

УДК 616-01.89

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ДЕЛИРИЕМ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

^{1,2}Роман И.И., ^{1,2}Милютина Е.В.

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

²ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»

Развитие делириозных состояний после полостных оперативных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста часто рассматривается как вполне закономерная и часто встречающаяся реакция ЦНС пожилого человека на анестезиологическое пособие, интоксикационный синдром, SIRS -синдром и тд. Спектр мер, выполняемых для купирования подобных состояний сводится к выполнению минимального перечня мероприятий, которых, зачастую, недостаточно именно в тот момент, когда их эффективность наиболее высока, что приводит к повышению количества осложнений, увеличению длительности пребывания на ИВЛ, ассоциируется с 3-х кратным увеличением инвалидизации и частоты летальных исходов, значительному снижению качества жизни, тяжелым медико-социальным последствиям после выписки из стационара.

Ключевые слова: послеоперационный делирий, пожилой и старческий возраст, ментальный статус, МКБ-10.

UNRESOLVED ISSUES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTOPERATIVE DELIRIUM IN THE ELDERLY AND SENILE AGE

^{1,2}Roman I.I., ^{1,2}Milytina E.V.

¹Federal state autonomous educational institution of higher education "Belgorod state University" Belgorod.

²Regional State Budgetary Institution "City Hospital No. 2 of the city of Belgorod"

The development of delirious conditions after abdominal surgery in elderly and senile patients is often considered as a completely natural and frequent reaction of the central nervous system of an elderly person to an anesthetic aid, intoxication syndrome, SIRS-syndrome, and so on. The range of measures taken to stop such conditions is reduced to the implementation of a minimum list of measures, which are often insufficient at the very moment when their effectiveness is highest, which leads to an increase in the number of complications, an increase in the duration of stay on a ventilator, is associated with a 3-fold increase in disability and the frequency of deaths, a significant decrease in the quality of life, severe medical and social consequences after discharge from the hospital.

Key words: postoperative delirium, elderly and senile age, mental status, ICD-10.

Цель: анализ литературы и систематизация известных сведений об этиологии и патогенезе послеоперационного делирия у пациентов пожилого и старческого возраста после проведении абдоминальных оперативных вмешательств, в рамках исследования "Совершенствование помощи пациентам пожилого и старческого возраста с делирием после полостных хирургических операций". Обзор основа на работах иностранных и

отечественных авторов, приводятся наиболее актуальные представления о этиологии, патогенезе, патофизиологии послеоперационного делирия.

Актуальность

Понятие термина делирий четко определено, но несмотря на это, у врачей различных специальностей зачастую возникает терминологическая путаница - у него определяют как острый психоз, цереброваскулярное заболевание, энцефалопатия и др. Ошибки в терминологии представляют собой реальное отражение неспособности диагностировать делирий, а значит и верно его купировать, что обуславливает ухудшение конечных результатов.

Определение

Острому угнетению сознания уделяется, по понятным причинам, особое внимание, так как эти состояния являются предикторами нарастающего соматического неблагополучия, различных септических осложнений или синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). В то же время медленно прогрессирующему нарушению когнитивных функций уделяется внимания недостаточно, происходит это на фоне решения более глобальных, жизнеугрожающих для пациента состояний.

Согласно МКБ 10 делирий - это экологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и мышления, памяти, внимания, восприятия, психомоторного поведения, эмоций, циркадных ритмов. Длительность состояния варьируется, и степень тяжести колеблется от средней до очень тяжелой [5].

Определение, наиболее часто встречающееся в литературе, «Делирий (от лат. Delirium: безумие, помешательство) – вид помрачения сознания, который клинически проявляется приливом зрительных галлюцинаций, ярких чувственных зрительных иллюзий, заключающаяся в формировании иллюзорных образов, в качестве основы которых выступают детали реального объекта, например, фигуры людей и животных в облаках, изображение человека на поверхности луны) и резко выраженным моторным возбуждением. Формирование делирия свидетельствует о наличии или прогрессировании соматического заболевания, инфекции или интоксикации» [2].

По Lipowski (1980), делирий - это острый обратимый психический синдром, характеризующийся нарушением внимания и когнитивной функции, повышенной или сниженной психомоторной активностью и нарушением цикла сна и бодрствования [1].

Американская психиатрическая ассоциация определяет делирий, как нарушение сознания, которое сопровождается нарушениями познания, которых не отмечалось было ранее и которые не являются признаками развивающегося слабоумия (деменции) [34]. Делирий характеризуется снижением четкости восприятия окружающей среды, колебаниями нарушения ориентации в течение суток, неспособность сосредоточиться, сохранять или концентрировать внимание.

Авторы различных специальностей, занимающиеся проблемой делирия, определяют спектр входящих в это определение нарушений совершенно по-разному, исключение составляют коматозное состояния, эпилептический статус и деменция, в остальном большой пласт нарушений сознания и ментально статуса определится как делирий.

Необходимо отметить, что для описания одних и те же симптомов острой мозговой дисфункции авторы пользуются разной терминологией. В научной работе Morandi A.(2011) и авторы провели анализ и стандартизацию используемой терминологии. Было выявлено, что в англоязычной литературе под делирием понимали: реанимационный психоз, «синдром последствий интенсивной терапии» (ПИТ) [65], острая дисфункция мозга, спутанность сознания, энцефалопатия, психоз [11,66]. В отечественных источниках так же предложены разные определения для описания похожих состояний. Синонимы делирия, которые наиболее часто встречаются в отечественной литературе: острая энцефалопатия, острый мозговой синдром, острая когнитивная недостаточность, обратимая деменция, экзогенный психоз, острая церебральная недостаточность, токсическая энцефалопатия, метаболическая энцефалопатия, септическая энцефалопатия, алкогольный делирий, реанимационный психоз и т. д. Ошибки и отсутствие стандартизации в определении отражают неспособность диагностировать ПОД, что приводит к более позднему началу лечения и ухудшает его результаты. Проблема состоит даже не в самом множестве определений как таковых, а в различных подходах к лечению, патогенетически и патофизиологически одинаковой проблемы.

Этиология

К расстройствам ментального статуса в послеоперационном периоде относят ПОКД и ПОД. Иванов С. В. (2005) выделяет ряд характерных признаков присущих для ПОД: кратковременность (от нескольких часов до двух-трех суток), изменчивость уровня угнетения сознания и галлюцинаторно- бредовой симптоматики на протяжении суток. В первой половине дня оглушение с признаками психомоторной заторможенности, неполной ориентировкой в месте и времени, а к вечеру и в первой половине ночи, по мере усугубления

помрачения сознания, нарастают явления психомоторного возбуждения с вербальными и зрительными галлюцинациями [7].

Bedford P. D. (1955) в своей работе провел пятилетний ретроспективный анализ 1193 пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших хирургические вмешательства под общей анестезией. Было выяснено, что у 10 % пациентов старшей возрастной группы в раннем послеоперационном периоде развивались явления когнитивных расстройств. Выраженность этих симптомов варьировала от незначительного дефицита в виде затруднения с письмом и чтением, снижением концентрации внимания, проблемы с памятью, трудности при совершении покупок, до случаев, когда у пациентов развилась тяжелая деменция, которая была диагностирована у 18 человек (1,5 %). На основании наблюдений, был сделан вывод, что нарушения когнитивных функций развивались вследствие воздействия анестетиков и гипотонии во время оперативного вмешательства [29].

Попытку систематизировать причины ПОД предприняли R. D. Sanders и авторы (2011), они предложили сгруппировать причины развития ПОД на *модифицируемые и немодифицируемые*. К *немодифицируемым причинам* относятся факторы, на которые врач не может повлиять: возраст, исходный когнитивный дефицит, деменция, депрессия, сопутствующая патология (например, почечная, печеночная недостаточность), хроническая алкогольная или наркотическая интоксикация, тип (тяжесть) операции, генетические факторы (например, четвертая аллель аполипопротеина E4). К *модифицируемым* факторам, которые врач может купировать отнесли: тяжелое течение критического состояния, тяжелая инфекция, сепсис, метаболические нарушения (нарушения КЩС (кислотно-щелочное состояние), электролитные нарушения), гипоксемия, назначение большого количества препаратов, выраженный болевой синдром и дискомфорт (например, наличие ЭТТ (эндотрахеальной трубки), катетеров, зондов и т.д.), нарушения сна [22]. В совокупности этих факторов определяются основные векторы лечения данного пациента. В контексте этого рассмотрения, ПОД - это профилактика нарастания явления делирия у пациентов с исходным когнитивным дефицитом и развитие этих явлений у пациентов, у которых они не отмечались ранее.

Депривация сна, а в последующем нарушение циркадных ритмов, круглосуточное освещение помещения, многочисленные лечебные мероприятия и процедуры, разговоры медицинского персонала, ограничение физической активности в виде фиксации, наличие катетеров и дренажей, незнакомая обстановка, социальная изоляция и отсутствие привычных вещей – приводят к развитию ПОД. Поэтому в современной литературе совокупность этих

факторов определяется как синдром «*последствий интенсивной терапии*» - ПИТ-синдром - совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально- психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ.

К. А. Попугаев, И. А. Савин и авторы (2012) отмечают, что депривация сна, особенно длительная, увеличивает частоту возникновения ПОД в 10 раз. Пациенты пожилого и старческого возраста крайне чувствительны к сенсорной депривации и нарушению сна [12].

Виды послеоперационного делирия

Lipowski (1983) впервые предложил общепринятую и актуальную классификацию видов или типов послеоперационного делирия, основанную в основном на клинических проявлениях. В нее вошли: *гипоактивный*, *гиперактивный* и *смешанные* типы ПОД [20, 21, 24, 63].

1. *Гипоактивный* ПОД характеризуется отстраненностью, подавленностью, пониженной двигательной активностью пациентов, они выглядят подавленными, ослабленными, отстраненными со слабой реакцией на стимулы, испытывают трудности при ответе на простые вопросы. Этот тип ПОД может быть ошибочно принят за депрессию, что ухудшает прогноз пациента, так как лечение может быть неверным.

2. *Гиперактивный* ПОД характеризуется выраженным психомоторным возбуждением, пациенты дезориентированы, возбуждены, раздражены или агрессивны по отношению к медицинскому персоналу, у них могут отмечаться бредовые идеи и галлюцинации. В диагностике подобных состояний обычно не возникает трудностей, так как симптомы имеют выраженную клиническую картину.

3. *Смешанный* ПОД характеризуется периодичностью гипоактивного и гиперактивного типов послеоперационного делирия.

Патогенез

Существует несколько теорий механизмов развития делирия. Широкую распространенность имеет теория, основанная на взаимодействиях основных нейротрансмиттеров, в большей степени внимание уделяется дисбалансу ацетилхолина и дофамина и как следствие нарушению работы нейронов [17, 25, 33].

Возможной причиной развития ПОД является повышение дофаминэргических или уменьшение ацетилхолинэргических влияний. Механизм действия антихолинэргических препаратов связан с прямым угнетением холинэргической активности и, как следствие, изменением нейротрансмиттерной передачи, приводящей к относительному избытку дофамина в ЦНС, поэтому препараты данных групп могут вызывать когнитивную дисфункцию. В качестве

подтверждения данной теории можно рассмотреть достаточно хорошую эффективность галоперидола – как блокатора дофаминовых рецепторов в ЦНС [28].

Центральную антихолинергическую активность имеют так же и многие препараты, ранее считавшиеся не обладающими антихолинергической активностью и широко используемые в ОРИТ, такие как блокаторы H₂- рецепторов, фуросемид, опиаты, дигоксин, глюкокортикостероиды и бензодиазепины [23, 28].

Критические состояния сами по себе могут быть ассоциированы с образованием собственных антихолинергических веществ. J. M. Flacker и соавторы (2001) [16] зафиксировали у 8-ми из 10-ти пациентов пожилого и старческого возраста, не принимающих препараты с антихолинергической активностью, антихолинергические вещества в сыворотке крови.

Как уже отмечалось ранее при ПОД всегда происходит нарушение циркадных ритмов в результате развития *серотонинового синдрома* – избыток агонистов серотонина, происходящего на фоне приема СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), либо при приеме других психоактивных препаратов и их комбинаций, обуславливает повышение блокирующих эффектов серотонина в отношении ацетилхолина в коре [27, 30, 31]. Теорию подтверждает и то, что даже одноактный прием СИОЗС, в терапевтической дозировке может вызвать состояние, начинающееся, именно с нарастания когнитивного дефицита, развитием гиперактивности и психомоторного возбуждения [32].

Хорошо всем известный синдром отмены, развивающийся после резкого прекращения длительного злоупотребления алкоголем или отмены приема препаратов бензодиазпинового ряда, является причиной избыточной активности γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК в свою очередь в этом случае является посредником недостатка аминокислот с разветвленной цепью и избытка ароматических аминокислот, которые действуют в качестве ложных нейромедиаторов, при развитии печеночной энцефалопатии. Препараты, являющиеся стимуляторами ГАМК - рецепторов (напр.: пропофол, бензодиазепины), могут ухудшать ментальный статус пациента и развитие ПОД [32].

Токсические эффекты препаратов для наркоза способствуют развитию гемодинамических нарушений, гипоперфузии и ишемии жизненно важных органов, гипоксии, сопутствующей патологии, интранаркозному пробуждению, окислительному стрессу и в свою очередь могут быть причиной развития ПОД [10, 13].

Так же существенную роль в развитии ПОД играют эффекты, оказываемые цитокинами, выбрасываемыми в кровоток, в ответ на критическое состояние. Эта так

называемая цитокин- опосредованная реакция, приводит к относительной гиперкоагуляции и образованию микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, что является причиной нарушения церебральной реологии, а далее развитию гипоксии, гипоперфузии и ишемии [36, 56].

Заключение

Нарушение ментального статуса пациента пожилого и старческого возраста в ОРИТ являются актуальной проблемой, обусловлено это в первую очередь разногласиями в самом определении делирия как нозологической формы, и разной трактовкой сути заболевания у врачей различных специальностей. Развитие делирий часто сочетается с полиорганной недостаточностью, что ухудшает исход основного заболевания, именно поэтому так же важно понимание этиологии и патофизиологии текущего процесса. Длительное отсутствие единого, систематизированного подхода к описанию нарушенного ментального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ привело к формированию множества синонимов, описывающих, нарушенное сознание, но акцент делался на отдельных этиологических, патогенетических или клинических составляющих этого синдрома.

Список литературы

1. Острые психозы в реанимационном периоде лечения инфаркта миокарда. М. Л. Гринберг, Я. Л. Габинский. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 7. – С. 49-56.
2. Делирий. Большая советская энциклопедия: в 30 т. гл. ред. А. М. Прохоров. .: Сов. энциклопедия, 1968–1979. - Т. Дебитор - Евкалипт. — М., 1972.
3. Послеоперационный делирий в ортопедо-травматологической практике: пособие для врачей. Корячкин В.А. Санкт - Петербург.: РНИИТО, 2013. с 127-136.
4. Послеоперационный делирий: критерии и факторы риска. Микиртумов, Б. Е. К. М. Лебединский Н. Ю. Ибрагимов. Жур. Вестник хирургии - 2008. - № 4. - с. 123–128.
5. (МКБ-10): Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем в 3 т. - десятый пересмотр. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003 год.
6. Перспективы использования дексметомидина с позиции концепции «Fast track surgery» журнал- Вестник анестезиологии и реаниматологии автор. Гурьянов В. А., - 2014. - № 4. -С. 50–59.

7. Психические расстройства, связанные с хирургическим вмешательством на открытом сердце. Психиатрия и психофармакотерапия. *Иванов С.В.*. - 2005. - № 3. - С. 121- 129.

8. Эффективность и безопасность дексмедетомидина, галоперидола и диазепама в лечении делирия: сравнительное исследование. *Линев Д. В., Проценко Д. Н., Ярошецкий А. И., Гельфанд Б. Р.* Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 441-449.

9. Аналгезия и седация в интенсивной терапии. Журнал Вестник интенсивной терапии. *Овечкин А. М.* 2009. - № 1. - с. 20–27.

10. Состояние оксидантно- антиоксидантной системы и когнитивных функций пациентов, перенесших плановые абдоминальные операции в условиях разных методов общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. *Пасечник И. Н.* - 2009. - № 4. - С. 49–55.

11. Послеоперационная когнитивная дисфункция и регионарная анестезия. Журнал Вестник интенсивной терапии. *Пасечник И. Н.* - 2014. - № 3. - с. 41- 49.

12. Делирий в реаниматологической практике (статья). Анестезиология и реаниматология. *Попугаев К. А.* - 2012. - № 4. - С. 19- 28.

13. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). автор. *Шнайдер Н. А., Салмина А. Б., Шпрах В. В.*, – г. Красноярск: Красноярск гос. мед. акад., 2005. - 95 с.

14. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase 2 study. *Critical care medicine. Triltsch A. E.* 2002. - Vol. 30. - № 5. - P. 1006–1015.

15. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical care (London, England). Reade M. C.* - 2009. - Vol. 13. - № 3. - P. 74.

16. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. Flacker, J. M.* 2001. - Vol. 56. - № 6. - P. 352–359.

17. Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain research bulletin Ikarashi, Y.* - 1997. - Vol. 43. - No 1. - P. 106- 114.

18. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care. Jason, W. W.* 2005. -Vol. 9. - № 4. - P. 374–382.

19. Direct, longitudinal comparison of (1)H and (23) Na MRI after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. Lin, S. P. 2001. - Vol. 32. - № 4. - P. 924–933.
20. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Meagher, D. J. - 2000. - Vol. 12. - № 1. - P. 50- 57.
21. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive care medicine*. Pandharipande P. 2007. - Vol. 33. - № 10 - P. 1725–1732.
22. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *British medical journal*. Sanders R.D. - 2011. - Vol. 343. - P. 330–344.
23. Serum anticholinergic activity in a communitybased sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Archives of general psychiatry*. Mulsant, B. H. 2003. - Vol. 60. № 2 - P. 197- 204.
24. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Palliative medicine*. Spiller J. A. 2006. Vol. 20. - № 1 - P. 15- 25.
25. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. W. A. van Gool, D. van de Beek, P. Eikelenboom. *Lancet*. 2010. - Vol. 375. - № 9716. - P. 771- 777.
26. Benzodiazepines for delirium. E. Lonergan, J. Luxenberg, A. A. Sastra. *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. - 7 oct. 2009.
27. Hirano, H. Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal. *Journal of neurochemistry*. - 1995. - Vol. 64. - No 3. - P. 1140- 1146.
28. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psycho- pharmacology bulletin*. Carnahan, R. M. 2002. - Vol. 36. - № 2. - P. 25 - 40.
29. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. P. D. Bedford. *Lancet*. - 1955.- Vol. 270. - № 6884. - P. 260–264.
30. Serotonin receptors and antipsychotic drug action. *Clinical Pharmacology in Psychiatry*. Meltzer H. Y. -Berlin, 1993. - P. 71–82.
31. Boyer, E. W. The serotonin syndrome. *The New England journal of medicine*. - 2005. - Vol. 352. No 11. - P. 1113–1121.
32. Fischer, J. E. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*. - 1976. - Vol. 80. - No 1. -P. 77- 91.
33. Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium. M. Doyle, D. Warden. *The American journal of psychiatry*. - 1996. - Vol. 153. - № 6. - P. 839–841.

34. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. - 4th ed. - Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000. - 943 p.

35. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Devlin, J. W. Critical care medicine. - 2010 - Vol. 38. - № 2. - P. 419–429.

36. Cerebral circulation during endotoxic shock with special emphasis on the regional cerebral blood flow in vivo. Christenson, J. T. Nuclear medicine communications. - 1986. - Vol. 7. - No 7- P. 529–542.

37. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? Critical care medicine. Lutz, A. 2010. - Vol. 38. - № 2. - P. 407–420.

38. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care: short version. Martin, J. German medical science [electronic resource]. — 2 Feb. 2010.

39. Signs of brain cell injury during open heart operations: past and present. Annals of thoracic surgery. Aberg, T. 1995. - Vol. 59. - № 5. - P. 1311- 1316.

40. Ekström- Jodal, B. Cerebral blood flow and oxygen uptake in endotoxic shock: an experimental study in dogs. Acta anaesthesiologica Scandinavica. - 1982. - Vol. 26. - № 3. - P. 161- 172.

41. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. The journals of gerontology. Fong, T. G. Series A, Biological sciences and medical sciences. - 2006. - Vol. 61. - № 12. - P. 1292- 1301.

42. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. Gaudreau, J.-D. Cancer-. 2007 -Vol. 109. - № 11. - P. 2363- 2375.

43. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Girard, T. D. Critical care medicine. 2010. - Vol. 38. - № 2. - P. 428–439.

44. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. Heymann A. The Journal of international medical research. 2010. Vol. 38. - № 5. -P. 1584-1597.

45. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Journal of the American Medical Association. - 2003. - Vol. 288. - № 22. - P. 2981- 2993.

46. Oral Clonidine Pretreatment Prior to Venous Cannulation. D. L. Hall. Anesthesia progress. 2006 - Vol. 53. - № 2. - P. 32- 44.

47. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Herrmann, M. *Stroke*. 2000. Vol. 31. - № 11. - P. 2668- 2679.
48. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Association*. Jakob S. M. 2012. Vol. 307. № 11 - P. 1149- 1163.
49. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. Kress J. P. *Critical care medicine*. 2007. Vol. 35. № 2. - P. 363- 373.
50. Antipsychotics for delirium. Lonergan E. *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. 18 April. 2007.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub2/abstract>.
51. High levels of Dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study. Kapur, S. *The American journal of psychiatry*. 1996. Vol. 153 № 7. P. 947- 951.
52. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. Ouimet, S. *Intensive care medicine*. 2007. Vol. 33. - № 6. - P. 1006- 1014.
53. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Pandharipande P. *Anesthesiology*. 2006. Vol. 104. - № 1. P. 20- 27.
54. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *American Psychiatric Association The American journal of psychiatry*. 1999. Vol. 156. № 5. Suppl. - P. 1- 21.
55. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. 2012 *JAMA*. 307 (11): 1150- 61.
56. Group B streptococcal sepsis impairs cerebral vascular re- activity to acute hypercarbia in piglets. Rudinsky B. F. *Pediatric research*. 1996. Vol. 39. № 5. P. 56- 64.
57. The evidence and consensus-based UK delirium guideline is one of the most important cornerstones for prevention, detection and treatment delirium. Se- dation and analgesia in intensive care. Sauder P. *Annales Françaises d'Anesthésie Et de Réanimation*. - 2008. - Vol. 27. P. 540- 552.
58. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesthesia and analgesia*. Spies C. 1999. Vol. 88. № 4. - P. 945- 955.
59. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol- dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. Spies C. *British journal of anaesthesia*. 1995. Vol. 75. - № 6. - P. 733- 740.

60. NVIC Richtlijn op de Intensive Care. NVIC De Nederlandse Vereniging voor Intensive Care [Spronk P. E. electronic resource]. - URL: https://nvic.nl/sites/default/files/Richtlijnen%20aanmaken/NVIC-richtlijn-delirium-452010_0.pdf.
61. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. British medical journal. Young, J. 2010. Vol. 341. P. 3703.
62. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. Crit Care Med. 2017. Vol. 45. - P. 850-858.
63. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. - P. 1328- 40.
64. The preschool confusion assessment method for the icu: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. Crit Care Med. - 2016. - Vol. 44(3). - P. 591- 601.
65. Синдром последствий интенсивной терапии. Журнал- Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова, Белкин, А. А. 2018. -№ 2. - С. 11- 24.
66. Delirium and mechanical ventilation- Current Opinion in Critical Care. 2011; 42-50.
Morandi A., Sedation Ely W., N Brummel.

The list of references

1. Acute psychoses in the intensive care period of treatment of myocardial infarction. M. L. Grinberg, J. L. Gabinsky. Cardiovascular therapy and prevention. - 2006. - No. 7. - p. 49-56.
2. Delirium. Bolshaya sovetskaya enciklopediya: v 30 t. ch. ed. A. M. Prokhorov.: Sov. enciklopediya, 1968-1979. - T. Debitor-Eucalyptus. - M., 1972.
3. Postoperative delirium in orthopedic and traumatological practice: a manual for doctors. Koryachkin V. A. Saint-Petersburg: RNIITO, 2013. pp. 127-136.
4. Postoperative delirium: criteria and risk factors. Mikirtumov, B. E. K. M. Lebedinsky, N. Y. Ibragimov. Journal. Journal of Surgery-2008. - No. 4. - pp. 123-128.
5. (ICD-10): International Statistical Classification of Diseases and Health-related Problems in 3 volumes. - tenth revision. - Geneva: World Health Organization, 2003.
6. Prospects for the use of dexmedetomidine from the perspective of the concept of "Fast track surgery" journal-Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation author. Guryanov V. A., - 2014. - No. 4. - P. 50-59.
7. Mental disorders associated with open-heart surgery. Psychiatry and psychopharmacotherapy. Ivanov S. V.-2005. - No. 3. - pp. 121-129.

8. Efficacy and safety of dexmedetomidine, haloperidol and diazepam in the treatment of delirium: a comparative study. Linev D. V., Protsenko D. N., Yaroshetsky A. I., Gelfand B. R. *Anesthesiology and resuscitation*. - 2017. - Vol. 62, No. 6. - p. 441-449.

9. Analgesia and sedation in intensive care. *Journal Bulletin of Intensive Care*. Ovechkin A.M. 2009. - No. 1. - p. 20-27.

10. The state of the oxidant-antioxidant system and cognitive functions of patients who underwent elective abdominal surgery under different methods of general anesthesia. *Anesthesiology and resuscitation*. Pasechnik I. N.-2009. - No. 4. - pp. 49-55.

11. Postoperative cognitive dysfunction and regional anesthesia. *Journal Bulletin of Intensive Care*. Pasechnik I. N.-2014. - No. 3. - pp. 41-49.

12. Delirium in resuscitation practice (article). *Anesthesiology and resuscitation*. Popugaev K. A.-2012. - No. 4. - P. 19-28.

13. Postoperative cognitive dysfunction (diagnosis, prevention, treatment). author. Schneider N. A., Salmina A. B., Shprach V. V., - Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State med. akad., 2005. - 95 p.

14. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase 2 study. *Critical care medicine*. Triltsch A. E. 2002. - Vol. 30. - № 5. - P. 1006–1015.

15. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical care (London, England)*. Reade M. C. - 2009. - Vol. 13. - № 3. - P. 74.

16. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. Flacker, J. M. 2001. - Vol. 56. - № 6. - P. 352–359.

17. Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain research bulletin Ikarashi, Y.* - 1997. - Vol. 43. - No 1. - P. 106- 114.

18. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care*. Jason, W. W. 2005. -Vol. 9. - № 4. - P. 374–382.

19. Direct, longitudinal comparison of (1)H and (23) Na MRI after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. Lin, S. P. 2001. - Vol. 32. - № 4. - P. 924–933.

20. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. Meagher, D. J. - 2000. - Vol. 12. - № 1. - P. 50- 57.

21. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive care medicine*. Pandharipande P. 2007. - Vol. 33. - № 10 - P. 1725–1732.
22. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *British medical journal*. Sanders R.D. - 2011. - Vol. 343. - P. 330–344.
23. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Archives of general psychiatry*. Mulsant, B. H. 2003. - Vol. 60. № 2 - P. 197- 204.
24. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Palliative medicine*. Spiller J. A. 2006. Vol. 20. - № 1 - P. 15- 25.
25. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. W. A. van Gool, D. van de Beek, P. Eikelenboom. *Lancet*. 2010. - Vol. 375. - № 9716. - P. 771- 777.
26. Benzodiazepines for delirium. E. Lonergan, J. Luxenberg, A. A. Sastra. *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. - 7 oct. 2009.
27. Hirano, H. Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal. *Journal of neurochemistry*. - 1995. - Vol. 64. - No 3. - P. 1140- 1146.
28. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacology bulletin*. Carnahan, R. M. 2002. - Vol. 36. - № 2. - P. 25 - 40.
29. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. P. D. Bedford. *Lancet*. - 1955. - Vol. 270. - № 6884. - P. 260–264.
30. Serotonin receptors and antipsychotic drug action. *Clinical Pharmacology in Psychiatry*. Meltzer H. Y. -Berlin, 1993. - P. 71–82.
31. Boyer, E. W. The serotonin syndrome. *The New England journal of medicine*. - 2005. - Vol. 352. No 11. - P. 1113–1121.
32. Fischer, J. E. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*. - 1976. - Vol. 80. - No 1. -P. 77- 91.
33. Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium. M. Doyle, D. Warden. *The American journal of psychiatry*. - 1996. - Vol. 153. - № 6. - P. 839–841.
34. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Association. - 4th ed. - Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000. - 943 p.

35. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Devlin, J. W. *Critical care medicine*. - 2010 - Vol. 38. - № 2. - P. 419–429.

36. Cerebral circulation during endotoxic shock with special emphasis on the regional cerebral blood flow in vivo. Christenson, J. T. *Nuclear medicine communications*. - 1986. - Vol. 7. - No 7- P. 529–542.

37. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Critical care medicine*. Lutz, A. 2010. - Vol. 38. - № 2. - P. 407–420.

38. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care: short version. Martin, J. *German medical science [electronic resource]*. — 2 Feb. 2010.

39. Signs of brain cell injury during open heart operations: past and present. *Annals of thoracic surgery*. Aberg, T. 1995. - Vol. 59. - № 5. - P. 1311- 1316.

40. Ekström- Jodal, B. Cerebral blood flow and oxygen uptake in endotoxic shock: an experimental study in dogs. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. - 1982. - Vol. 26. - № 3. - P. 161- 172.

41. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *The journals of gerontology*. Fong, T. G. Series A, Biological sciences and medical sciences. - 2006. - Vol. 61. - № 12. - P. 1292- 1301.

42. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. Gaudreau, J.-D. *Cancer*. 2007 -Vol. 109. - № 11. - P. 2363- 2375.

43. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Girard, T. D. *Critical care medicine*. 2010. - Vol. 38. - № 2. - P. 428–439.

44. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. Heymann A. *The Journal of international medical research*. 2010. Vol. 38. - № 5. -P. 1584-1597.

45. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Journal of the American Medical Association*. - 2003. - Vol. 288. - № 22. - P. 2981- 2993.

46. Oral Clonidine Pretreatment Prior to Venous Cannulation. D. L. Hall. *Anesthesia progress*. 2006 - Vol. 53. - № 2. - P. 32- 44.

47. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Herrmann, M. Stroke. 2000. Vol. 31. - № 11. - P. 2668- 2679.
48. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. Journal of the American Medical Association. Jakob S. M. 2012. Vol. 307. № 11 - P. 1149- 1163.
49. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. Kress J. P. Critical care medicine. 2007. Vol. 35. № 2. - P. 363- 373.
50. Antipsychotics for delirium. Lonergan E. The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]. 18 April. 2007.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub2/abstract>.
51. High levels of Dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study. Kapur, S. The American journal of psychiatry. 1996. Vol. 153 № 7. P. 947- 951.
52. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. Ouimet, S. Intensive care medicine. 2007. Vol. 33. - № 6. - P. 1006- 1014.
53. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Pandharipande P. Anesthesiology. 2006. Vol. 104. - № 1. P. 20- 27.
54. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association The American journal of psychiatry. 1999. Vol. 156. № 5. Suppl. - P. 1- 21.
55. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. 2012 JAMA. 307 (11): 1150- 61.
56. Group B streptococcal sepsis impairs cerebral vascular re- activity to acute hypercarbia in piglets. Rudinsky B. F. Pediatric research. 1996. Vol. 39. № 5. P. 56- 64.
57. The evidence and consensus-based UK delirium guideline is one of the most important cornerstones for prevention, detection and treatment delirium. Se- dation and analgesia in intensive care. Sauder P. Annales Françaises d'Anesthésie Et de Réanimation. - 2008. - Vol. 27. P. 540- 552.
58. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. Anesthesia and analgesia. Spies C. 1999. Vol. 88. № 4. - P. 945- 955.
59. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol- dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. Spies C. British journal of anaesthesia. 1995. Vol. 75. - № 6. - P. 733- 740.

60. NVIC Richtlijn op de Intensive Care. NVIC De Nederlandse Vereniging voor Intensive Care [Spronk P. E. electronic resource]. - URL: https://nvic.nl/sites/default/files/Richtlijnen%20aanmaken/NVIC-richtlijn-delirium-452010_0.pdf.
61. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. British medical journal. Young, J. 2010. Vol. 341. P. 3703.
62. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. Crit Care Med. 2017. Vol. 45. - P. 850-858.
63. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. - P. 1328- 40.
64. The preschool confusion assessment method for the icu: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. Crit Care Med. - 2016. - Vol. 44(3). - P. 591- 601.
65. The syndrome of the consequences of intensive care. Journal-Bulletin of intensive care named after A. I. Saltanov, Belkin, A. A. 2018. - No. 2. - pp. 11-24.
66. Delirium and mechanical ventilation- Current Opinion in Critical Care. 2011; 42-50. Morandi A., Sedation Ely W., N Brummel.