

УДК 616.61-001.4-036.11-08

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ЭКСТРЕННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (обзор)**

Шарипова Висолат Хамзаевна-

д.м.н., руководитель отдела реанимации и анестезиологии РНЦЭМП

Лутфиллаев Одил Камолханович -

Докторант, врач анестезиолог-реаниматолог РНЦЭМП,

Бердиев Нодир Файзиевич-

Докторант, врач анестезиолог-реаниматолог РНЦЭМП,

АННОТАЦИЯ

Целью рекомендованного обзора – унификация известных данные по проблеме послеоперационного делирия (ПОД) как частого осложнения у пациентов пожилого возраста. Это наиболее распространено у пожилых пациентов с нейрокогнитивными нарушениями, а также те, кто подвергается экстренным процедурам. Доклинические и клинические исследования последних лет раскрыли больше о патофизиологии послеоперационного делирия и могут предложить больше потенциальных терапевтических возможностей. В обзоре, основанном на публикациях зарубежных авторов, приводятся современные аспекты о патогенезе, факторах риска, диагностике, методах лечения и профилактике ПОД. Возрастающий нужды в этом проблематике имеет кроме клинического значения и четкие экономические предпосылки. Используя расширенную структуру путей восстановления, включающую стратификацию риска, снижение риска и таргетную терапию, мы имеем проанализировать текущие клинические данные о валидности оценок ПОД для хирургической популяции, эффективность вмешательств по снижению риска ПОД и варианты лечения установившегося ПОД.

Ключевые слова: *послеоперационный делирий (ПОД), CAM-ICU, ICDSC, RASS*

ABSTRACT

The purpose of the recommended review is to unify the known data on the problem of postoperative delirium (POD) as a common complication in elderly patients. It is most common in older patients with neurocognitive impairments and those undergoing emergency procedures. Preclinical and clinical studies in recent

years have revealed more about the pathophysiology of postoperative delirium and may suggest more potential therapeutic options. The review, based on the publications of foreign authors, provides modern aspects of the pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment methods and prevention of POD. The growing need for these problems has, in addition to clinical significance, clear economic prerequisites. Using an expanded framework for recovery pathways, including risk stratification, risk reduction, and targeted therapy, we have an analysis of current clinical data on the validity of POD estimates for the surgical population, the effectiveness of POD risk reduction interventions, and treatment options for established POD.

Key words: *postoperative delirium (POD), CAM-ICU, ICDSC, RASS*

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы проблеме расстройств сознания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) уделяется все возрастающее внимание. Более того, ряд заметных анестезиологов считают “энцефалопатию” и “острые неспецифические психозы” (основные “маски” ПОД) едва ли не главной проблемой в ОРИТ [2,3]. Однако справедливо мнение, что многие реаниматологи мало знакомы с данным вопросом, а в отечественных публикациях не всегда достаточно точно проводят разграничение понятий “делирий”, “послеоперационная когнитивная дисфункция” и “деменция”. ПОД - когнитивное расстройство, характеризующееся острым и колеблющееся нарушение внимания и осведомленности и обычно возникает между послеоперационными периодами (2-5 дни). Хотя его частота в общем хирургическом численность населения составляет 2–3%, по сообщениям, до 50–70% групп пациентов высокого риска. Кроме того, возникновение послеоперационного делирия связано со значительным повышением заболеваемости и смертности, а также со здоровьем расходуемые ресурсы.

Исследования на животных и людях привели к развитию несколько гипотез относительно патофизиологии послеоперационного делирия; с его помощью предлагаются и разрабатываются новые методы лечения. Однако в настоящее время количество варианты лечения, доступные для клинического использования. На сегодняшний день наиболее эффективный подход к ведению послеоперационного делирия использовались меры по снижению риска, такие как переориентация, дексмететомидин и мелатонин[3,9].

С другой стороны, с каждым годом количество хирургических вмешательств в экстренной хирургии неуклонно возрастает, пропорционально увеличивается число пациентов старшей возрастной категории. Старение

общества – серьезная социально-экономическая проблема [1,6]. Увеличение возраста пациентов неминуемо ведет к возрастанию риска развития послеоперационных осложнений. Одним из наиболее частых осложнений у пациентов старшей возрастной группы является развитие послеоперационного делирия (ПОД). Проблема послеоперационного делирия (ПОД) достаточно давно и активно обсуждается в медицинской литературе. На сегодняшний день в мире ежегодно проводится более 230 миллионов оперативных вмешательств, при этом частота ПОД варьирует в зависимости от типа хирургических операций, возраста и целого ряда факторов риска. По данным современных исследований, ПОД диагностируется лишь в 12-35% случаев; 60-дневная летальность составляет до 3% в плановой хирургии и повышается до 10% при экстренных оперативных вмешательствах [4].

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Развитие ПОД серьезно осложняет течение восстановительного периода после операции, травмы и увеличивает летальность среди пациентов. Частота развития ПОД у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) варьирует в широких пределах и составляет 13–80% [1,19]. Последствия ПОД включают в себя когнитивные расстройства, продление сроков лечения, госпитализации и повышение летальности, что ведет к значимому увеличению затрат системы здравоохранения [18].

В пользу того, что обсуждаемая проблема подлежит изучению именно специалистами в области анестезиологии-реаниматологии свидетельствует тот факт, что ПОД в палате интенсивной терапии (ОРИТ) существенно ухудшает прогноз основного заболевания: его возникновение ассоциируется удлинением сроков госпитализации и повышенной летальностью [5,6]. В практических рекомендациях по длительному применению седативных и обезболивающих средств у тяжелобольных взрослых данному утверждению присвоен наивысший уровень доказательства – А [19]. По современным представлениям, развитие делирия в послеоперационном периоде можно ожидать у 36,8% пациентов [7], у 70% пациентов ПИТ, находящихся на ИВЛ [8–10]. В старшей возрастной группе частота инцидентов существенно возрастает [11]. Наконец, весьма впечатляют суммы, затрачиваемые на лечение данного состояния: так, в США на указанные цели ежегодно тратится от 38 млн. до 152 млн. долларов [50].

В настоящее время существует общепринятая классификация типов клинических проявлений ПОД, впервые предложенная в 1983 г. Z. Lipowski:

1. Гипоактивный делирий (пациент выглядят подавленными, ослабленными, отстраненными со слабой реакцией на стимулы).
2. Гиперактивный делирий (пациенты возбуждены или агрессивны, могут демонстрировать бредовые идеи и галлюцинации).
3. Смешанный тип делирия (происходит смена гипо- и гиперактивного типов делирия) [2,19].

По данным J. Peterson и соавт., гипоактивный делирий встречается в 43,5% наблюдений, смешанный ПОД - в 54,1%, гиперактивный - в 1,6%. О подобном распределении сообщают и другие авторы. При этом гиперактивный ПОД наиболее прогностически благоприятный, поскольку он является наиболее хорошо выявляемой формой ПОД и соответственно эти пациенты своевременно получают адекватную терапию. Кроме этого, в отличие от гипоактивного и смешанного ПОД для развития гиперактивного ПОД необходимы отсутствие грубых структурных нарушений мозга и относительная сохранность функциональных связей между его различными отделами. Другая ситуация складывается у пациентов с гипоактивным ПОД, у которых он остается невыявленным в 66-84% случаев, и эти пациенты не получают адекватной целенаправленной терапии. Вместе с этим пациенты с гипоактивным ПОД имеют, как правило, более выраженное повреждение мозга [1,2,4].

Многие авторы расценивают делирий как полиэтиологический синдром поражения ЦНС. А по мнению M. Figueroa-Ramos (2013 г.) на сегодняшний день основными гипотезами развития ПОД являются следующие:

1. В результате нарушения синтеза, выделения и инактивации нейротрансмиттеров, дисбаланс важнейших нейромедиаторов головного мозга – ацетилхолина и дофамина, которые являются антагонистами: дофамин повышает нейрональную возбудимость, а ацетилхолин снижает. Дисбаланс одного или обоих медиаторов вызывает нарушение работы нейронов. По мнению ряда авторов, увеличение дофаминэргической или снижение ацетилхолинэргической активности сопровождается развитием ПОД. Важным доказательством правильности этой гипотезы является достаточно высокая клиническая эффективность галоперидола – мощного блокатора дофаминэргической системы мозга в лечении пациентов с ПОД [4]. С другой стороны, терапия препаратами дофамина достоверно повышает риск развития делирия, что еще раз свидетельствует в пользу этой гипотезы патогенеза делирия. Существуют другие медиаторные системы, которые, вероятно, также участвуют в патогенезе делирия. Это серотонин, ГАМК, глутамат, гистамин,

норадреналин. Значимость этих медиаторных систем подтверждается эффективностью атипичных нейролептических препаратов, которые гораздо избирательнее, чем галоперидол, воздействуют на дофаминергические рецепторы, блокируя при этом серотониновые, гистаминовые и другие рецепторы. Значение α -симпатомиметических препаратов - дексмететомедина и клонидина - в профилактике, а, возможно, и в лечение делирия также доказывают участие в его патогенезе не только исключительно серотонина и дофамина, но и других медиаторных систем [14].

2. Аминокислота триптофан, которая активно транспортируется с помощью LAT1-белков (Large amino-acid transporter1) через гематоэнцефалический барьер, является предшественником серотонина и мелатонина. Низкий уровень триптофана и, следовательно, серотонина и мелатонина способствует развитию делирия гиперактивного типа. Высокий уровень триптофана и, соответственно, серотонина и мелатонина способствует развитию гипоактивного типа ПОД.

Интересную точку зрения представляют собою работы Lewis M.C. и Balan S. (2014 г.). Lewis M.C. считает, что патогенез делирия заключается в нарушении метаболизма триптофана, а Balan S. выдвинул гипотезу, исходя из которой, при делирии нарушается метаболизм мелатонина. Однако, поскольку мелатонин принимает активное участие в регуляции циркадных ритмов и, в частности, ритма сон-бодрствование, а при делирии развивается диссомния, то остается непонятным значение сниженного уровня мелатонина. Возможно, это является биохимическим отражением угнетения циркадных ритмов при делирии.

3. Аминокислота фенилаланин, также как и триптофан транспортируемая через гематоэнцефалический барьер, является конкурентом триптофана. Высокое содержание фенилаланина приводит к снижению уровней серотонина и мелатонина. После пересечения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в цитоплазме нейрона из фенилаланина синтезируется L-тирозин, который гидролизуется ферментом тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА, предшественником дофамина, норадреналина и адреналина. Считается, что высокий уровень фенилаланина обуславливает развитие делирия. Окончательного ответа на вопрос, связано ли развитие делирия с повышением уровня норадреналина и дофамина, снижением серотонина и мелатонина или является результатом реализации обоих механизмов, на сегодняшний день нет.

В недавно выполненных исследованиях было обнаружено, что послеоперационное расстройство сна и связанное с этим снижение секреции мелатонина способствуют развитию ПОД. Мелатонин играет важную роль в различных функциях организма: обладает значимым хронобиотическим эффектом, регулирует цикл «сон – бодрствование», является эффективным нейтрализатором свободных радикалов, обладает выраженной антиоксидантной активностью, противовоспалительными, опосредованными антиапоптотическими и антиноцицептивными свойствами [9].

4. Выброс значительного количества цитокинов (ИЛ1, ИЛ2, ФНО) у больных, находящихся в тяжелом состоянии, приводит к увеличению свертываемости крови и образованию микроэмболов, которые, попадая в церебральные сосуды, значительно снижают мозговой кровоток, что способствует развитию ПОД. Воспалительный ответ на критические нарушения. Под действием провоспалительных цитокинов происходит выброс цитокинов, что приводит к протромботическим состояниям. В исследованиях на животных показано, что это состояние является причиной нарушения церебрального кровотока и может провоцировать ПОД [8].

5. Активация холинергической системы у больных пожилого и старческого возраста. Клинические наблюдения показали увеличение частоты послеоперационного делирия на фоне приема препаратов с антихолинергическим эффектом: атропин, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты [7].

Все авторы единогласно склоняются к мнению, что этиология развития ПОД является многофакторной, следовательно, в каждом случае развития данного состояния выделяют несколько ведущих причин развития. В литературе описывают не менее 60 факторов риска развития ПОД [10]. Основные из них: возраст более 60 лет, нарушения питания, дегидратация и обстипация [11], нарушение сна в периоперационном периоде, чрезмерные эмоциональные эпизоды, использование общей анестезии, интраоперационная гиперкапния, продолжительность операции более 3-5 ч [2]. Интраоперационные факторы риска включают кровопотерю, продолжительность оперативного вмешательства [12]. Послеоперационными факторами риска является: анемия, гипо- или гипернатриемия, лихорадку и т.д. [2].

Прогнозирование, распознавание ПОД и управление им в ОРИТ быстро развивались в течение последнего десятилетия в связи с применением доказанно надежных и легко воспроизводимых шкал. Общество критической

медицины Society of Critical Care Medicine рекомендует две системы для выявления делирия в ОРИТ. Одной из них является система Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) – скрининговый контрольный лист, основанный на проявлениях делирия и оценке состояния пациента по пунктам, включая измененный уровень сознания, внимания, дезориентации, особенности психомоторных реакций, нарушений цикла «сон – бодрствование» и колебаний симптомов. У пациентов, имеющих более 4 баллов, диагностируется делирий с чувствительностью 99% и специфичностью 35%. В 2001 г. высокую специфичность (98–100%), чувствительность (93–100%) и надежность показал метод оценки психического статуса Confusion assessment method intensive care unit (CAM-ICU), по сути, представляющий собой алгоритм диагностики делирия [8, 13, 14].

Алгоритм используется в комбинации с шкалой Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) и другими шкалами, которые могут быть использованы как старшим, так и средним медицинским персоналом отделений интенсивной терапии, а также врачами других специальностей [14]. Алгоритм обеспечивает структуру оценки седации и делирия, которая может быть выполнена менее чем за 2 мин. Протоколы диагностики делирия очень полезны в отслеживании динамики изменений неврологического статуса пациентов с параллельной коррекцией доз наркотических и седативных препаратов. Эффективностью использования алгоритма и шкалы RASS являются уменьшение продолжительности делирия и снижение дозы медикаментов, таких как галоперидол, дроперидол, оланзапин, рисперидон, кветиапин [15]. Предложенные шкалы и алгоритм оценки ПОД с успехом реализуются на практике, о чем свидетельствуют многочисленные рандомизированные проспективные исследования [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сведения, содержащиеся в многочисленных литературных источниках по проблеме ПОД, реально показывают, что использование стандартизированных оценочных шкал и протоколирование путей седации пациентов с ПОД влияют на уменьшение длительности пребывания пациентов в условиях ОРИТ и стационара. Понимание роли медикаментов, таких как типичные и атипичные нейролептики, дексмететомидин, может дать ключ к разработке общей стратегии предупреждения послеоперационных осложнений, уменьшения их количества и сокращения длительности ПОД. В выполнении этой задачи фармакотерапия должна быть частью целого ряда мероприятий, к

которым относятся многочисленные программы лечения ПОД в других условиях, чем ОРИТ, и показавших свою эффективность. До сих пор в нашей стране отсутствие единого алгоритма диагностики, профилактики и адекватного лечения ПОД - послужили побудительной причиной для начала нашего исследования и определили его цель и задачи.

REFERENCES

1. Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Сайцев О.С. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы. Анестезиология и реаниматология. 2012; 4:19–27
2. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17: 376–81.
3. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesth. Scand.* 2001; 45: 275–89.
4. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;
5. Devlin J.W., Roberts R.J., Fong J.J. et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 419–427.
6. Fineberg S.J., Nandyala S.V., Marquez-Lara A., Oglesby M., Patel A.A., Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013; 38: 1790–1796.
7. Whitlock E.L., Vannucci A., Avidan M.S. Postoperative delirium. *Minerva Anestesiologica.* 2009; 41 (4): 448.93.
8. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care.* 2008; 12 (3): S3.
9. Wu Y. et al. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD). *International Journal of Neuroscience.* 2014; Jun.
10. Pinho C., Cruz S., Santos A., Abelha F.J. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. *J. Clin. Anesth.* 2016; Sep. 33: 507–513. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.09.002.
11. O’Mahony R., Murthy L., Akunne A., Young J. Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann. Intern. Med.* 2011; Jun. 7; 154 (11): 746–751.

12. Li H., Li C.D., Yi X.D., Liu H., Liu X.Y. Analysis of risk factors for delirium in the elderly patients after spinal operation. *Chinese Beijing Da XueXue Bao.* 2012; 44: 467–270.
13. Frontera J.A. Delirium and sedation in the ICU. *Neurocrit. Care.* 2011; 14: 463–474.
14. Riker R.R., Picard J.T., Fraser G.L. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1999; 19: 1317–1249.
15. Van den Boogaard M., Pickkers P., van der Hoeven H., Roodbol G., van Achteberg T., Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit. Care.* 2009; 13 (4): R131.
16. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D. et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 98–134.
17. Pivec R., Johnson A.J., Mears S.C., Mont M.A. Hip arthroplasty. *Lancet.* 2012; 380: 1768–1777.
18. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 301: 489–499.
18. Smith H.A., Boyd J., Fuchs D.C. et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2009; 39: 150–157.
19. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care. Med.* 2013; 41 (1): 263–306.
20. Patel R.P., Gambrell M., Speroff T. et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1346 healthcare professionals. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 427–444.
21. Pisani M.A., Murphy T.E., van Ness P.H. et al. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (15): 1629–1634.
22. Kalisvaart K.J., Jonghe J.F., Bogaards M.J. et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 1658–1666.
23. Milbrant E.B., Rersten A., Kong L. et al. Haloperidol use associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patient. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 226–229.

24. Wang W., Li H.L., Wang D.X. et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. Crit. Care Med. 2012; Mar. 40 (3): 731–739.