности уровня гемоглобина и трансфузий в развитии когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста [Noimark D., 2009; Janssen T.L., Steyerberg E.W., Faes M.C. et. al., 2019; Clemmesen C.G., Palm H., Foss N.B., 2019; Менщикова О.А., 2016].

Вопрос о важности анемии остаётся весьма спорным. Напрашивается вывод, что снижение уровня гемоглобина крови у пожилых пациентов в послеоперационном периоде может являться одним из инициирующих факторов риска. О.А. Меньщиковой (2016) рассматривается послеоперационная анемия с уровнем гемоглобина меньше 98 г/л, правда после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при переломе шейки бедренной кости. В сопоставлении с этими результатами, полученные различия в обследованных группах пациентов по содержанию гемоглобина крови после торакальных операций (медиана в первой группе – 114 г/л, а во второй – 120 г/л), хотя и были достоверны, не могут рассматриваться как критические (таблица 11).

Подобные результаты были получены при исследовании газового состава артериальной крови на утро первых суток после операции. Несмотря на статистически значимые межгрупповые различия по РаO₂, не было выявлено гипоксемии ни у одного из обследованных пациентов.

На рисунке 6 Б представлена диаграмма разброса венозной сатурации у обследованных больных, из которой видно, что три квартили пациентов с делирием перекрывают первую и вторую квартиль без делирия. Результаты исследования могли свидетельствовать о более высокой десатурации венозной крови у пациентов с делирием, связанной с возможно большей потребностью в кислороде.

Снижение кислородтранспортной функции крови за счёт более низких уровней гемоглобина в комплексе с повышенными метаболическими потребностями в послеоперационном периоде, вероятно, могут играть значение в развитии послеоперационного делирия, являясь взаимообусловленными факторами риска его развития у пациентов пожилого возраста.

Таким образом, послеоперационный делирий был диагностирован, в том числе с подтверждением специальными методами, у 14 % пациентов пожилого и старческого возраста при анестезиологическом обеспечении открытых лобэктомий по поводу рака легкого. Определены следующие факторы риска развития делирия в ближайшие 3 суток после выполненных лобэктомий. К независимым факторам анамнеза были отнесены: отягощённый соматический фон с наличием хронической сердечной недостаточности, наличие перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и алкоголизм; а также физический статус по ASA не менее III кл.

Факторами, связанными с самой операцией, оказались: длительность оперативного вмешательства и время проведения однолёгочной искусственной вентиляции. Во время анестезиологического обеспечения операций по резекции легкого необходим контроль за объёмной скоростью инфузий, т.к. если она превышает 8 мл/кг, риск развития делирия у обследованных больных увеличивался. На интраоперационном этапе могут иметь независимое значение возникающие критические инциденты в виде эпизодов гипоксемии и артериальной гипотонии.

В послеоперационном периоде важнейшим модифицируемым фактором риска является болевой синдром, при этом купирование его должно происходить по возможности без использования опиоидных анальгетиков, так как их применение само по себе может инициировать развитие делирия.

Снижение кислородотранспортной функции крови, в особенности связанной с развитием анемии и повышенной потребностью организмом кислорода являются значимыми факторами риска по развитию делирия после выполненных открытых лобэктомий у пациентов пожилого и старческого возраста.

3.4. Корреляционный анализ инициирующих факторов риска развития послеоперационного делирия

На третьем этапе статистической обработки проведён корреляционный анализ статистически значимых инициирующих факторов риска. Выявлена сильная корреляционная связь между длительностью оперативного вмешательства и временем однолёгочной вентиляции: коэффициент корреляции по Спирмену = 0,915 с $p<0,0001$. При этом коэффициент корреляции по Пирсону равен только 0,298 с $p<0,0001$, что свидетельствует о нелинейности данной взаимосвязи. Данная взаимосвязь объясняется тем, что основной этап операции торакотомия, лобэктомия выполняется в условиях однолёгочной вентиляции. Также обращает на себя внимание средняя сила корреляционной взаимосвязи по Спирмену между объёмом интраоперационной инфузии и paO_2 , которая составляет 0,535 с $p=0,0011$ и носит нелинейный характер. Немаловажное значение играет и коэффициент корреляции Пирсона между степенью болевого синдрома по ВАШ и использованием опиоидов, который равен 0,575 с $p=0,0012$, т. е. имеет среднюю силу линейной взаимосвязи.

Таким образом, выявлены сильная прямая корреляционная связь между временем операции и временем однолёгочной вентиляции, средняя прямая – между объёмом интраоперационной инфузии и PaO_2 и средняя прямая между степенью болевого синдрома по ВАШ и использованием опиоидов.

3.5. Прогнозирование развития послеоперационного делирия

На следующем этапе статистической обработки был проведён линейный регрессионный анализ показателей, имевших статистически значимые межгрупповые различия, выявление которых возможно на пред- и интраоперационном этапах ведения. Также на основании того, что время операции и длительность однолёгочной вентиляции имеют высокую корреляционную связь, в регрессионный анализ был включён только один показатель – время операции. Результаты линейного регрессионного анализа приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты регрессионного анализа статистически значимых показателей, выявляемых на пред- и интраоперационном этапах

Переменная	Сокращение	ВЕТА
Физический статус по ASA (II/III)	A	0.1291
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	S	0.1761
Хроническая сердечная недостаточность	H	0.0830
Алкоголизм	F	0.0703
Время операции	T	0.0054
Гипоксемия	O	0.1855
Гипотензия	G	0.0907
Объём инфузии	V	0.0770
Боль по 10-балльной ВАШ	P	0.0472

На основании коэффициентов ВЕТА составлена формула, позволяющая рассчитать прогностический коэффициент для каждого обследуемого пациента.

Прогностический коэффициент =

$$0,1291A+0,1762S+0,083H+0,07F+0,0054T+0,1855O+0,0907G+0,077V+0,047P,$$

где: A – физический статус по ASA (II – 0; III – 1), S – острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (отсутствие – 0; наличие – 1), H – хроническая сердечная недостаточность (отсутствие – 0; IФК – 1; II ФК – 2; III ФК – 3), F – алкоголизм (отсутствие – 0; наличие – 1), T – время операции (мин.), O – гипоксемия (отсутствие – 0; наличие – 1), G – гипотензия (отсутствие – 0; наличие – 1), V – объём инфузии (мл/кг), P – боль (по 10-балльной ВАШ).

Результатом явилось то, что у пациентов с делирием рассчитанный прогностический коэффициент был в интервале от 1,571 до 2,390, а у пациентов без делирия – от 0,978 до 1,890 (рисунок 7).



Рисунок 7 – Шкала результатов вычисленных прогностических коэффициентов.

Как видно из рисунка 7, показатель рассчитанного прогностического коэффициента между значениями 1,571 и 1,890 не является специфичным и может свидетельствовать как о наличии, так и об отсутствии делирия. Однако в случае выбора точки разделения на уровне 1,7 наблюдается всего одно ложноотрицательное наблюдение и три ложноположительных.

На рисунке 8 представлен ROC-анализ для полученного прогностического коэффициента. Полученный результат Empiric ROC Area = 0.956, чувствительность – 91,7 %, специфичность – 99,5 %.

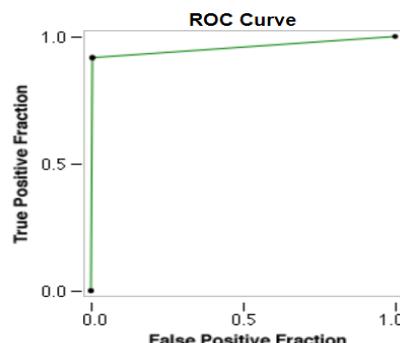


Рисунок 8 – ROC-анализ составленной формулы по прогнозированию делирия. Area = 0.956

Для демонстрации значения полученной формулы приводим два клинических наблюдения.

Пациент А., 66 лет, медицинская карта № 56239. Поступил для оперативного лечения центрального рака лёгкого в нижней доле справа. Из анамнеза известно о перенесённом инсульте в 2015 г. (переменная S – значение 1), осмотр кардиолога на дооперационном этапе выявил ХСН II А (переменная Н

– значение 2). Анестезиолог перед операцией установил физический статус по ASA III (переменная А – значение 1). При тестировании по MAST (Мичиганский тест) проблем с алкоголем не выявлено (переменная F – значение 0). Вид анестезии – комбинированная анестезия с однолёгочной вентиляцией. Длительность торакотомии, нижней лобэктомии справа составила 124 мин (переменная Т – значение 124). В течение оперативного вмешательства не отмечалось эпизодов гипоксемии (переменная О – значение 0) и гипотонии (переменная G – значение 0). Объём интраоперационной инфузии кристаллоидных растворов составил 8,0 мл/кг (переменная V – значение 8,0). Экстубация трахеи – в операционной. Болевой синдром через 60 мин после операции составил 4 балла по ВАШ (переменная Р – значение 4). Произведён расчёт прогностического коэффициента (ПК) развития послеоперационного делирия.

Прогностический коэффициент =

$$0,1291 \times 1 + 0,1762 \times 1 + 0,0830 \times 2 + 0,0700 \times 0 + 0,0054 \times 124 + 0,1855 \times 0 + 0,0907 \times 0 + 0,0770 \times 8,0 + 0,0470 \times 4 = 1,9449.$$

У пациента на вторые сутки послеоперационного периода развился делирий гипоактивного типа, выявленный по шкале CAM-ICU.

Пациент Н., 71 год, медицинская карта № 12782. Поступил для оперативного лечения центрального рака лёгкого в нижней доле справа. Осмотр кардиолога на дооперационном этапе выявил ХСН IIА (переменная Н – значение 2). ОНМК в анамнезе не отмечено (переменная S – значение 0). Анестезиолог перед операцией установил статус по ASA - III (переменная А – значение 1). При тестировании по MAST (Мичиганский тест) проблем с алкоголем не выявлено (переменная F – значение 0). Вид анестезии – комбинированная анестезия с однолёгочной вентиляцией. Длительность выполнения операции торакотомия, нижняя лобэктомия справа составила 125 мин (переменная Т – значение 125). В течение оперативного вмешательства не отмечалось эпизодов гипоксемии (переменная О – значение 0) и гипотонии (переменная G – значение 0). Объём интраоперационной инфузии 7,4 мл/кг (переменная V – значение 7,4).

Экстубация трахеи – в операционной. Болевой синдром через 60 мин после операции составил 2 балла по ВАШ (переменная Р – значение 2). Произведён расчёт прогностического коэффициента развития послеоперационного делирия.

Прогностический коэффициент =

$$0,1291 \times 1 + 0,1762 \times 0 + 0,0830 \times 2 + 0,0700 \times 0 + 0,0054 \times 125 + 0,1855 \times 0 + 0,0907 \times 0 + 0,0770 \times 7,4 + 0,0470 \times 2 = 1,6339.$$

Послеоперационный период протекал гладко, без когнитивной дисфункции. Троекратное ежедневное исследование по CAM-ICU не выявило нарушений.

Таким образом, составлена формула, позволяющая рассчитать прогностический коэффициент вероятности развития послеоперационного делирия для каждого конкретного пациента.

Прогностический коэффициент =

$$0,1291 \times A + 0,1762 \times S + 0,083 \times H + 0,07 \times F + 0,0054 \times T + 0,1855 \times O + 0,0907 \times G + 0,077 \times V + 0,047 \times P,$$

где: А – физический статус пациента по ASA (ASA II – значение 0, ASA III – значение 1); S – ОНМК в анамнезе (имеется – значение 1; отсутствует – значение 0); H – наличие ХСН (нет – значение 0; ХСН I – значение 1; ХСН II – значение 2; ХСН III – значение 3); F – наличие алкоголизма (нет – значение 0; есть – значение 1); Т – длительность операции (значение – минуты); О – эпизоды гипоксемии во время операции (были – значение 1; не было – значение 0); G – эпизоды артериальной гипотонии во время операции (были – значение 1; не было – значение 0); V – объём интраоперационной инфузии (значение – мл/кг); Р – выраженность болевого синдрома по 10-балльной ВАШ через 60 мин после операции (значение – баллы).

При значении <1,7 делирий не разовьётся с вероятностью 99,5 %.

При значении >1,7 делирий разовьётся с вероятностью 91,7 %.

Использование компьютерного моделирования для создания прогностических формул является перспективным направлением в клинической медицине, так как позволяет производить расчёты на основании большого количества предполагаемых факторов риска с высокими чувствительностью и

специфичностью [Lee J.G., Jun S., Cho Y.W. et al., 2017]. Кроме того, указанный метод существенно увеличивает вероятность предсказания развития послеоперационного делирия [Wang Y., Lei L., Ji M. et al., 2020; Oh J., Cho D., Park J. et al., 2018].

* * *

Распространённость делирия у исследуемых пациентов составила 14 % со следующим разделением по психоактивным типам: гипоактивный – 19 (55,9 %) пациентов, гиперактивный – у 7 (20,6 %) пациентов, смешанный – у 8 (23,5 %) пациентов. По времени возникновения было следующее разделение: в первые сутки делирий был выявлен у 3 пациентов (9 %), на вторые – у 16 (47 %), а на трети – у 15 (44 %) исследуемых.

Использование кластерного анализа для количественных показателей в выявлении послеоперационного делирия обладает чувствительностью до 100 % и специфичностью до 99,5 %. Для качественных показателей чувствительность составляет всего 62 %, а специфичность 91 %. Совместное применение всех показателей способно ещё больше увеличить прогностическую способность метода, однако необходимость анализа большого количества исходных данных может значительно ограничивать применение метода в клинической практике.

Выявлены следующие факторы риска развития делирия у пациентов 65 лет и старше при торакальных операциях: анамнез, отягощённый такими заболеваниями, как хронический алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, наличие острых нарушений мозгового кровообращения, а также высокий соматический статус по ASA. На интраоперационном этапе наибольшее значение имеют критические инциденты – эпизоды гипоксемии и артериальной гипотонии, значимо увеличивающие риски послеоперационного делирия. Немаловажное значение придаётся и длительности как самого оперативного вмешательства, так и его составляющей – времени однолёгочной вентиляции, увеличение продолжительности которой может повысить и шансы

на развитие нейрокогнитивных нарушений после операции. Также во время операции необходим контроль и объёма инфузии. Если он превышает 8 мл/кг, риск делирия значительно увеличивается.

В послеоперационном периоде важнейшим модифицируемым фактором риска является болевой синдром, при этом купирование его должно происходить по возможности без использования опиоидных анальгетиков, так как их применение само может инициировать нейрокогнитивные нарушения.

Снижение кислородтранспортной функции крови за счёт более низких гемоглобина и парциального давления кислорода является значимым фактором развития делирия у пациентов пожилого возраста.

Проведённый корреляционный анализ между всеми факторами риска выявил следующее: сильная прямая корреляционная связь между временем однолегочной вентиляции и длительностью оперативного вмешательства, средняя прямая между объёмом интраоперационной инфузии и paO_2 и средняя прямая между степенью болевого синдрома по ВАШ и использованием опиоидов.

Составлена формула, позволяющая рассчитать прогностический коэффициент вероятности развития послеоперационного делирия для каждого конкретного пациента:

ГЛАВА 4

РОЛЬ МАРКЕРОВ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДЕЛИРИЯ

4.1. Взаимосвязь маркеров операционного стресса и послеоперационного делирия

Для оценки связи уровня маркеров операционного стресса (содержания лейкоцитов, альбумина и глюкозы в крови через сутки после операции) и послеоперационного делирия обследовано 243 пациента. В таблице 13 представлены результаты взаимосвязи послеоперационного делирия с указанными маркерами.

Таблица 13 – Результаты анализа сопряжённости делирия с маркерами операционного стресса

Показатель	Делирий, Ме		р-критерий Ван дер Вардена
	есть (n=34)	нет (n=209)	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	16,1	12,3	<0,001
Общий белок, г/л	54,1	55,2	0,011
Альбумин, г/л	25,1	33,3	<0,001
Глюкоза п/о, ммоль/л	11,1	8,7	<0,001

Как видно из таблицы 13, уровень лейкоцитов через сутки после операции у пациентов с послеоперационным делирием статистически значимо ($p<0,001$) выше. При рассмотрении диаграммы размаха обращало на себя внимание, во-первых, то, что третья квартиль пациентов с послеоперационным делирием больше значения первой квартили пациентов без делирия, а во-вторых, больший уровень дисперсии по уровню лейкоцитов в группе с делирием. График сопоставления показывает, что показатели идут практически параллельно с

перемежающимися отличиями в диапазоне содержания лейкоцитов от 1 до 5 (рисунок 9).

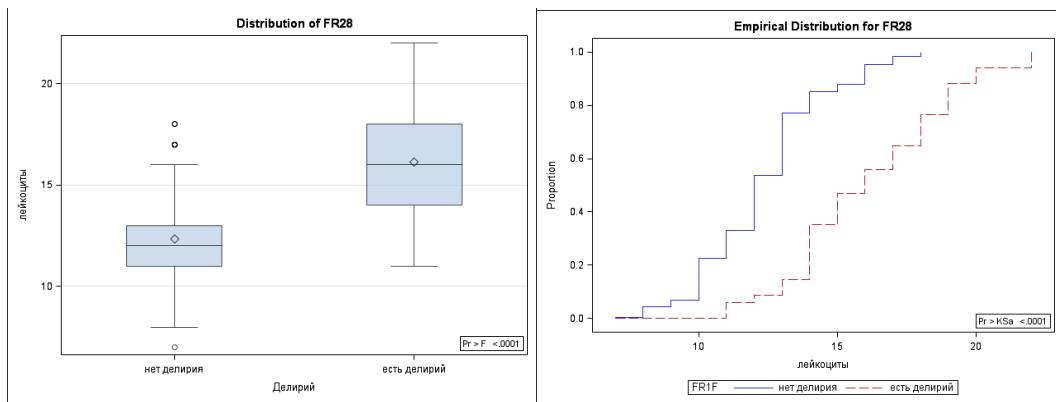


Рисунок 9 – Диаграмма размаха (слева) и график пропорций уровня лейкоцитов (справа)

Многие исследователи придают существенное значение в развитии послеоперационного делирия именно процессам иммуновоспаления. Так, интраоперационный выброс провоспалительных цитокинов вследствие хирургической агрессии может способствовать системному выходу лейкоцитов из запасного пула [Шиффман Ф., 2019]. Однако лейкоцитоз может быть опосредован и нейроэндокринным ответом на стресс вследствие увеличения уровня глюкокортикоидов. Полученные нами данные о связи нарастания лейкоцитоза и послеоперационных осложнений подтверждают правильность выводов ряда научных исследований [Tabatabaie O., Maleki S., Talebpour M., 2017; Ибрагимов Н.Ю., 2009].

Таким образом, выявлена сильная взаимосвязь между лейкоцитозом в первые сутки после лобэктомии и послеоперационным делирием.

Уровни общего белка и альбумина снижались по причине развития катаболизма в результате активации симпатоадреналовой системы [Верин В.К., Иванов В.В., 2012]. Анализируя диаграмму размаха (рисунок 10), можно отметить диспропорциональные различия в уровне общего белка и альбумина, что может свидетельствовать о развитии не только гипоальбуминемии, но и о

диспротеинемии. Снижение уровня альбумина коррелирует со степенью выраженности стресс-реакции в большей степени вследствие нарушения транскапилярного обмена и выходом альбумина в интерстиций [Hübner M., Mantzari S., Demartines N. et al., 2016]. Стоит отметить, что при уменьшении содержания альбумина в плазме возрастает концентрация стероидных гормонов в свободной форме, что может способствовать большей степени выраженности стресс-реакции [Зильбер А. П., 2011]. В соответствии с этим, снижение уровня альбумина может приводить к росту общего числа послеоперационных осложнений, в том числе и делирия.

В ряде научных исследований и прогностических шкал гипоальбуминемии придается важнейшее значение развитию послеоперационного делирия [Nazemi A.K., Gowd A.K., Carmouche J.J, et al, 2017; Qi J., Liu C., Chen L., et al, 2019; Park S., Ahn H.J., Yang M., et al., 2019], что подтверждается и нашими данными, основным результатом которых является выявление статистически значимой ($p < 0,001$) зависимости между наличием послеоперационного делирия и снижением уровня альбумина (таблица 13).

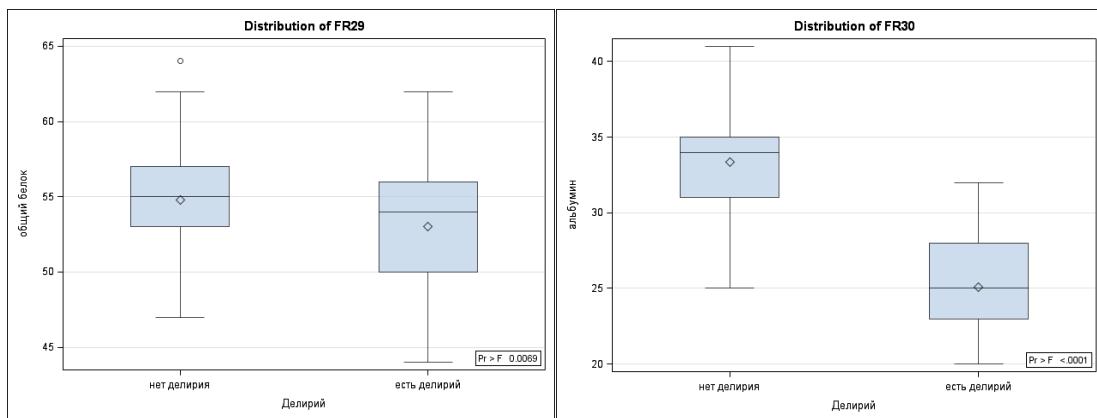


Рисунок 10 – Влияние уровней общего белка (слева) и альбумина (справа) на развитие послеоперационного делирия

Уровень глюкозы в крови после операции повышается в ответ на стресс по причине периоперационного выброса контринсуллярных гормонов [Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.B. et al., 2016]. На рисунке 11 представлен график

межгрупповых различий по уровню глюкозы в послеоперационном периоде. Первая квартиль пациентов без делирия не достигает и третьей квартили пациентов с делирием. Также одна немаловажная особенность: количество пациентов с сахарным диабетом встречалось во второй группе чаще ($p=0,05$), чем в первой. Сама же стресс-гипергликемия является независимым предиктором послеоперационных осложнений [Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.B. et al., 2016], в том числе и послеоперационного делирия [Hermanides J., Qeva E., Preckel B. et al., 2018]. При этом есть данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с сахарным диабетом II типа с недостаточно контролируемым уровнем сахара в крови риски развития когнитивной дисфункции ещё больше повышаются [Lopes R., Pereira B.D., 2018]. Указанные исследования подтверждают полученные нами результаты о важности и значимости ($p<0,001$) гипергликемии как предиктора развития послеоперационного делирия.

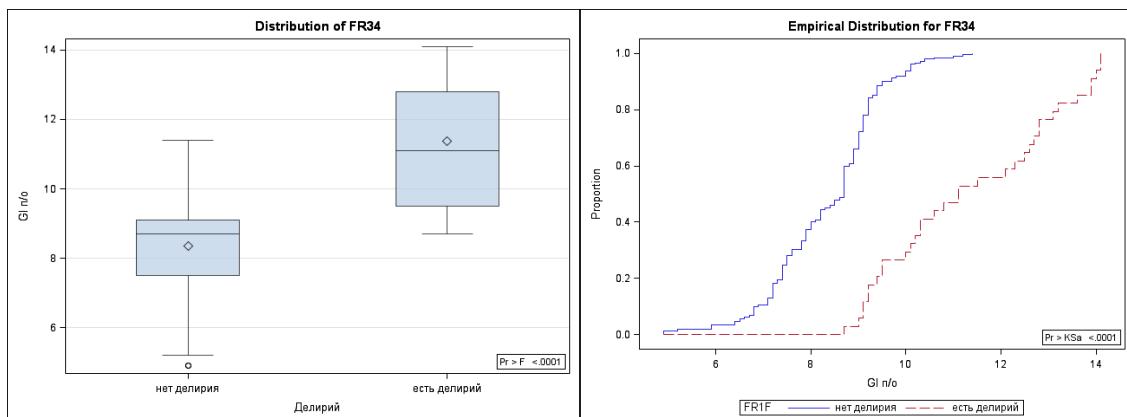


Рисунок 11 – Влияние уровня послеоперационной гликемии (слева) и график пропорций (справа) на развитие послеоперационного делирия

Таким образом, установлена высокая степень взаимосвязи изменений таких маркеров периоперационного стресса, как содержание альбумина, глюкозы и уровня лейкоцитов с развитием послеоперационного делирия.

4.2. Прогнозирование послеоперационного делирия на основе маркеров операционного стресса

На следующем этапе исследования проведён логистический регрессионный анализ, главным результатом которого явилось выявление формулы по прогнозированию послеоперационного делирия с процентом конкордантности 99,8 % и Somers' D = 0,996. Показатели статистических параметров каждого маркера операционного стресса представлены в таблице 14. Обращает на себя внимание колонка стандартизованных коэффициентов, используемая для ранжирования показателей в значимости развития делирия. Как видно, показатель уровня альбумина вносит наибольший вклад в возникновение послеоперационного делирия со стандартизованным коэффициентом – 2,2151 с p=0,0004, немного меньшее значение имеет уровень глюкозы в крови после операции с коэффициентом (-1,9095) и p=0,0015, и самый низкий по значимости и рангу показатель содержания лейкоцитов с коэффициентом -0,3913 (p=0,085).

Таблица 14 – Статистические показатели итоговых параметров, используемых в прогнозировании делирия

Параметр	Коэффициент	Стандартная Ошибка	χ^2	P	Стандартизованный коэффициент
Лейк.	-0.2666	0.1548	2.9666	0.0850	-0.3913
Альб.	0.9224	0.2595	12.6321	0.0004	2.2151
Гл.	-2.1137	0.6668	10.0475	0.0015	-1.9095

Лейк. – уровень лейкоцитов, Альб. – уровень альбумина, Гл. – уровень глюкозы в крови.

На основании нестандартизованных коэффициентов было составлено прогностическое уравнение:

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.},$$

где: Лейк. – уровень лейкоцитов, Альб – уровень альбумина (г/л),
Гл. – уровень глюкозы (ммольик/л) в крови.

Клинический пример 1

Больной Г., 65 лет, медицинская карта № 56872. Поступил в отделение для оперативного лечения центрального рака лёгкого в нижней доле слева. Из анамнеза известно об алкоголизме (по MAST), ХОБЛ, ХСН II А. Статус по ASA III. Вид анестезии – эндобронхиальный наркоз. Длительность выполнения нижней лобэктомии слева составила 128 мин. В течение оперативного вмешательства отмечен эпизод гипоксемии вследствие дислокации интубационной трубки. Объём интраоперационной инфузии кристаллоидных растворов составлял 7,1 мл/кг. Экстубация трахеи – в операционной. Болевой синдром через 60 мин после операции составил 4 балла по ВАШ. На утро после операции содержание в крови альбумина – 28,9 г/л, глюкозы – 10,8 ммоль/л, лейкоцитов – 17×10^9 .

Произведён расчёт прогностического коэффициента развития послеоперационного делирия:

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.}$$

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-0.2666) \times 17 + 0.9224 \times 28,9 + (-2.1137) \times 10,8 = -0,7.$$

У пациента на третий сутки послеоперационного периода развился гипоактивный делирий, выявленный по шкале CAM-ICU.

Клинический пример 2

Больной З., 68 лет, медицинская карта № 34987. Поступил в отделение для оперативного лечения центрального рака лёгкого в нижней доле справа. Из анамнеза известно о ХСН II А. Статус по ASA – III. Вид анестезии – эндобронхиальный наркоз. Длительность выполнения нижней лобэктомии справа составляла 120 мин. Интраоперационный период без особенностей. Объём интраоперационной инфузии 7,2 мл/кг. Экстубация трахеи – в операционной. Болевой синдром через 60 мин после операции составил 3 балла

по ВАШ. На утро после операции содержание в крови альбумина – 32,7 г/л; глюкозы – 7,8 ммоль/л; лейкоцитов – 10×10^9 .

Произведён расчёт прогностического коэффициента развития послеоперационного делирия:

Прогностический

$$\text{коэффициент} = (-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.}$$

Прогностический

$$\text{коэффициент} = (-0.2666) \times 10 + 0.9224 \times 32,7 + (-2.1137) \times 7,8 = 11.$$

Послеоперационный период протекал гладко, без когнитивной дисфункции.

Троекратное ежедневное исследование по CAM-ICU не выявило нарушений.

В таблице 15 представлены результаты сопоставления данных фактически развившегося послеоперационного делирия и рассчитанного с помощью полученного уравнения. Из этой таблицы видно, что чувствительность метода составляет 94,12 %, а специфичность 98,09 %.

Ниже приводится ROC-кривая (рисунок 12) для формулы по прогнозированию делирия.

В основе пускового механизма развития послеоперационного делирия могут лежать факторы операционного стресса [Kotekar N., Shenkar A., Nagaraj R., 2018; Neuner B., Hadzidiakos D., Bettelli G., 2018]. Как известно, структура стресс-ответа организма в ответ на хирургическое повреждение многокомпонентна и складывается из нейроэндокринных, метаболических и иммунологических изменений. Основными лабораторными маркерами уровня операционного стресса, определяемыми рутинно в клинической практике, являются уровни лейкоцитов [Riley L.K., 2015], альбумина [Munteanu A., Munteanu D., Tigan S. et al., 2017] и глюкозы крови [Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.B. et al., 2016].

Стоит отметить, что оптимальное время измерения показателей – через сутки после операции, что обусловлено тем фактом, что максимальное развитие стресс-реакции организма происходит в течение 24 часов после операции [Зильбер А.П., 2011; Овечкин А.М., 2008].

Таблица 15 – Параметры сопряжённости фактически развивающегося делирия и предсказанного

Параметры	Фактический делирий	Предсказанный делирий		Итог
		нет	есть	
Частота фактическая	Нет	205	4	209
Частота ожидаемая		178,04	30,963	
Вклад в χ^2		4,0834	23,48	
Процент		84,36	1,65	86,01
Процент по строке		98,09	1,91	
Процент по колонке		99,03	11,11	
Частота фактическая	Есть	2	32	34
Частота ожидаемая		28,963	5,037	
Вклад в χ^2		25,101	144,33	
Процент		0,82	13,17	13,99
Процент по строке		5,88	94,12	
Процент по колонке		0,97	88,89	
Итог		207	36	243
		85,19	14,81	100

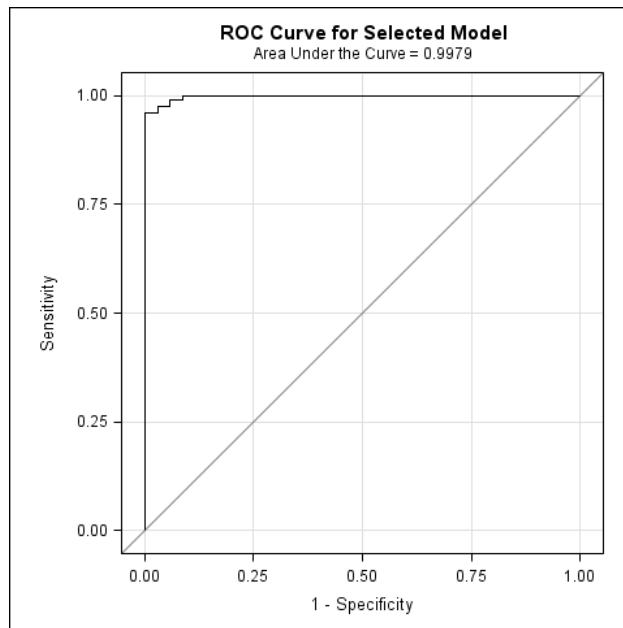


Рисунок 12 – Кривая ROC-анализа составленной формулы по прогнозированию послеоперационного делирия. AUC=0,9979

Как известно, повышение уровня лейкоцитов обусловлено развившимися системной воспалительной реакцией организма и окислительным стрессом в ответ на операционный стресс. Послеоперационный делирий по результату многих исследований также может быть связан с выбросом цитокинов и активных кислородных радикалов [Girard T.D., Ware L.B., Bernard G.R. et al., 2012; Egberts A., Mattace-Raso F.U., 2017; Koftis K., Ślizowska J., Safranow K. et al., 2019]. Реакции иммунновоспаления и окислительного стресса также вызывают и развитие эндотелиальной дисфункции за счет повреждения гликокаликса, что, в свою очередь, может приводить к капиллярной утечке белков, в частности альбумина [Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J., 2017], а это обуславливает меньший уровень альбумина у пациентов с делирием. Что касается послеоперационной стресс-гипергликемии, то она развивается в ответ на выброс контринсуллярных гормонов и медиаторов воспаления, способствуя неинсулинопосредованному переносу глюкозы к тканям и развитию временной инсулин-резистентности [Nair B.G., Horibe M., Neradilek M.B. et al., 2016]. А сама стресс-гипергликемия способствует увеличению количества осложнений, в том числе и увеличению рисков развития делирия.

Каждый из исследуемых маркеров воспаления отражает разные звенья одного патологического процесса, поэтому комплексная оценка всех показателей способствует лучшей прогностической способности делирия.

Таким образом, оценка выраженности операционного стресса с помощью таких маркеров, как уровень лейкоцитов крови, альбуминемии и гликемии, показала высокую значимость в выявлении и прогнозировании делирия.

Разработанный способ оценки вероятности послеоперационного делирия с использованием формулы:

Прогностический

$$\text{коэффициент} = (-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.},$$

обладает достаточными чувствительностью – 94 % и специфичностью – 98 % при AUC 0,9979 для использования в клинической практике. К недостаткам данного метода относится фактор времени: лабораторные показатели получены через сутки после операции, что может снизить настороженность медперсонала в отношении развитии делирия и соответственно задержке начала лечебных мероприятий.

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ

Клиническая аprobация полученных прогностических формул произведена на 50 пациентах старше 65 лет, которые были пролечены по поводу рака лёгкого в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 с июня 2020 по февраль 2021 г. Каждому из пациентов была выполнена операция в объёме лобэктомия.

5.1. Эффективность прогностического коэффициента, рассчитанного на основе факторов риска

С целью оценки эффективности прогноза, рассчитанного на основе предрасполагающих и инициирующих факторов риска, через час после операции у каждого из больных был рассчитан прогностический коэффициент:

Прогностический коэффициент =

$$0,1291A+0,1762S+0,083H+0,07F+0,0054T+0,1855O+0,0907G+0,077V+ \\ 0,047P,$$

где: A – физический статус по ASA (II/III); S – острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, H – хроническая сердечная недостаточность, F – алкоголизм, T – время операции, O – гипоксемия, G – гипотензия, V – объём инфузии, P – боль по 10-балльной ВАШ через 1 час после операции. Если показатель прогностического коэффициента $> 1,7$, то развитие послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста высоковероятно, если $< 1,7$, то возникновение делирия практически исключается.

На основании прогностического коэффициента возможность развития послеоперационного делирия была отмечена у семи пациентов, что составило 14 % от общего числа исследуемых. У всех пациентов, у которых имелся

повышенный риск развития послеоперационного делирия, в предоперационном периоде накануне операции применялась профилактическая мера – инфузия дексмедетомидина со скоростью 0,3 мкг/кг/час.

Было установлено, что из 7 пациентов, у которых прогнозировалось развитие делирия, фактически делирий был зарегистрирован только у двоих, что составило 4 % от общего числа исследуемых больных. Данные пациентов, имевших положительные результаты тестирования, представлены в таблице 16. У исследуемых пациентов № 1 и № 5, несмотря на применение дексмедетомидина, на трети сутки послеоперационного периода развился делирий: у пациента № 1 отмечался смешанный психомоторный тип, а у пациента № 5 – гипоактивный тип послеоперационного делирия. Также обращал на себя внимание факт, что именно у пациентов № 1 и № 5 отмечались наибольшие значения прогностического коэффициента – 2,133 и 1,936 соответственно.

Больные, у которых делирий не был спрогнозирован по формуле, имели диапазон значений прогностического коэффициента от 0,984 до 1,692, при этом у одного из них было фактически зарегистрировано развитие гиперактивного делирия по шкале CAM-ICU в ночь на трети сутки послеоперационного периода. Прогностический коэффициент пациента с ложноотрицательным значением по формуле составил 1,692. Применение дексмедетомидина в дозировке 0,3 мкг/кг/час позволило уже на утро купировать нейрокогнитивные нарушения, а продолжительность эпизода послеоперационного делирия составляла менее 6 часов.

Далее нами проанализированы основные возможные осложнения применения дексмедетомидина (артериальная гипотония, брадикардия, гипоксемия и гиперкапния), которые представлены в таблице 17. Обращало на себя внимание, что у пациентов № 3, № 6 и № 7 не отмечалось никаких побочных явлений.

Таблица 16 – Характеристики пациентов с предсказанным развитием послеоперационного делирия

Показатель	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4	Пациент № 5	Пациент № 6	Пациент № 7
ASA (II/III)	III	III	III	III	II	III	II
ОНМК в анамнезе	-	+	+	-	-	+	-
ФК ХСН, по NYHA	II	III	II	II	II	II	I
Алкоголизм	+	+	-	+	-	-	I
Время операции, мин	130	95	100	90	90	85	110
Гипоксемия	+	-	-	+	+	-	-
Артериальная гипотония	+	+	-	+	+	+	+
Объём инфузии, мл/кг	7,2	5,0	5,6	5,2	8,2	6,2	7,2
Боль по ВАШ, 1й час	5	6	7	6	8	6	7
Общий балл по формуле	2,133	1,825	1,771	1,810	1,936	1,780	1,721

Наиболее частым осложнением являлась брадикардия, которая встретилась у 4 больных. Следует отметить, что каких-либо серьёзных последствий выявленных осложнений применения дексмедетомидина, повлекших увеличение сроков пребывания в палате интенсивной терапии, не было обнаружено.

Таблица 17 – Осложнения применения дексмедетомидина

Осложнения	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3	Пациент № 4	Пациент № 5	Пациент № 6	Пациент № 7
Гипотония	+	-	-	-	+	-	-
Брадикардия	+	+	-	+	+	-	-
Гипоксемия	-	-	-	-	-	-	-
Гиперкапния	+	-	-	+	-	-	-

Выявленная заболеваемость послеоперационным делирием по прогностической формуле составила 14 % процентов, что соответствует данным нашего ретроспективного анализа. При этом применение представленной терапевтической модели, по нашим предположениям, позволило снизить количество фактически развившихся случаев делирия до трех (2 истинно положительных и 1 ложноотрицательный), а заболеваемость составила 6 %. При сравнительном анализе заболеваемости ретроспективного и проспективного исследований уровень достоверности по критерию Пирсона составлял менее 0,001, что свидетельствовало о статистически значимом результате представленного комплекса мер по профилактике послеоперационного делирия.

На современном этапе развития интенсивной терапии послеоперационных больных основным методом профилактики развития делирия является применение агонистов α_2 -адренорецепторов – продлённая инфузия низких доз дексмедетомидина, эффективность которого подтверждена рядом двойных слепых рандомизированных исследований [Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, et al., 2019; Pan H, Liu C, Ma X, et al., 2019]. Имеется информация и о том, что

дексмедетомидин благоприятно влияет на функции лёгких, снижая количество и тяжесть послеоперационной гипоксемии [Su X, Meng ZT, Wu XH, et al., 2016], что создает определённые преимущества для пациентов после торакальных операций. Однако применение дексмедетомидина, по некоторым сведениям, обладает и рядом недостатков, вызывая артериальную гипотензию и брадикардию [Zeng H, Li Z, He J, Fu W. 2019]. В нашем исследовании были выявлены эпизоды гипотензии, брадикардии и гиперкапнии в различных комбинациях у четырёх из семи пациентов, однако влияния на длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии данные нарушения не имели, что может указывать на достаточную безопасность препарата.

5.2. Эффективность прогностического коэффициента, рассчитанного на основе маркеров операционного стресса

С целью оценки эффективности прогноза, рассчитанного на основе маркеров операционного стресса, через сутки после операции у всех исследуемых пациентов производился забор проб крови для выявления уровня альбумина, глюкозы и лейкоцитоза. После выявления показателей рассчитывался прогностический коэффициент по формуле:

Прогностический коэффициент =

$$(-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.},$$

где Лейк. – лейкоциты крови $\times 10^9/\text{л}$, Альб. – альбуминемия, г/л, Гл. – гликемия, ммоль/л.

Если показатель прогностического коэффициента <0 , то развитие послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста высоковероятно, если >0 , то возникновение делирия практически исключается.

Исследование косвенных маркеров операционного стресса (гипергликемия, альбуминемия и лейкоцитоз) через 24 часа после операции определило наличие делирия только у пациента № 1 и у пациента с ложноотрицательным значением

по формуле с факторами риска. Прогностические коэффициенты по формуле операционного стресса равны (-0,025) и (-0,124) соответственно.

Столь маленький процент прогнозируемых случаев, очевидно, связан с тем, что применение дексмедетомидина в первые сутки ослабляет выраженность операционного стресса и благоприятно сказывается на реакциях иммуновоспаления [Duan X, Coburn M, Rossaint R, et al., 2018]. Показано, что применение дексмедетомидина при лечении послеоперационного делирия позволяет уменьшить длительность делирия и время пребывания пациентов в реанимации [Витик А.А., 2020, Еременко А.А., 2014]. Установлено, что использование дексмедетомидина уменьшает выброс провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка, а также увеличивает содержание NK-клеток, что, вероятно, связано с ослаблением гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой систем [Saito J, Ma D., 2020]. Полученные нами клинические данные в отношении эффективности дексмедетомидина в профилактике послеоперационного делирия подтверждают результаты недавнего Кохрановского обзора [Burry L, Hutton B, Williamson DR, et al., 2019], поскольку препарат характеризуется выраженным симпатолитическим, седативным и умеренным анальгезирующим действием, а также отсутствием существенного влияния на функцию внешнего дыхания.

Таким образом, клиническая апробация прогностических формул, рассчитанных на основе предрасполагающих и инициирующих факторов риска и маркеров операционного стресса, дает все основания утверждать, что указанные прогностические коэффициенты обладают высокой диагностической значимостью. Использование прогностических коэффициентов позволяет своевременно профилактировать развитие послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных на легком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данного исследования было улучшение результатов лечения пожилых и старческих пациентов, оперированных на легких, путем оптимизации диагностики послеоперационного делирия.

Ретроспективно изучено течение периоперационного периода у 243 пациентов, а проспективно исследовано 50 пациентов подвергшихся плановым лобэктомиям торакотомным доступом. Все больные были пролечены в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 имени профессора С. В. Очаповского. Пациенты, подвергшиеся плановым лобэктомиям, прооперированы в период с 2016 по 2019 гг., а трансплантации проводились с 2010 по 2017 гг. Материалы и методы исследования подробно описаны во второй главе.

На первом этапе нашего исследования целью явилось создание метода прогнозирования делирия на основе анализа периоперационных факторов риска. Для этого были ретроспективно исследовано 243 пациента после плановых лобэктомий из торакотомного доступа, из которых у 34 (14 %) был выявлен послеоперационный делирий. Разделение по психоактивным типам было следующее: гипоактивный тип послеоперационного делирия – у 19 (55,9 %) пациентов, гиперактивный – у 7 (20,6 %) пациентов, смешанный – у 8 (23,5 %) пациентов. По срокам выявления делирия пациенты разделились следующим образом: в первые сутки делирий выявлен у трёх (8,8 %) больных, на вторые – у шестнадцати (47,1 %), а на трети – у пятнадцати (44,1 %) пациентов.

Произведенная оценка кластерного анализа в прогнозировании делирия установила высокие чувствительность и специфичность для данного метода, однако необходимость анализа большого количества качественных и количественных периоперационных факторов риска делирия делает методику громоздкой и сложной, что может приводить к ошибкам на любом этапе

исследования и ограничивает использование данной методики в рутинной клинической практике.

Далее произведено межгрупповое сравнение periоперационных качественных и количественных показателей, которые потенциально могут иметь значение в возникновении делирия. Определены наиболее значимые дооперационные факторы риска с $p<0,05$ по критерию χ^2 : физический статус по ASA (V-критерий Крамера – 0,152), нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (V-критерий Крамера – 0,405), хроническая сердечная недостаточность (V-критерий Крамера – 0,242), алкоголизм (V-критерий Крамера – 0,154), сахарный диабет (V-критерий Крамера 0,126). После теста Монте-Карло такой показатель, как сахарный диабет, был исключён вследствие низкой статистической значимости.

Проведён сравнительный анализ интраоперационных показателей как триггеров развития делирия. Выявлено, что к показателям с $p<0,05$ относятся такие критические инциденты, как интраоперационная гипотония со значением V-критерия Крамера – 0,301 и интраоперационная гипоксемия со значением V-критерия Крамера – 0,168.

Важным фактором риска является длительность самой операции, среднее значение которой у пациентов с развившимся делирием составила 155,88 мин, а у больных без делирия – 124,77 мин с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена. Также большое значение имеют и такие зависимые от продолжительности хирургического вмешательства параметры, как время однолёгочной вентиляции (112,79 мин у пациентов с делирием и 98,51 у пациентов без делирия с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена) и объём интраоперационной инфузии (9,45 мл/кг у пациентов с делирием и 6,31 мл/кг у пациентов без делирия с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена).

В послеоперационном периоде наиболее важным контролируемым показателем и одновременно самым значимым фактором риска из всех качественных показателей является интенсивность боли, критерий V-Крамера

которой по результатам межгруппового сравнения составил 0,585 с $p<0,001$ по критерию χ^2 . При этом необходимо избегать использования опиоидов для её купирования, так как использование опиоидных наркотических анальгетиков повышает риск развития делирия с $p=0,017$ по критерию χ^2 .

Показатели кислородтранспортной функции (гемоглобин и парциальное давление кислорода в артериальной крови через сутки после операции) также имеют значение в развитии делирия у торакальных больных. Так, было выявлено, что средний уровень гемоглобина у пациентов с делирием составил 114,41 г/л против 120,86 г/л у пациентов без делирия с $p=0,003$ по критерию Ван дер Вардена, а среднее парциальное давление кислорода в артериальной крови через сутки после операции у больных первой группы было на уровне 91,62 мм рт. ст., а у пациентов второй группы – 93,91 мм рт. ст. с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена.

Все выявленные факторы риска проверили на наличие линейных и нелинейных корреляционных связей между собой. При обнаружении сильной или средней корреляционной связи между факторами риска исключался наиболее слабый (по статистическим критериям) из них. Выявлена сильная корреляционная связь между длительностью оперативного вмешательства и временем однолёгочной вентиляции с коэффициентом корреляции по Спирмену 0,915 с $p<0,0001$. Определены средней силы корреляционные взаимосвязи: по Спирмену – между объёмом интраоперационной инфузии и paO_2 , которая составляет 0,535 с $p=0,0011$, по Пирсону – между степенью болевого синдрома и использованием опиоидов – 0,575 с $p=0,0012$. Так, были исключены время однолёгочной вентиляции, использование опиоидов, парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Далее проведён линейный регрессионный анализ статистически значимых показателей, определение которых возможно в пред- и интраоперационном периоде, основным результатом которого явились формула, позволяющая

рассчитать прогностический коэффициент вероятности развития послеоперационного делирия для каждого конкретного пациента:

Прогностический коэффициент =

$$0,1291A+0,1762S+0,083H+0,07F+0,0054T+0,1855O+0,0907G+0,077V+0,047P,$$

где: A – физический статус по ASA (II – 0; III – 1), S – острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (отсутствие – 0; наличие – 1), H – хроническая сердечная недостаточность (отсутствие – 0; IФК – 1; II ФК – 2; III ФК – 3), F – алкоголизм (отсутствие – 0; наличие – 1), T – время операции (минуты), O – гипоксемия (отсутствие – 0; наличие – 1),

G – гипотензия (отсутствие – 0; наличие – 1), V – объём инфузии (мл/кг), P – боль (по 10-балльной ВАШ).

Если прогностический коэффициент меньше 1,7, то делирий не разовьётся с вероятностью 99,5 %, а если больше 1,7, то развитие делирия с вероятностью 91,7 % подтвердится. Проведённый ROC-анализ показал, что AUC составила 0,956.

Недостатком формулы являлась ее громоздкость и то, что она была создана для прогнозирования делирия у пациентов после лобэктомий торакотомным доступом без учета других объемов операции.

На следующем этапе определено значение операционного стресса в развитии делирия. Для этого были оценены такие неспецифичные маркеры, как альбуминемия, лейкоцитоз и гликемия. Проведён сравнительный анализ по выраженности отклонений каждого изученного маркера у пациентов с делирием и без. Установлено, что у больных с делирием наблюдается более низкий средний уровень альбумина через сутки после операции – 25,09 г/л против 33,36 г/л у пациентов без делирия с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена. Также установлено, что у обследуемых с делирием более высокий уровень лейкоцитоза – $16,15 \times 10^9/\text{л}$, а у обследуемых без когнитивных нарушений – $12,35 \times 10^9/\text{л}$ с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена. Гликемия в анализе крови на следующие сутки после операции также обладает высокой степенью взаимосвязи с

развитием делирия с $p<0,001$ по критерию Ван дер Вардена, при этом средние значения глюкозы у больных с послеоперационным делирием составляют 11,36 ммоль/л, а без когнитивных нарушений – 8,34 ммоль/л. Что косвенно может отражать большую степень выраженности операционного стресса у больных с делирием.

На основе маркеров операционного стресса разработан метод прогнозирования послеоперационного делирия, в основе которого лежит составленная формула:

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-0.2666) \times \text{Лейк.} + 0.9224 \times \text{Альб.} + (-2.1137) \times \text{Гл.},$$

где Лейк. – лейкоциты крови $\times 10^9/\text{л}$, Альб. – альбуминемия, г/л, Гл. – гликемия, ммоль/л.

Если показатель прогностического коэффициента <0 , то развитие послеоперационного делирия у пожилых и старческих больных высоковероятно, если >0 , то возникновение делирия практически исключается. Данная формула обладает высокой прогностической способностью с чувствительностью 94 %, специфичностью 98 % и AUC 0,9979 по результатам ROC-анализа. Использование данного метода в клинической практике возможно, однако стоит отметить, что первичная оценка риска развития послеоперационного делирия, согласно этой формуле, производится только через 24 часа после операции.

Завершающим этапом нашей работы являлось проведение проспективного исследования 50 пациентов для апробации полученных прогностических формул и применения избирательной профилактики делирия у пациентов с высокими рисками. Всем пациентам с прогностическим коэффициентом больше 1,7, рассчитанного по формуле на основе факторов риска, применялось введение дексмедетомидина со скоростью 0,3 мкг/кг/час каждую ночь нахождения в отделении реанимации. Данная стратегия позволила снизить заболеваемость послеоперационным делирием с прогнозируемых 14 % до фактических 6 % с $p<0,001$ (критерий χ^2).

На основе проведённого нами исследования были выявлены три основные группы факторов риска развития послеоперационного делирия: предрасполагающие (предшествующие нарушения мозгового кровообращения, алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, более тяжёлый соматический статус по ASA), инициирующие (длительность операции и однолёгочной вентиляции, интраоперационные артериальная гипотония и гипоксемия, интенсивность болевого синдрома после операции и использование опиоидов, объём операционной инфузии) и маркеры операционного стресса (уровни альбумина, глюкозы и лейкоцитов крови).

Разработанные на основе факторов риска методики прогнозирования позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью предопределять развитие делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после торакальных операций.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу рака легкого, составила 14%, при этом наиболее часто регистрировался гипоактивный тип делирия (55,9%). Частота смешанного и гиперактивного типов делирия составили 23,5% и 20,6% соответственно.
2. Предрасполагающими факторами риска развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу рака легкого, являются нарушения мозгового кровообращения, хронический алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, высокий класс по ASA, к инициирующим факторам – длительность операции и однолёгочной вентиляции, интраоперационные артериальная гипотония и гипоксемия, интенсивность болевого синдрома после операции и использование опиоидных аналгетиков, объём операционной инфузии.
3. Выявлена высокая степень взаимосвязи изменений таких маркеров periоперационного стресса как содержание альбумина, глюкозы и уровня лейкоцитов с развитием послеоперационного делирия
4. Разработан и апробирован способ прогнозирования послеоперационного делирия у торакальных пациентов пожилого и старческого возраста с использованием оригинальной формулы с высокими чувствительностью (94,12%) и специфичностью (98,09%).
5. Прогностические коэффициенты, рассчитанные на основе предрасполагающих и инициирующих факторов риска и маркеров операционного стресса, обладают высокой диагностической значимостью и позволяют своевременно профилактировать развитие послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных на легком.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется сокращать время операции и однолёгочной вентиляции, исключать интраоперационные эпизоды гипоксемии и артериальной гипотонии, снижать объём интраоперационной инфузии и предупреждать развитие болевого синдрома, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, алкоголизмом и с физическим статусом III кл. по ASA.

2. Для прогноза развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется использовать прогностический коэффициент, рассчитываемый по формуле: Прогностический коэффициент = $0,1291A + 0,1762S + 0,083H + 0,07F + 0,0054T + 0,1855O + 0,0907G + 0,077V + 0,047P$, где: A – физический статус по ASA (II – 0; III - 1), S – острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (отсутствие - 0; наличие - 1), H – хроническая сердечная недостаточность (отсутствие - 0; IФК - 1; II ФК – 2; III ФК – 3), F – алкоголизм (отсутствие - 0; наличие - 1), T – время операции (минуты), O – гипоксемия (отсутствие - 0; наличие - 1), G – гипотензия (отсутствие - 0; наличие - 1), V – объём инфузии (мл/кг), P – боль (по 10-балльной ВАШ).

Если прогностический коэффициент меньше 1,7, то возникновение делирия практически исключается делирий не разовьётся с вероятностью 99,5 %, а если больше 1,7, то развитие послеоперационного делирия у пожилых и старческих больных высоковероятно.

3. Для профилактики развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста у которых прогностический коэффициент, рассчитанный по формуле факторов риска, составляет $>1,7$ рекомендуется применение дексмедетomidина в дозировке 0,3 мкг/кг*час каждую ночь нахождения в отделении реанимации после операции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением для дальнейших исследований может быть изучение молекулярно-клеточных механизмов развития послеоперационного делирия. В ходе дальнейшего изучения перспективным представляется изучение послеоперационного делирия в зависимости от вида обезболивания: регионарных методик обезболивания, современных внутривенных и ингаляционных анестетиков, которые потенциально могут улучшить качество жизни пациента и исходы оперативных вмешательств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала;
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
- ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких;
- ИМТ – индекс массы тела;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- ОДН – острая дыхательная недостаточность;
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
- ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду;
- ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;
- САД – среднее артериальное давление;
- ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии;
- ФБС – фибробронхоскопия;
- ЦВД – центральное венозное давление;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких;
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
- ЧД – частота дыхания;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- APACHE II – Система оценки и Оценка смертности (Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II);
- CAM-ICU – (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit) – шкала диагностики делирия в отделении интенсивной терапии;

ERAS – ускоренная реабилитация после операции;

MAC – минимальная альвеолярная концентрация;

MAST – The Michigan Alcoholism Screening Test, Мичиганский тест алкогольной зависимости;

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов;

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови;

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови;

pH – водородность крови;

pproFEV1 – прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за одну секунду;

PvCO₂ – парциальное давление углекислого газа в венозной крови;

PvaCO₂ – веноартериальная разница парциального напряжения углекислого газа;

RASS (Richmond Agitation–Sedation Scale) – Ричмондская шкала возбуждения – седации;

SpO₂ – сатурация артериальной крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровский, Ю.А. Психиатрия, Национальное руководство / Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1891 р.
2. Барсуков, В.Н. Исследование качества жизни старшего поколения: региональный опыт / В.Н. Барсуков, О.Н. Калачикова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2016. – V.4 (46). – С. 88-107.
3. Верин, В.К. Гормоны и их эффекты / В.К. Верин, В.В. Иванов. – СПб.: Издательство Фолиант, 2012. – 136 р.
4. Витик, А.А. Превентивная седация на основе прогнозирования риска развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом.: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.37/ Витик Андрей Александрович. - Тюмень, 2020. – 24С.
5. Гельфанд, Б.Р. Острые психотические расстройства в интенсивной терапии: Практическое руководство для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов и психиатров / Б.Р. Гельфанд, В.Н. Краснов. – М.: Медицинское информационное агентство, 214. - 232 р.
6. Еременко, А.А. Седация и лечение делирия в раннем послеоперационном периоде. Эффективная фармакотерапия / А.А. Еременко // Анестезиология и реаниматология. – 2014. - V2(36). – Р.22-25.
7. Зильбер А.П. Влияние анестезии на организм. Операционный стресс. – Анестезиология: Национальное руководство. Глава 6 / под ред. А. А. Бунятияна, В. М. Мизикова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – Р. 102–130.
8. Ибрагимов, Н.Ю. Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика.: дис. ... канд. мед. Наук.: 14.00.37/ Ибрагимов Намаз Юсиф Оглы. – СПб., 2008. – 114 с.

9. Ким, Дж.О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж.О Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка, под ред. И.С. Енюкова. – М: Финансы и статистика, 1989. – 215с.
10. Киреев, С. С. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы) / С. С. Киреев, Т. Л. Бадаква, О. А. Чуканова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – V.13(2). – Р.44-60.
11. Корячкин, В.А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактики в ортопедотравматологической практике / В.А. Корячкин // Травматология и ортопедия России. – 2013. – V.2 (68). – Р.128-135.
12. Котов, С.В. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, С.В. Беломытцев, А.Г. Юсуфов, Д.П. Котова // Онкоурология. – 2018. – V.14(4). – Р.95-102.
13. Лактионов, К.К. Клинические рекомендации. Рак легкого / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Ю.М. Бычков, Л.Ю. Владимирова и др. // Ассоциация онкологов России. – 2019. – 84 с.
14. Лихванцев, В. В. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017? / В.В. Лихванцев, О. Н. Улиткина, Н. А. Резепов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017; V.14(2). – Р.41-47.
15. Мамаева, Е.Г. Синдром имплантации костного цемента при эндопротезировании тазобедренного сустава / Е.Г. Мамаева, К.М. Лебединский, В.М. Машков. – СПб.: СПбМАПО. – 2009. – 116р.
16. Менщикова, О.А. Предикторы периоперационного инфаркта миокарда и делирия при переломе шейки бедренной кости: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Менщикова Ольга Александровна. – Екатеринбург, 2016. – 99с.
17. Оvezov, A.M. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции / А. М. Оvezов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев, А.В. Луговой, С.В. Брагина // Когнитивная дисфункция и общая

анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. – V.8(3). — Р.101-105.

18. Оvezov, A.M. Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему / A.M. Оvezов, M.B. Пантелеева, A.B. Князев, A.B. Луговой, M.N. Борисова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2015. – V.4. – Р.78-82.

19. Овечкин, А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечениестрой боли. – 2008. – V. 2(2). – Р. 49–62.

20. Пантелеева, М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике педиатра / Пантелеева М.В., М.Н. Борисова, А.М. Оvezов, М.А. Лобов, А.В. Луговой // Практика педиатра. - 2017. - Р. 23-26.

21. Попугаев, К.А. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы / К.А. Попугаев, И.А. Савин, А.Ю. Лубнин, А.С. Горячев, Е.Ю. Соколова, О.С. Зайцев // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – V.4. – Р.19—27.

22. Рудометкин, С. Г. Предупреждение послеоперационного делирия у гериатрических пациентов: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Рудометкин Сергей Григорьевич. - Санкт-Петербург, 2013. - 156 с.

23. Рудомёткин, С.Г. Профилактика делирия у гериатрических больных после обширных абдоминальных операций / С.Г. Рудомёткин, Н.В. Трембач, И.Б. Заболотских // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – V.10(1). – Р. 3-8.

24. Савушкин, А. В. Особенности периоперационного периода у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком / А. В. Савушкин, Э. А. Хачатурова, Е. В. Балыкова // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – V.62(3). – С. 198-202.

25. Соколова, М. М. Послеоперационный делирий: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии / М.М. Соколова, М.Ю. Киров,

К.В. Шелыгин // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. – V.25(6). – Р.184-191.

26. Соколович, Е. Г. Торакальная хирургия-2018. Справочные материалы к докладу главного внештатного специалиста таракального хирурга минздрава России / Е. Г. Соколович, П. К. Яблонский, В. Б. Галкин. – СПб.: Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии. – 2018. – 88 с.
27. Соколович, Е. Г. Торакальная хирургия-2019. Справочные материалы к докладу главного внештатного специалиста таракального хирурга минздрава России / Е. Г. Соколович, П. К. Яблонский, В. Б. Галкин. – СПб.: Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии. – 2019. – 88 с.
28. Страшнов, В.И. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2018. – V.16(2). - Р.62-68.
29. Страшнов, В.И. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин, А.Д. Мамедов, А.В. Страшнов, В.А. Корякин. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 160 с.
30. Удалов, Ю.Д. Психоэмоциональный стресс у соматически отягощенных пациентов онкохирургического профиля как один из факторов послеоперационных осложнений / Ю.Д. Удалов, А.В. Гордиенко, А.С. Самойлов, М.В. Забелин, С.А. Бахарев // Исследования и практика в медицине. – 2018. – V.5(3). – Р.117-25.
31. Шиффман, Ф. Патофизиология крови / Ф. Шиффман; под ред. Ю.В. Наточин. – М.: Бином, 2019 г. - 432 р.
32. Agarwal, V. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients / V. Agarwal, P.J. O'Neill, B.A. Cotton, B.T. Pun, S. Haney, J. Thompson, N. Kassebaum, A. Shintani, J. Guy, E. Wesley, P. Pandharipande // J Burn Care Res. – 2010. - V.31 – Р.706–15.

33. Aldecoa, C. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium / C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta, R. D. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLullich, F. Radtke, F. Riese, A.J. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss, C.D. Spies // European Journal of Anaesthesiology. – 2017. - V. 34(4). – P.192–2.
34. Arciniegas, D.B. Textbook of neuropsychiatry and clinical neurosciences sixth edition / D. B. Arciniegas, S. C. Yudofsky, R. E. Hales. - The American Psychiatric Association Publishing, 2018. - P. 287-310.
35. Bajaj, M.K. COPD patients hospitalized with exacerbations have greater cognitive impairment than patients hospitalized with decompensated heart failure/ M.K. Bajaj, D.R. Burrage, A. Tappouni, J.W. Dodd, P.W. Jones, E.H. Baker // Clin Interv Aging. – 2018. – V.14. – P.1-8.
36. Balan, S. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6- SMT / S. Balan, A. Leibovitz, S.O. Zila, M. Ruth, W. Chana, B. Yassica, B. Rahel, G. Richard, E. Neumann, B. Blagman, B. Habot // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2003. – V.15(3). – P.363- 6.
37. Burry, L. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults / L. Burry, B. Hutton, D.R. Williamson, S. Mehta, N.K. Adhikari, W. Cheng, E.W. Ely, I. Egerod, D.A. Fergusson, L. Rose // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. - V9(9). - CD011749.
38. Bottiger, B.A. Pain management strategies for thoracotomy and thoracic pain syndromes / B.A. Bottiger, S.A. Esper, M. Stafford-Smith // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – V.18(1). – P.45-56.
39. Bush, S.H. ESMO Guidelines Committee. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines / S.H. Bush, P.G. Lawlor, K. Ryan, C. Centeno, Lucchesi, S. Kanji, N. Siddiqi, A. Morandi, D.H.J. Davis, M. Laurent, N. Schofield, E. Barallat, C.I. Ripamonti // Ann Oncol. – 2018. – V.29(4). – P.143-65.

40. Card, E. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit / E. Card, P. Pandharipande, C. Tomes, C. Lee, J. Wood, D. Nelson, A. Graves, A. Shintani, E.W. Ely, C. Hughes // Br J Anaesth. – 2015. – V.115. – P.411–7.
41. Cavallari, M. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI /M. Cavallari, W. Dai, C.R. Guttmann, D.S. Meier, L.H. Ngo, T.T. Hsieh, A.E. Callahan, T.G. Fong, E. Schmitt, B.C. Dickerson, E.R. Marcantonio, R.N. Jones, S.K. Inouye, D.C. Alsop // Brain. – 2016 – V.139. – P.1282–94.
42. Chan, M.T. CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline / M.T. Chan, B.C. Cheng, T.M. Lee, T. Gin // J Neurosurg Anesthesiol. – 2013. - V.25. – P.33–42.
43. Chen, K. Effects of pneumoperitoneum and steep Trendelenburg position on cerebral hemodynamics during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A randomized controlled study / K. Chen, L. Wang, Q. Wang, X. Liu, Y. Lu, Y. Li, G.T.C. Wong // Medicine (Baltimore). – 2019. – V.98(21). - e15794.
44. Chou, M.Y. Intraoperative blood transfusion predicts postoperative delirium among older patients undergoing elective orthopedic surgery: A prospective cohort study / M.Y. Chou, Y.C. Wang, L.N. Peng, C.K. Liang, C.S. Chu, M.C. Liao, Y.T. Lin, C.J. Hsu, L.K. Chen // Int J Geriatr Psychiatry. – 2019. – V.34(6). – P.881-8.
45. Cibelli, M. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction / M. Cibelli, A.R. Fidalgo, N. Terrando, D. Ma, C. Monaco, M. Feldmann, M. Takata, I. J. Lever, J. Nanchahal, M.S. Fanselow, M. Maze // Ann Neurol. - 2010. - V.68. – P.360–8.
46. Clemmesen, C.G. Delay in detection and treatment of perioperative anemia in hip fracture surgery and its impact on postoperative outcomes / C.G. Clemmesen, H. Palm, N.B. Foss // Injury. – 2019. – V.50(11). – P.2034-9.
47. Collamati, A. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence / A. Collamati, A.M.

Martone, A. Poscia, V. Brandi, M. Celi, E. Marzetti, A. Cherubini, F. Landi // Aging Clin Exp Res. – 2016. – V.28(1). – P.25-35.

48. Cui, Y. The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis / Y. Cui, G. Li, R. Cao, L. Luan, K.M. Kla // J Clin Anesth. – 2020. – V.59. – P.89-98.

49. Devlin, J.W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU / J.W. Devlin, Y. Skrobik, C. Gélinas, D.M. Needham, A.J.C. Slooter, P.P. // Crit. Care Med. – 2018. – V.46(9). – P.825-73.

50. Duan, X. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials / X. Duan, M. Coburn, R. Rossaint, R.D. Sanders, J.V. Waesberghe, A. Kowark // Br. J. Anaesth. – 2018. – V.121(2). – P.384-97.

51. Echigoya, Y. Causes of postoperative delirium after abdominal surgery in elderly patients / Y. Echigoya, H. Kato // Masui the Japanese Journal of Anaesthesiology. - 2007. - V56. – P.932-6.

52. Egberts, A. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in delirium: a pilot study / A. Egberts, F.U. Mattace-Raso // Clin Interv Aging. – 2017. – V.12. – P.1115-21.

53. Ely, E.W. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAMICU) / E.W. Ely, R. Margolin, J. Francis, L. May, B. Truman, R. Dittus, T. Speroff, S. Gautam, G. R. Bernard, S.K. Inouye // Crit Care Med. - 2001. – V.29(7). – P.1370-9.

54. Evered, L.A. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery /L.A. Evered, B.S. Silbert // Anesth Analg. – 2018. – V.127(2). – P.496-505.

55. Feast, A.R. Pain and delirium in people with dementia in the acute general hospital setting / A.R. Feast, N. White, K. Lord, N. Kupeli, V. Vickerstaff, E.L. Sampson // Age Ageing. – 2018. – V.47(6). – P. 841-6.

56. FitzGerald, J.M. Delirium clinical motor subtypes: a narrative review of the literature and insights from neurobiology / J.M. FitzGerald // *Aging. Ment. Health.* – 2018. – V.22(4). – P.431-43.
57. Fong, T.G. The interface between delirium and dementia in elderly adults / T.G. Fong, D. Davis, M.E. Growdon, A. Albuquerque, S.K. Inouye // *Lancet Neurol.* – 2015. – V.14(8). – P.823-32.
58. Foroughan, M. Risk factors and clinical aspects of delirium in elderly hospitalized patients in Iran / M. Foroughan, A. Delbari, S.E. Said, A.A. AkbariKamrani, V. Rashedi, T. Zandi // *Aging Clin Exp Res.* – 2016. – V.28(2). - P.313-9.
59. Fritz, B.A. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium / B.A. Fritz, P.L. Kalarickal, H.R. Maybrier, M.R. Muench, D. Dearth, Y. Chen, K.E. Escallier, A. Ben Abdallah, N. Lin, M.S. Avidan. // *Anesth. Analg.* – 2016. – V.122(1). – P.234-42.
60. Fuchita, M. Perioperative Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Undergoing Esophagectomy / M. Fuchita, S.H. Khan, A.J. Perkins, S. Gao, S. Wang, K.A. Kesler, B.A. Khan // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. - V.108(1). – P.190-5.
61. Gagné, S. Modifiable risk factors for patients undergoing lung cancer surgery and their optimization: a review / S. Gagné, D.I. McIsaac // *J Thorac Dis.* 2018. - V10(32). – P.3761-72.
62. Gandhi, W. Neuropathic pain after thoracotomy: tracking signs and symptoms before and at monthly intervals following surgery / W. Gandhi, F.B. Pomares, L. Naso, J.F. Asenjo, P. Schweinhardt // *Eur J Pain.* – 2020. – V.24(7). – P.1269-89.
63. Ghoneim, M.M. Depression and postoperative complications: an overview / M.M. Ghoneim, M.W. O'Hara // *BMC Surg.* – 2016. – V.16. – P.5.
64. Girard, T.D. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness / T.D. Girard, L.B. Ware, G.R. Bernard, P.P.

Pandharipande, J.L. Thompson, A.K. Shintani, J.C. Jackson, R.S. Dittus, E.W. Ely // Intensive Care Med. – 2012. – V.38(12). – P.1965-73.

65. Gong, G.L. Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors / G.L. Gong, B. Liu, J.X. Wu, J.Y. Li, B.Q. Shu, Z.J. You // Am Surg. – 2018. – V.84(9). – P.1531-7.

66. Harris, M. Cognitive Issues: Decline, Delirium, Depression, Dementia/ M. Harris // Nurs Clin North Am. – 2017. – V.52(3). – P.363-74.

67. Hassel, B. CSF sodium at toxic levels precedes delirium in hip fracture patients / B. Hassel, E. Mariussen, A.V. Idland, G.T. Dahl, J. Ræder, F. Frihagen, J.P. Berg, F.A. Chaudhry, T.B. Wyller, L.O. Watne // Neurotoxicology. – 2018. – V.69. – P.11-6.

68. Hayashi, K. Postoperative delirium after lung resection for primary lung cancer: Risk factors, risk scoring system, and prognosis. / K. Hayashi, M. Motoishi, S. Sawai, K. Horimoto, J. Hanaoka // PLoS One. – 2019. – V.14(11). - e0223917.

69. Hayes, V. Alcohol-related Cognitive Impairment: Current Trends and Future Perspectives / V. Hayes, A. Demirkol, N. Ridley, A. Withall, B. Draper // Neurodegener Dis Manag. – 2016. – V.6(6). - P.509-23.

70. Heming, N. Vasopressor Therapy and the Brain: Dark Side of the Moon / N. Heming, A. Mazeraud, E. Azabou, P. Moine, D. Annane // Front Med (Lausanne). – 2020. – V.6. - P.317.

71. Hendricks, M.L. Cognitive changes in alcohol-induced psychotic disorder / M.L. Hendricks, R.A. Emsley, D.G. Nel, H.B. Thornton, G.P. Jordaan // BMC Res Notes. – 2017. – V.10(1). – P.166.

72. Hermanides, J. Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review / J. Hermanides, E. Qeva, B. Preckel, F. Bilotta // Minerva Anestesiol. – 2018. – V.84(10). – P.1178-88.

73. Hirsch, J. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery / J. Hirsch, G.

DePalma, T.T. Tsai, L.P. Sands, J.M. Leung // Br J Anaesth. – 2015. – V.115(3). – P.418-26.

74. Hshieh, T.T. Delirium in the Elderly / T.T. Hshieh, S.K. Inouye, E.S. Oh // Psychiatr Clin North Am. – 2018. – V.41(1). – P.1-17.

75. Hübner, M. Postoperative Albumin Drop Is a Marker for Surgical Stress and a Predictor for Clinical Outcome: A Pilot Study / M. Hübner, S. Mantziari, N. Demartines, F. Pralong, P. Coti-Bertrand, M. Schäfer // Gastroenterol Res Pract. – 2016. – V.2016. – e.8743187.

76. Inouye, S.K. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults / S.K. Inouye, T. Robinson, C. Blaum // J Am Geriatr Soc. – 2015. – V.63(1). – P.142-50.

77. Inouye, S.K. Delirium in elderly people / S.K. Inouye, R.G. Westendorp, J.S. Saczynski // Lancet. – 2014. – V.383(9920). – P.911-22.

78. Jakobson, T. Postoperative complications and mortality after major gastrointestinal surgery / T. Jakobson, J. Karjagin, L. Vipp, M. Padar, A.H. Parik, L. Starkopf, H. Kern, O. Tammik, J. Starkopf // Medicina (Kaunas). – 2014. – V.50(2). – P.111-7.

79. Janssen, T.L. Risk factors for postoperative delirium after elective major abdominal surgery in elderly patients: A cohort study / T.L. Janssen, E.W. Steyerberg, M.C. Faes, J.H. Wijsman, P.D. Gobardhan, G.H. Ho, L. van der Laan. // Int J Surg. – 2019. – V.71. – P.29-35.

80. Janssen, T.L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis / T.L. Janssen, A.R. Alberts, L. Hooft, F. Mattace-Raso, C.A. Mosk, L. van der Laan // Clin Interv Aging. – 2019. – V.14. – P.1095-117.

81. Jevtovic-Todorovic, V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? / V. Jevtovic-Todorovic // Anesthesiol Clin. – 2016. – V.34(3). – P.439-51.

82. Jung, D.M. Apneic oxygen insufflation decreases the incidence of hypoxemia during one-lung ventilation in open and thoracoscopic pulmonary lobectomy: A randomized controlled trial / D.M. Jung, H.J. Ahn, S.H. Jung, M. Yang, J.A. Kim, S.M. Shin, S. Jeon // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2017. – V.154(1). – P.360-6.
83. Kakker, K. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia / K. Kakker, K.P. Padala, M. Kodali, P.R. Padala // *Curr Opin Pulm Med.* – 2018. – V.24(2). – P.173-8.
84. Kanova, M. Incidence and risk factors for delirium development in ICU patients - a prospective observational study / M. Kanova, P. Sklienka, K. Roman, M. Burda, J. Janoutova // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2017. - 161(2). – P.187-96.
85. Karlidag, R. The role of oxidative stress in postoperative delirium / R. Karlidag, S. Unal, O.H. Sezer, A. Bay Karabulut, B. Battaloglu, A. But, C. Ozcan // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2006. – V.28(5). – P.418-23
86. Karzai, W. Hypoxemia during one-lung ventilation: Prediction, prevention, and treatment / W. Karzai, K. Schwarzkopf // *Anesthesiology.* - 2009. - V.110. – P.1402–11.
87. Kassie, G.M. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review / G.M. Kassie, T.A. Nguyen, L.M. Kalisch Ellett, N.L. Pratt, E.E. Roughead // *BMC Geriatr.* – 2017. – V.17(1). – P.298.
88. Khan, B.A. Preventing Postoperative Delirium After Major Noncardiac Thoracic Surgery - A Randomized Clinical Trial / B.A. Khan, A.J. Perkins, N.L. Campbell, S. Gao, S.H. Khan, S. Wang, M. Fuchita, D.J. Weber, B.L. Zarzaur, M.A. Boustani, K. Kesler // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2018. – V.66(12). – P.2289-97.
89. Kim, J. Postoperative Cognitive Dysfunction and the Change of Regional Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery / J. Kim, J.K. Shim, J.W. Song, E.K. Kim, Y.L. Kwak // *Anesth Analg.* – 2016. – V.123(2). – P.436-44.

90. Kotekar, N. Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies / N. Kotekar, A. Shenkar, R. Nagaraj // Clin Interv. Aging. – 2018. – V.13. - P.2267-73.
91. Kotfis, K. The Practical Use of White Cell Inflammatory Biomarkers in Prediction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery / K. Kotfis, J. Ślązowska, K. Safranow, A. Szylińska, M. Listewnik // Brain Sci. – 2019. – V.9(11). - e308.
92. Kristek, G. Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial / G. Kristek, I. Radoš, D. Kristek, L. Kapural, N. Nešković, S. Škiljić, V. Horvat, S. Mandić, I. Haršanji-Drenjančević // Reg Anesth Pain Med. – 2019. – V.44(1). – P.59-68.
93. Kyeong, S. Neural predisposing factors of postoperative delirium in elderly patients with femoral neck fracture / S. Kyeong, J. E. Shin, K. H. Yang, W. S. Lee, T.S. Chung, J. J. Kim // Sci Rep/ – 2018. – V.8(1). – e7602.
94. Langer, T. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial / T. Langer, A. Santini, F. Zadek, M. Chiodi, P. Pugni, V. Cordolcini, B. Bonanomi, F. Rosini, M. Marcucci, F. Valenza, C. Marenghi, S. Inglese, A. Pesenti, L. Gattinoni // J Clin Anesth. – 2019. – V.52. – P.111-8.
95. Lawlor, P.G. Delirium in Patients With Cancer: Assessment, Impact, Mechanisms and Management / P.G. Lawlor, S.H. Bush // Nat Rev Clin Oncol. – 2015. – V.12(2). – P.77-92.
96. Lee, J.G. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview / J.G. Lee, S. Jun, Y.W. Cho, H. Lee, G.B. Kim, J.B. Seo, N. Kim // Korean J Radiol. – 2017. – V.18(4). – P.570-84.
97. Leonard, M. Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in a palliative-care unit / M. Leonard, S. Donnelly, M.

Conroy, P. Trzepacz, D.J. Meagher // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. -2011. – V.23(2). – P.180–8.

98. Leung, J.M. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? / J.M. Leung, L.P. Sands, E. Lim, T.L. Tsai, S. Kinjo // Am J Geriatr Psychiatry. – 2013. - V.21. – P.946–56

99. Li, H. Analysis of risk factors for delirium in the elderly patients after spinal operation / H. Li, C.D. Li, X.D. Yi, H. Liu, X.Y. Liu // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2012. – V.44(6). – P.847-50.

100. Lopes, R. Delirium and Psychotic Symptoms Associated with Hyperglycemia in a Patient with Poorly controlled Type 2 Diabetes Mellitus / R. Lopes, B.D. Pereira // Innov Clin Neurosci. – 2018. – V.15(5-6). – P.30-3.

101. Lopez, M.G. Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery / M.G. Lopez, P. Pandharipande, J. Morse, M.S. Shotwell, G.L. Milne, M. Pretorius, A.D. Shaw, L.J. Roberts, F.T. Billings // Free Radic Biol Med. – 2017. – V.103. – P.192-198.

102. López-Torres, I. Changes in Cognitive Status in COPD Patients Across Clinical Stages / I. López-Torres, M.C. Valenza, I. Torres-Sánchez, I. Cabrera-Martos, J. Rodriguez-Torres, M.P. Moreno-Ramírez // COPD. – 2016. – V.13(3). – P.327

103. Maheshwari, K. Hypotension Prediction Index software for management of hypotension during moderate- to high-risk noncardiac surgery: protocol for a randomized trial / K. Maheshwari, T. Shimada, J. Fang, I. Ince, E.J. Mascha, A. Turan, A. Kurz, D.I. Sessler // PMC Clinical Trial – 2019. – V.20(1). - P.255.

104. Mailhot, T. Delirium After Cardiac Surgery and Cumulative Fluid Balance: A Case-Control Cohort Study / T. Mailhot, S. Cossette, J. Lambert, W. Beaubien-Souigny, A. Cournoyer, E. O'Meara, M.A. Maheu-Cadotte, G. Fontaine, J. Bouchard, Y. Lamarche, A. Benkreira, A. Rochon, A. Denault // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2019. – V.33(1). – P.93-101.

105. Maldonado, J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways / J.R. Maldonado // Am J Geriatr Psychiatry. – 2013. – V.21(12). – P.1190-222.
106. Maldonado, J.R. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure / J.R. Maldonado // Int J Geriatr Psychiatry. – 2018. - V.33(11). – P.1428-57.
107. Malik, A.T. Incidence, risk factors and clinical impact of postoperative delirium following open reduction and internal fixation (ORIF) for hip fractures: an analysis of 7859 patients from the ACS-NSQIP hip fracture procedure targeted database / A.T. Malik, C.E. Quatman, L.S. Phieffer, T.V. Ly, S.N. Khan // Eur J Orthop Surg Traumatol. – 2019. – V.29(2). – P.435-46.
108. Marcantonio, E.R. Delirium in Hospitalized Older Adults / E.R. Marcantonio // N. Engl. J. Med. – 2017. - V. 377(15). – P.1456-66.
109. Moore, A.D. Emergence Delirium in Pediatric Anesthesia / A.D. Moore, D.L. Anghelescu // Paediatr Drugs. - 2017. - V.19(1). – P.11-20.
110. Morino, T. Risk Factors for Delirium after Spine Surgery: An Age-Matched Analysis / T. Morino, M. Hino, S. Yamaoka, H. Misaki, T. Ogata, H. Imai, H. Miura // Asian Spine J. – 2018. – V.12(4). – P.703-9.
111. Moucha, C.S. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty / C.S. Moucha, M.C. Weiser, E.J. Levin. // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2016. – V.24(2). – P.60-73.
112. Mufti, H.N. Exploiting Machine Learning Algorithms and Methods for the Prediction of Agitated Delirium After Cardiac Surgery: Models Development and Validation Study / H.N. Mufti, G.M. Hirsch, S.R. Abidi, S.S.R. Abidi // JMIR Med Inform – 2019. – V.7(4). – e14993.
113. Munteanu, A. How do surgical stress and low perioperative serum protein and albumin impact upon short term morbidity and mortality in gastric cancer surgery? / A. Munteanu, D. Munteanu, S. Tigan, A. Bartos, C. Iancu // Clujul Med. – 2017. – V.90(1). – P.71-85.

114. Myint, P.K. Is anemia associated with cognitive impairment and delirium among older acute surgical patients? / P.K. Myint, S. Owen, K. McCarthy, L. Pearce, S.J. Moug, M.J. Stechman, J. Hewitt, B. Carter. // Geriatr Gerontol Int. – 2018. – V.18(7). – P.1025-30.
115. Nair, B.G. The effect of intraoperative blood glucose management on postoperative blood glucose levels in noncardiac surgery patients / B.G. Nair, M. Horibe, M.B. Neradilek, S.F. Newman, G.N. Peterson // Anesthesia & Analgesia. – 2016. – V.122(3). – P. 893–902.
116. Nazemi, AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery / Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. // Clin Spine Surg. – 2017. – V.30(3). – P.112-9.
117. Neerland, B.E. Perioperative hemodynamics and risk for delirium and new onset dementia in hip fracture patients; A prospective follow-up study / B.E. Neerland, M. Krogseth, V. Juliebø, A. Hylen Ranhoff, K. Engedal, F. Frihagen, J. Ræder, T. Bruun Wyller, L.O. Watne // PLoS One. – 2017. – V.12(7). - e0180641.
118. Neufeld, K.J. Evaluation of two delirium screening tools for detecting postoperative delirium in the elderly / K.J. Neufeld, J.S. Leoutsakos, F.E. Sieber, D. Joshi, B.L. Wanamaker, J. Rios-Robles, D.M. Needham // Br. J. Anaesth. – 2013. - V111. – P.612–8.
119. Neuner, B., Hadzidiakos D., BettelliG.Aging Pre- and postoperative management of risk factors for postoperative delirium: who is in charge and what is its essence? / B. Neuner, D. Hadzidiakos, G. Bettelli // ClinExpRes. – 2018. – V.30(3). – P.245-8.
120. Ng, K.T. Effect of nicotine replacement therapy on mortality, delirium, and duration of therapy in critically ill smokers: a systematic review and meta-analysis / K.T. Ng, M. Gillies, D.M. Griffith // Anaesth Intensive Care. – 2017. – V.45(5). – P.556-61.

121. Noimark, D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient / D. Noimark // Age Ageing. – 2009. – V.38(4). – P.368-73.
122. Norden, D. M. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation / D.M. Norden, J.P. Godbout // Neuropathology and applied neurobiology. – 2013. – V.39(1). – P. 19-34.
123. Oh, J. Prediction and early detection of delirium in the intensive care unit by using heart rate variability and machine learning / J. Oh, D. Cho, J. Park, S.H. Na, J. Kim, J. Heo, C.S. Shin, J.J. Kim, J.Y. Park, B. Lee // Physiol Meas. – 2018. – V.39(3). – e.035004.
124. Oh, S.T. Postoperative delirium / Oh S.T., Park J.Y. // Korean J Anesthesiol. – 2019. – V.72(1). – P.4-12.
125. Ozyurtkan, M.O. Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes / M.O. Ozyurtkan, B. Yildizeli, K. Kuscu, N. Bekiroglu, K. Bostanci, H.F. Batirel, M. Yüksel // Eur J Cardiothorac Surg. - 2010. – V.37. – P.1152-7.
126. Pan, H. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / H. Pan, C. Liu, X. Ma, Y. Xu, M. Zhang, Y. Wang // Can J Anaesth. – 2019. – V.66(12). – P.1489-500.
127. Pandharipande, P.P. Long-term cognitive impairment after critical illness / P.P. Pandharipande, T.D. Girard, J.C. Jackson // N. Engl. J. Med. – 2013. – V.369. – P.1306–16.
128. Pappa, M. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction / M. Pappa, N. Theodosiadis, A. Tsounis, P. Sarafis // Electron Physician. – 2017. – V.9(2). – P.3768-75.
129. Park, H. Smoking Cessation and the Risk of Hyperactive Delirium in Hospitalized Patients: A Retrospective Study / H. Park, K.W. Kim, I.Y. Yoon // Can J Psychiatry. – 2016. – V.61(10). – P.643-51.

130. Park, S. The prognostic nutritional index and postoperative complications after curative lung cancer resection: A retrospective cohort study / S. Park, H.J. Ahn, M. Yang, J.A. Kim, J.K. Kim, S.J. Park // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2019. – V. 160(1). – P.276-85.
131. Patel, V. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review / Patel V, Champaneria R, Dretzke J, Yeung J. // *BMJ Open.* – 2018. – V.8(12). - e020757.
132. Paulo, M. Dementia and Delirium in the Elderly Hospitalized Patient: Delirium Is a Medical Emergency / M. Paulo, E.A. Scruth, S. R. Jacoby // *Clin Nurse Spec.* – 2017. – V.31(2). – P.66-9.
133. Perbet, S. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: A randomised double-blind control trial / S. Perbet, F. Verdonk, T. Godet, M. Jabaudon, C. Chartier, S. Cayot, R. Guerin, D. Morand, J.E. Bazin, E. Futier, B. Pereira, J.M. Constantin // *Anaesth Crit Care Pain Med.* – 2018 – V.37(6). – P.589-95.
134. Peterson, J.F. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients / J.F. Peterson, B.T. Pun, R.S. Dittus, J.W.W. Thomason, J.C. Jackson, A.K. Shintani, E.W. Ely // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2006. – V. 54(3). – P. 479-84.
135. Pinho, C. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors / C. Pinho, S. Cruz, A. Santos, F.J. Abelha // *J Clin Anesth.* – 2016. – V.33. – P.507-13.
136. Popat, M. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation / M. Popat, V. Mitchell, R. Dravid, A. Patel, C. Swampillai, A. Higgs // *Anaesthesia.* – 2012. – V.67(3). – P.318-40.
137. Qi, J. Postoperative serum albumin decrease independently predicts delirium in elderly subjects after total joint arthroplasty / J. Qi, C. Liu, L. Chen, J. Chen // *Curr Pharm Des.* – 2020. – V.26(3). – P.386-94.

138. Quan, C. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery / C. Quan, J. Chen, Y. Luo, L. Zhou, X. He, Y. Liao, J. Chou, Q. Guo, A.F. Chen, O. We // Brain Behav. – 2019. – V.9(4). - e01238.
139. Radinovic, K. Impact of intraoperative blood pressure, blood pressure fluctuation, and pulse pressure on postoperative delirium in elderly patients with hip fracture: A prospective cohort study / K. Radinovic, L. Markovic Denic, Z. Milan, A. Cirkovic, M. Baralic, V. Bumbasirevic // Injury. – 2019. – V.50(9). – P.1558-64.
140. Ravi, B. Association of Duration of Surgery with Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair / B. Ravi, D. Pincus, S. Choi, R. Jenkinson, D.N. Wasserstein, D.A. Redelmeier // JAMA Netw Open. – 2019. – V.2(2). - e190111.
141. Regier1, D.A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®). American Psychiatric Association – American Psychiatric Pub, 2013. – 991p.
142. Rengel, K.F. Postoperative delirium / K.F. Rengel, P.P. Pandharipande, C.G. Hughes // Presse Med. – 2018. – V.47(4). – P.53-64.
143. Riley, L.K. Comparison of postoperative surgical stress following robotic thyroidectomy and open thyroidectomy: a prospective pilot study / L.K. Riley, J. Rupert, H. P. Se, H.K.H.K. Kyung, J. P. Sung // Surg. Endosc. – 2016. – V.30(9). – P.3861-6.
144. Robinson, T.N. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults / T.N. Robinson, C.D. Raeburn, Z.V. Tran, L.A. Brenner, M. Moss // Arch Surg. – 2011. - V146. -P.295–300.
145. Rodrigues, T.F.D.C. Open, laparoscopic, and robotic-assisted hepatectomy in resection of liver tumors: a non-systematic review / T.F.D.C. Rodrigues, B. Silveira, F.P. Tavares, G.M. Madeira, I.P. Xavier, J.H.C. Ribeiro, R.M.O.S. Pereira, S.L. Siqueira // Arq Bras Cir Dig. – 2017. – V.30(2). – P.155-60.

146. Ruth, S. WHO Guidelines Risk reduction of cognitive decline and dementia Authors: World Health Organization / 2019. – 96 p.
147. Saito, J. Can dexmedetomidine protect against surgical stress response? / J. Saito, D. Ma // Clin. Transl. Med. – 2020. V.10(2). – e.96.
148. Salluh, J.I. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Version 2. / J.I. Salluh, H. Wang, E.B. Schneider, N. Nagaraja, G. Yenokyan, A. Damluji, R.B. Serafim, R.D. Stevens // BMJ. – 2015. – V.350. - h2538.
149. Saxena, S. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery / S. Saxena, M. Maze // Presse Med. – 2018. - 47(4). – P.73-81.
150. Schenning, K.J. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient / K.J. Schenning, S.G. Deiner // Anesthesiol Clin. – 2015. – V.33(3). – P.505–16.
151. Schoen, J. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial / J. Schoen, L. Husemann, C. Tiemeyer, A. Lueloh, B. Sedemund-Adib, K-U. Berger, M. Hueppe, M. Heringlake // Br J Anaesth. – 2011. – V.106. – P.840–50.
152. Selzer, M.L. The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument / M.L. Selzer // Am J Psychiatry. - 1971. - V.127(12). – P.1653-8.
153. Sessler, C.N. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients / C.N. Sessler, M.S. Gosnell, M.J. Grap, G.M. Brophy, P.V. O'Neal, K.A. Keane, E.P. Tesoro, R.K. Elswick // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – V.166. – P.1338-44.
154. Setters, B. Delirium / Setters B., Solberg L.M. // Prim Care. – 2017. – V.44(3). – P.541-59.
155. Shen, Y. Risk factors for delirium of elderly patients undergoing hip fracture operation / Y. Shen, H.L. Shen, W. Zhang, X.T. // Fang Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2013. – V.93(41). – P.3276-9.

156. Shi, C. Risk Factors for Delirium After Spinal Surgery: A Meta-Analysis. / C. Shi, C. Yang, R. Gao, W. Yuan // World Neurosurg. – 2015. – V.84(5). – P.1466-72.
157. Shiono, S. Postoperative complications in elderly patients after lung cancer surgery / S. Shiono, M. Abiko, T. Sato // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2013. – V.16. – P.819-23.
158. Siddall, E. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management / E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan // Kidney International. – 2017. – V.92. – P. 37–46.
159. Slooter, A.J. Delirium in critically ill patients / A.J. Slooter, R.R. Van De Leur, I.J. Zaal // Handb Clin Neurol. – 2017. – V.141. – P.449-66.
160. Smulter, N. Disturbances in Oxygen Balance During Cardiopulmonary Bypass: A Risk Factor for Postoperative Delirium / N. Smulter, H.C. Lingeblad, Y. Gustafson, B. Olofsson, K.G. Engström, M. Appelblad, S. Svenmarker // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2018. – V.32(2). – P.684-90.
161. Sousa, G. Postoperative delirium in patients with history of alcohol abuse / G. Sousa, C. Pinho, A. Santos, F.J. Abelha // Rev Esp Anestesiol Reanim. – 2017. – V.64(4). – P.214-22.
162. Su, X. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / X. Su, Z.T. Meng, X.H. Wu, F. Cui, H.L. Li, D.X. Wang, X. Zhu, S.N. Zhu, M. Maze, D. Ma // Lancet. – 2016. – V.388(10054). – P.1893-902.
163. Tabatabaie, O. Leukocytosis and neutrophilia after laparoscopic gastricectomy / O. Tabatabaie, S. Maleki, M. Talebpour // Acta Chir Belg. – 2017. – V.117(2). – P.99-103.
164. Tahir, M. Risk factors for onset of delirium after neck of femur fracture surgery: a prospective observational study / M. Tahir, S.S. Malik, U. Ahmed, J. Kozdryk, S.H. Naqvi, A. Malik. // SICOT J. – 2018. – V.4. - P.27.

165. Tang, N. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment / N. Tang, C. Ou, Y. Liu, Y. Zuo, Y. Bai // J Int Med Res. – 2014. – V.42. – P.1252–61.
166. Tantardini, V. Intraoperative hypotension and delirium in patients with hip fracture / V. Tantardini, F. Roca, O. Bahri, V. Compere, F. Dujardin, P. Chassagne // Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. – 2020. – V.18(1). – P.25-33.
167. Tao, L. Prediction of postoperative delirium by comprehensive geriatric assessment among elderly patients with hip fracture / L. Tao, X. Xiaodong, M. Qiang, L. Jiao, Z. Xu // Ir J Med Sci. – 2019. – V.188(4). – P.1311-15.
168. Theologou, S. Perioperative predictors of delirium and incidence factors in adult patients post cardiac surgery / S. Theologou, K. Giakoumidakis, C. Charitos // Pragmat Obs Res. – 2018. – V.9. – P.11-9.
169. Tomasi, R. Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery / R. Tomasi, V. Dossow-Hanfstingl // Curr opin anesthesiol. – 2014. - V.27. – P.44–8.
170. Tomaszewski, D. Biomarkers of brain damage and postoperative cognitive disorders in orthopedic patients: An update / D. Tomaszewski // Biomed. Res. – 2015. – V.2015. – P.1-16.
171. Tomlinson, E. Delirium / E. Tomlinson // Aust Nurs Midwifery J. – 2016. – V.24(3). – P.22-5.
172. Tsuruta, R. Comparison of clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in critically ill adult patients / R. Tsuruta, M. Fujita // Acute Med Surg. – 2018. – V.5(3). – P.207-12.
173. Vasilevskis, E.E. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient / E.E. Vasilevskis, R. Chandrasekhar, C.H. Holtze, J. Graves, T. Speroff, T.D. Girard, M.B. Patel, C.G. Hughes, A. Cao, P.P. Pandharipande, E.W. Ely // Med Care. – 2018. – V.56(10). – P.890-7.

174. Verhage, R.J. Reduced local immune response with continuous positive airway pressure during one-lung ventilation for oesophagectomy. / R.J Verhage, J. Boone, G.T. Rijkers, G.J. Cromheecke, A.C. Kroese, T.J. Weijs, I.H. Borel Rinkes, R. van Hillegersberg // Br J Anaesth. - 2014. - V.112. - P.920–8.
175. Vlisides, P.E. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium / P. Vlisides, M. Avidan // F1000Res. – 2019. – V.8. - F1000. Faculty Rev-607
176. Vlisides, P.E. Perioperative Epidural Use and Risk of Delirium in Surgical Patients: A Secondary Analysis of the PODCAST Trial / P.E. Vlisides, A. Thompson, B.S. Kunkler, H.R. Maybrier, M.S. Avidan, G.A. Mashour // PODCAST Research Group. Anesth Analg. – 2019. – V.128(5). – P.944-52.
177. Wang, L.H. Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries / L.H Wang, D.J. Xu, X.J. Wei, H.T. Chang, G.H. Xu // BMC Psychiatry. – 2016. – V.16(1). – P.418.
178. Wang, Y. Predicting postoperative delirium after microvascular decompression surgery with machine learning / Y. Wang, L. Lei, M. Ji, J. Tong, C.M. Zhou, J.J. Yang // J Clin Anesth. – 2020. – V.66. – e.109896.
179. Wang, Y. Risk Factors and Incidence of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Laryngectomy / Y. Wang, H. Yu, H. Qiao, C. Li, K. Chen, X. Shen // Head and Neck Surgery Foundation. – 2019. – V.161.- P.807-13.
180. Weinstein, S.M. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors / S.M. Weinstein, L. Poulsides, L.R. Baaklini, E.E. Mörwald, C. Cozowicz, J.N. Saleh, M.B. Arrington, J. Poeran, N. Zubizarreta, S.G. Memtsoudis. // Br. J. Anaesth. – 2018. - V.120(5). – P.999-1008.
181. Wesselink, E.M. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery / E.M. Wesselink, T.H. Kappen, W.A. van Klei, J.M. Dieleman, D. van Dijk, A.J. Slooter // Br J Anaesth. – 2015. – V.115. – P.427-33.

182. Weiser, T.G. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes / T.G. Weiser, A.B. Haynes, G. Molina, S.R. Lipsitz, M.M. Esquivel, T. Uribe-Leitz, R. Fu, T. Azad, T.E. Chao, W.R. Berry, A.A. Gawande // Lancet. – 2015. – V.385 (2). – P.11.
183. Wijeysundera, D.N. METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study / D.N. Wijeysundera, R.M. Pearse, M.A. Shulman, T.E.F. Abbott, E. Torres, A. Ambosta, B.L. Croal, J.T. Granton, K.E. Thorpe, M.P.W. Grocott, C. Farrington, P.S. Myles, B.H. Cuthbertson // Lancet. – 2018. – V.391(10140). – P.2631-40.
184. Wilby, K.J. Nicotine replacement therapy in the intensive care unit: A systematic review/ K.J. Wilby, C.K. Harder // J Intensive Care Med. – 2014. -V.29(1). – P.22-30.
185. Survey / F. Xie // L Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2019. – V.14. – P. 403-8.
186. Zanden, V. The Effects of Blood Transfusion on Delirium Incidence / V. van der Zanden, S.J. Beishuizen, R.M. Scholtens, A. de Jonghe, S.E. de Rooij, B.C. van Munster // J Am Med Dir Assoc. – 2016. – V.17(8). – P.748-53.
187. Zanden, V. The Effect of Treatment of Anemia with Blood Transfusion on Delirium: A Systematic Review. / V. van der Zanden, S.J. Beishuizen, L.M. Swart , S.E. de Rooij, B.C. van Munster // J Am Geriatr Soc. – 2017. – V.65(4). – P.728-37.
188. Zelhart, M. Robotic versus laparoscopic versus open colorectal surgery: towards defining criteria to the right choice / M. Zelhart, A.M. Kaiser // Surg Endosc. – 2018. – V.32(1). – P.24-38.
189. Zeng H, Li Z, He J, Fu W. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / H. Zeng, Z. Li, J. He, W. Fu // PLoS One. - 2019. – V.14(8). – e.0218088.
190. Zhang, X. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cognitive Dysfunction: A Meta-Analysis of Current Studies / X. Zhang, X. Cai, X.

Shi, Z. Zheng, A. Zhang, J. Guo, Y.J Fang // Alzheimers Dis. – 2016. – V.52(1). – P.101-11.

191. Zhu, C. Restrictive versus liberal strategy for red blood-cell transfusion in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis / C. Zhu, J. Yin, B. Wang, Q. Xue, S. Gao, L. Xing, H. Wang, W. Liu, X. Liu // Medicine (Baltimore). – 2019. – V.98(32). - e16795.

192. Zipser, C.M. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients / C. M. Zipser, J. Deuel, J. Ernst, M. Schubert, M. Weller, R. von Känel, S. Boettger // J Neurol. – 2019. – V.266(12). – P.3065-75.

Приложение А**MAST (The Michigan Alcoholism Screening Test)****Мичиганский тест алкогольной зависимости**

[Selzer ML., 1971]

№	ВОПРОС:	«ДА»	«НЕТ»
1	Считаете ли Вы себя нормально пьющим человеком?		
2	Наблюдались ли у Вас когда-либо провалы памяти (амнезия) вследствие употребления алкоголя?		
3	Вызывает ли Ваше употребление алкоголя беспокойство и жалобы Ваших родных и близких?		
4	Можете ли Вы без особых усилий остановиться после одного или двух тостов?		
5	Приходилось ли Вам испытывать чувство вины по поводу Вашей выпивки?		
6	Считают ли Вас Ваши родные и близкие нормально пьющим человеком?		
7	Пытались ли Вы ограничить Ваше употребление алкоголя определенным временем дня или определенным местом?		
8	Всегда ли Вы можете остановиться, если у Вас есть такое намерение?		
9	Приходилось ли Вам посещать собрания Анонимных Алкоголиков?		
10	Случалось ли Вам попадать в ситуацию физического насилия в то время, когда Вы находились в состоянии алкогольного опьянения?		
11	Возникали ли у Вас проблемы в отношениях с родными и близкими вследствие Вашей выпивки?		
12	Приходилось ли членам Вашей семьи обращаться за помощью вследствие Вашей выпивки?		
13	Приходилось ли Вам терять друзей вследствие Вашей выпивки?		
14	Приходилось ли Вам иметь неприятности на работе по поводу Вашей выпивки?		
15	Приходилось ли Вам терять работу из-за Вашей выпивки?		

16	Случалось ли так, что Вы пренебрегали Вашими основными обязанностями, такими как семья, работа или учеба, в течение двух или более дней вследствие Вашей выпивки?		
17	Случалось ли Вам употреблять алкоголь по утрам?		
18	Говорили ли Вам, что у Вас проблемы с печенью?		
19	Бывала ли у Вас белая горячка?		
20	Приходилось ли Вам обращаться за помощью по поводу Вашей выпивки?		
21	Приходилось ли Вам попадать в больницу вследствие Вашей выпивки?		
22	Приходилось ли Вам попадать в психиатрическую больницу в связи с употреблением Вами алкоголя?		
23	Приходилось ли Вам быть пациентом психотерапевта по поводу Ваших эмоциональных проблем, так или иначе связанных с употреблением Вами алкоголя?		
24	Приходилось ли Вам попадать под арест, даже ненадолго, в состоянии алкогольного опьянения?		
25	Случалось ли Вам быть арестованным за вождение машины в нетрезвом виде?		

ПОДСЧЕТ БАЛЛОВ

Вопр ос №	«Д А»	«НЕ Т»	Вопр ос №	«Д А»	«НЕ Т»	Вопр ос №	«Д А»	«НЕ Т»	Вопр ос №	«Д А»	«НЕ Т»
1.	0	2	7.	0	0	13.	2	0	19.	5	0
2.	2	0	8.	0	2	14.	2	0	20.	5	0
3.	1	0	9.	5	0	15.	2	0	21.	5	0
4.	0	2	10.	1	0	16.	2	0	22.	2	0
5.	1	0	11.	2	0	17.	1	0	23.	2	0
6.	0	2	12.	2	0	18.	2	0	24.	2	0
Максимально возможный балл: 54.									25.	2	0

Суммируйте все баллы.

Проверить по таблице вероятность алкоголизма:

От 0 до 3 баллов	Вероятно, не алкоголик
От 5 до 9 баллов	80 %-ая вероятность алкоголизма
10 или больше баллов	Почти 100 %-ая вероятность алкоголизма

Приложение Б

CAM-ICU (Confusion assessment method for the intensive care unit)

Метод оценки спутанности сознания в реанимации

[Ely E.W., Margolin R., Francis J. et al., 2001]

Алгоритм оценки помрачнения сознания по CAM-ICU заключается в следующем:

1. Выявить изменения ментального статуса в сравнении с догоспитальным или же определитьcanoобразные колебания аномального поведения, сменяемые в течение суток. Отсутствие изменений исключает делирий.

2. Выявить нарушение внимания с использованием следующих тестов:

Буквенный тест: «Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А». Прочтите буквы из следующего списка: АБРАКАДАБРА (буквы произносить отдельно с паузой 3 сек). Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» или сжимает руку на любую другую букву, кроме «А».

Тест с картинками: исследуемому пациенту показывают пять изображений, затем их смешивают с пятью другими, после чего все картинки показывают пациенту и просят указать те, которые он уже видел

Выявление в любом из тестов более 2 ошибок свидетельствует о нарушении внимания, т. е. тест положительный.

Отсутствие изменений исключает делирий.

3. Определить нарушение мыслительных процессов, о чем свидетельствовала бессвязная и нелогичная речь, разговор, не имеющий отношения к делу. Для точного выявления задаётся 4 простых вопроса на логику: плавает ли камень в воде, плавает ли рыба в воде и прочее. Также применяется и тест с командами: попросить пациента показать количество пальцев, которое исследователь ему показывает, то одной рукой, то другой. Более 1 ошибки свидетельствует о том, что тест положительный.

4. Оценка изменения сознания оценивалась с помощью шкалы возбуждения-седации Ричмонда (RASS). При показателе, не равном 0, тест положительный.

Для диагностики делирия обязательным являлось выявление признаков 1, 2, а также 3 или 4.

Приложение В**RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)**

Ричмондская шкала оценки ажитации и седации

[Sessler C. N., Gosnell M.S. et al., 2002]

Балл	Термин	Описание состояния
+4	Крайне агрессивен	Пациент проявляет явную агрессивность, ярость, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала
+3	Крайне возбуждён	Пытается удалить трубки или катетеры, агрессивен по отношению к медицинскому персоналу
+2	Возбуждён	Осуществляет частые бесцельные движения или борется с аппаратом ИВЛ
+1	Беспокоен	Проявляет тревогу, беспокойство, но движения не носят агрессивного или энергичного характера
0	Бодрствует, спокоен	
-1	Сонлив	Сонлив, но поддерживает длительное (>10 секунд) бодрствование – открытие глаз, зрительный контакт – в ответ на голос
-2	Лёгкая седация	Кратковременное (<10 секунд) пробуждение со зрительным контактом в ответ на голос
-3	Умеренная седация	Движения или открытие глаз в ответ на голос, но зрительный контакт отсутствует
-4	Глубокая седация	На голос не отвечает, однако при физической стимуляции происходят движения либо открываются глаза
-5	Отсутствие пробуждения	Реакция на голосовую или физическую стимуляцию отсутствует