

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-2-48-54

ИНГАЛЯЦИОННАЯ СЕДАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫМ ДЕЛИРИЕМ

Н. А. РЕЗЕПОВ, О. Н. УЛИТКИНА, Ю. В. СКРИПКИН, Т. С. ЗАБЕЛИНА, В. В. ЛИХВАНЦЕВ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Делирий в палате интенсивной терапии – проблема, достаточно давно и активно обсуждаемая анестезиологическим сообществом. Однако на сегодняшний день имеется весьма скудный набор доказательств относительно эффективности тех или иных методов профилактики и лечения обсуждаемого состояния.

Цель работы: изучить влияние ингаляционной седации на интенсивность и продолжительность течения сепсис-ассоциированного делирия в палате интенсивной терапии хирургического стационара.

Методы. Выполнено одноцентровое, проспективное, рандомизированное сравнительное исследование эффективности применения ингаляционной седации у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием. В группе сравнения проводили внутривенную седацию пропофолом. Обследованы 187 взрослых пациентов, госпитализированных в отделение реанимации Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова.

Результаты. Использование ингаляционной седации, в сравнении с внутривенной пропофолом, сокращало продолжительность делирия: в группе «Севоран» данное осложнение было купировано на 5-й день [4; 7], тогда как в группе «Пропофол» продолжительность делирия составила 7 [6; 8] дней ($p = 0,03$). В исследовании не обнаружено влияния ингаляционной седации на выраженность окислительного стресса (уровень карбонилированных пептидов в плазме пациентов) и степень нейронального повреждения (различия между группами незначимы при $p = 0,37$). Также ни на одном из фиксированных этапов исследования не зафиксировано различий в величине прокальцитонина и оценке по шкале органной дисфункции (SOFA).

Заключение. Частота развития делирия в смешанной популяции пациентов с сепсисом составляет 27,9%. Использование ингаляционной седации севофлураном, по сравнению с внутривенной методикой на основе пропофола, сокращает необходимый срок терапии делирия с 7 до 5 сут.

Ключевые слова: делирий, ингаляционная седация, нейровоспаление, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Резепов Н. А., Улиткина О. Н., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Лихванцев В. В. Ингаляционная седация у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 48-54. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-48-54

INHALATION SEDATION IN THOSE WITH SEPSIS-ASSOCIATED DELIRIUM

N. A. REZEPPOV, O. N. ULITKINA, YU. V. SKRIPKIN, T. S. ZABELINA, V. V. LIKHVANTSEV

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Delirium in the intensive care ward is actively being discussed by anesthesiologists for a long period of time. However at present there are fairly scarce evidences on the efficiency of various techniques of prevention and management of this disorder.

Goal of the research: to assess the impact of inhalation sedation on the intensity and duration of sepsis-associated delirium in the intensive care ward of the surgical hospital.

Methods. The one-centered, prospective, randomized comparative study was conducted in order to assess the efficiency of inhalation sedation in the patients with sepsis-associated delirium. Propofol was used for the intravenous sedation in the control group. 187 adult patients, admitted to the intensive care ward of Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, were included into the study.

Results. Inhalation sedation reduced the delirium duration compared to intravenous use of propofol: delirium was fully managed on the 5th day in the group where sevoflurane was used [4; 7], while in the group where propofol was used delirium lasted for 7 days [6; 8] ($p = 0.03$). The study did not detect any effect of inhalation sedation on the intensity of oxidative stress (level of oxidized peptides in the blood plasma of the patients) and degree of neuronal damage (differences between groups are not significant, $p = 0.37$). No differences were recorded in the value of procalcitonin and SOFA score at any stage of the study.

Conclusion. The frequency of delirium in the mixed population of sepsis patients makes 27.9%. Use of inhalation sedation with sevoflurane compared to intravenous administration of propofol reduces the duration of delirium therapy from 7 to 5 days.

Key words: delirium, inhalation sedation, neuroinflammation, post-operative complications

For citations: Rezepov N.A., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Likhvantsev V.V. Inhalation sedation in those with sepsis-associated delirium. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 2, P. 48-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-48-54

Делирий в палате интенсивной терапии (ПИТ) – проблема, достаточно давно и активно обсуждаемая анестезиологическим сообществом. Хорошо известны последствия делирия: длительные когнитивные расстройства, увеличение длительности госпитализации и повышенная летальность [4, 12, 14]. Так, имеются многочисленные свидетельства наличия сильной корреляционной связи между развитием делирия и среднесрочной (до 6 мес.) и даже

поздней когнитивной дисфункцией, а также деменцией [6, 7, 18, 35]. Делирий вызывает необходимость длительного лечения и увеличивает сроки госпитализации [12–14, 20]. Кроме того, большинство исследователей связывают делирий с повышенной летальностью [9, 13, 20, 24, 29].

Справедливости ради стоит отметить, что с последним утверждением согласны не все исследователи [16, 17, 21].

Измененное психическое состояние наблюдается как минимум у 23% пациентов с сепсисом [33]. В другом недавнем эпидемиологическом многоцентровом исследовании, включающем 497 пациентов, в том числе 76 пациентов с сепсисом, частота развития делирия составила 32,3% [31].

В докладе С. L. Sprung et al. [33] показано, что летальность среди пациентов с сепсисом и измененным психическим состоянием составляет 49%, в то время как в группе без неврологических симптомов – 26%.

К сожалению, из руководства по ведению пациентов с делирием, подготовленного под эгидой ASA, следует, что до настоящего времени эффективный фармакологический препарат для профилактики и лечения делирия не создан [2].

Последние Европейские рекомендации очень осторожно упоминают галоперидол и другие атипичные нейролептики, присвоив, однако, этой позиции класс доказательств 2b с классом рекомендации В [2].

Для купирования делирия в ПИТ часто используют седативную терапию пропифолом или дексметомидином [31]. Вместе с тем применение бензодиазепинов рекомендуется ограничить, так как оно связано с увеличением частоты развития делирия [25].

По данным рекомендаций ASA по лечению делирия [3], не обнаружено влияние седации на основе пропифола на продолжительность и тяжесть течения заболевания вообще и сепсис-ассоциированного делирия в частности.

С начала 2000-х годов во многих европейских странах, а в России с 2012 г., с целью седации пациентов, находящихся в ПИТ, применяют устройство «AnaConDa» (the anaesthetic conserving device, пер. с англ.: анестетиксберегающее устройство) [11, 30]. Данное устройство делает возможным проведение ингаляционной седации в ПИТ без использования наркозно-дыхательного аппарата.

Теоретической предпосылкой попытки использовать ингаляционную седацию для лечения делирия послужили два обстоятельства:

1. Появление теории нейровоспаления как основного этиологического фактора развития делирия [15].
2. Открытие противовоспалительных свойств ингаляционных анестетиков [8].

Сведенные вместе, эти два обстоятельства позволяют надеяться на успех применения ингаляционного метода седации для лечения сепсис-ассоциированного делирия.

Таким образом, целью исследования является изучение влияния ингаляционной седации на интенсивность и продолжительность течения сепсис-ассоциированного делирия в ПИТ хирургического стационара.

Общая характеристика больных и методы исследования

Выполнено одноцентровое, проспективное, рандомизированное сравнительное исследование эф-

фективности применения ингаляционной седации у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием. В группе сравнения проводили внутривенную седацию пропифолом.

За период исследования в отделении реанимации Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова в соответствии с критериями «Сепсис-3» данный диагноз был установлен у 187 пациентов (рис. 1).

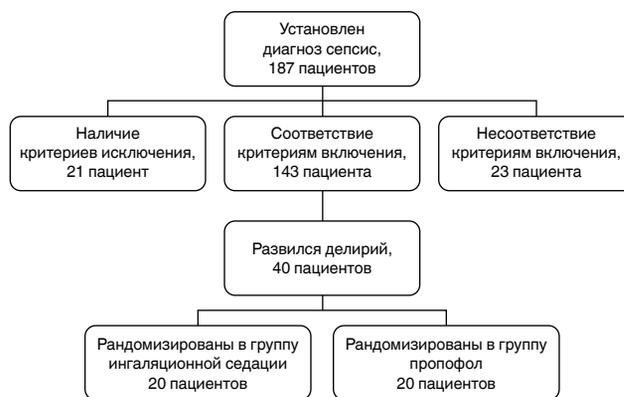


Рис. 1. Консорт-диаграмма исследования

Fig. 1. Consort-diagram of the study

В соответствии с поставленными задачами сформулированы критерии включения/исключения.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; абдоминальный или гинекологический сепсис, установленный в сроки не более 2 сут с момента возникновения; ранняя санация первичного очага (операция выполнена не позднее 2 ч после постановки диагноза и визуализации первичного очага).

Критерии исключения: наличие СПИДа, вирусных гепатитов в активной фазе; наличие в анамнезе (до возникновения сепсиса) острой сердечной, почечной, дыхательной или печеночной недостаточности, любого психического заболевания; наличие алкогольной или наркотической зависимости.

С учетом сформулированных требований 44 пациента с установленным диагнозом сепсиса не включены в настоящее исследование (рис. 1).

Лечение пациентов осуществляли в соответствии с общепринятыми стандартами [28].

1. Стартовую антимикробную терапию проводили несколькими препаратами, чаще всего комбинацией меропенема и ванкомицина до выделения возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам. Режим антимикробной терапии для возможной деэскалации пересматривали ежедневно, с учетом актуального уровня прокальцитонина. При нулевом уровне прокальцитонина введение антибиотиков прекращали.

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

3. Норадреналин в начальной дозе 0,02 мкг/(кг · мин⁻¹) [макс. 0,3 мкг/(кг · мин⁻¹)] использовали при развитии септического шока для поддержания среднего АД \geq 65 мм рт. ст.

4. В случае дисфункции миокарда, выражающейся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса и (или) сохраняющихся симптомов гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное АД_{ср}, к лечению добавляли инфузию добутамина в стартовой дозе 5 мкг/(кг · мин⁻¹) [макс. 12 мкг/(кг · мин⁻¹)].

5. При возникновении дыхательной недостаточности (индекс оксигенации менее 250 ед., частота дыхания более 30 в 1 мин; SpO₂ < 90%) интубировали больного и начинали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) во вспомогательном режиме, руководствуясь принципами «безопасной» ИВЛ [26].

6. При возникновении почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию, чаще всего гемодиализ.

Минимальный объем мониторинга пациента на ИВЛ включал электрокардиографию с подсчетом частоты сердечных сокращений, определение АД неинвазивным методом, SpO₂, частоты дыхания, FiO₂, минутного объема дыхания. У пациентов с септическим шоком использовали мониторинг центральной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции прибором PICCO+.

Для диагностики делирия проводили ежедневный скрининг с использованием шкалы CAM-ICU [10]. При положительном результате тестирования проводили количественную оценку выраженности делирия с применением шкалы ICDSS [5].

Два условия должны были быть соблюдены для включения во вторую фазу исследования:

1. Наличие гиперактивной или смешанной формы делирия, требующей проведения седации.
2. Нахождение больного на ИВЛ (в любом режиме) или необходимость перевода на ИВЛ, в том числе в связи с развитием делирия.

В случайном порядке (метод конвертов) пациентам были рандомизированы на две группы.

1. Группа сравнения («Пропофол») – пациентам указанной группы проводили седацию пропофолом в постоянном режиме с ежедневным пробуждением и оценкой психоэмоционального статуса. Стартовая доза пропофола составляла 0,5 мг/(кг · ч⁻¹). Седацию старались проводить в минимально достаточном объеме с оценкой -1...-3 балла по шкале Ричмонд [32].

2. Исследуемая группа («Севоран») – пациентам указанной группы проводили ингаляционную седацию севофлураном с использованием устройства «AnaConDa» (ACD; Sedana Medical, Uppsala, Sweden) в постоянном режиме с ежедневным пробуждением и оценкой психоэмоционального статуса. Стартовая доза севофлурана составляла 2 мл/ч (максимально 5 мл/ч). Седацию старались прово-

дить в минимально достаточном объеме с оценкой -1...-3 балла по шкале Ричмонд [32].

В дальнейшем ежедневно в строго фиксированное время проводили исследование уровня прокальцитонина (PCT) в плазме крови (полуколичественный метод), уровня карбонилированных пептидов (КП) в плазме крови [1], уровня белка S100 β и рассчитывали Inotropes Score (IS) [36].

Наблюдение за больными продолжали в течение года. В дальнейший анализ включали следующие параметры:

- 1) время пребывания в палате реанимации (сут);
- 2) время пребывания в стационаре (сут);
- 3) время ИВЛ (сут);
- 4) госпитальная летальность (30 сут или реальное время, если пациент пробыл в стационаре более 30 сут);
- 5) летальность в течение года.

Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения с помощью тестов Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции применяли логистическую регрессию и ROC-анализ. В логистической регрессии использовали статистику хи-квадрат (разность между функциями правдоподобия нулевой и полной моделями, свидетельствующая о том, насколько значимо независимые переменные модели влияют на зависимую). При ROC-анализе оценивали параметр AUC и определяли точку отсечения по соотношению чувствительности и специфичности критериев:

- требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (индекс Юдена), т. е. Cut off = max (Se + Sp);
- требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда Se ~ Sp: Cut off = min |Se – Sp| (где Cut off – пороговое значение, Se – чувствительность, Sp – специфичность).

Предпочтение отдавали второму из приведенных критериев.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом (Me [25%–75%]).

Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовали

программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты исследования

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту больных; в обеих группах преобладали мужчины: 80% в группе сравнения и 70% в исследуемой группе (различия незначимы при $p = 0,72$).

Данные о локализации первичного очага приведены на рис. 2. Из рис. 2 следует, что сравниваемые группы были сопоставимы и по данному критерию. В исследуемой группе и группе сравнения септический шок развился у 65 и 60% пациентов соответственно ($p = 1$).

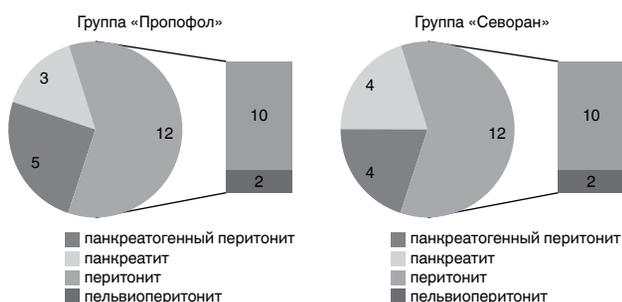


Рис. 2. Локализация первичного очага при развитии сепсиса

Fig. 2. Location of the primary sepsis nidus

Частота развития делирия в группе больных с сепсисом составила 27,9%, госпитальная летальность – 17,5%, годовая – 25%.

На момент развития делирия группы также не различались:

- по оценке по шкале SOFA она составила 14 [13; 16] баллов в группе «Севоран» и 14 же [13; 15] баллов в группе «Пропофол» ($p = 0,87$);
- по уровню прокальцитонина: 10 [10; 10] ед. в группе «Севоран» и 10 [5; 10] ед. в группе «Пропофол» ($p = 0,19$);
- по уровню КП 0,475 [0,340; 0,695] нмоль/мг и 0,650 [0,35; 0,900] нмоль/мг ($p = 0,34$) соответственно; уровню белка S100β – 0,405 [0,335; 0,500] нг/мл и 0,400 [0,335; 0,495] нг/мл ($p = 0,96$) соответственно.

Таким образом, сопоставление основных изучаемых показателей в день начала делирия не выявило существенных различий между сравниваемыми группами, что позволяет считать последующее сравнение корректным.

Использование ингаляционной седации в сравнении с внутривенной на основе пропофола сокращало продолжительность делирия. В группе «Севоран» данное осложнение было купировано на 5-й день [4; 7], тогда как в группе «Пропофол» продолжительность делирия составила 7 [6; 8] дней. Таким образом, использование ингаляционной седации на основе севорана для купирования делирия

у пациентов с сепсисом сокращает сроки лечения обсуждаемого осложнения на 2 дня по сравнению с пациентами, у которых проводили внутривенную седацию на основе пропофола ($p = 0,03$).

В настоящем исследовании вид седации не влиял на длительность проведения ИВЛ, продолжительность пребывания пациентов в ПИТ, госпитальную и годовую летальность (табл.).

Таблица. Сравнение времени проведения ИВЛ, продолжительности пребывания пациентов в ПИТ, госпитальной и годовой летальности в зависимости от использованного варианта седации в исследуемых группах

Table. Comparison of APV duration, duration of state in the intensive care ward, hospital and annual mortality depending on the sedation used in the groups within the study

Показатель	Группа «Севоран»	Группа «Пропофол»	p
Время ИВЛ	12 [9; 28]	17 [9; 28]	0,62
Продолжительность пребывания в ПИТ	16 [13; 30]	20 [14; 29]	0,48
Госпитальная летальность, %	20	30	0,72
Годовая летальность, %	25	32	1

В каждой группе было по одному пациенту, у которого проводимая терапия делирия оказалась неэффективной: в связи с прогрессированием основного заболевания делирий перешел в кому, из которой вывести пациентов уже не удалось. Оба больных погибли.

При проведении исследования нас интересовали возможные механизмы, ответственные за возникновение делирия у септических больных. Уровень КП изучали, воспринимая его как показатель выраженности окислительного стресса. Влияния ингаляционной седации на динамику изучаемого показателя не обнаружено.

В первый день делирия уровень КП в плазме крови больных исследуемой группы составил 0,475 [0,340; 0,695] нмоль/мг, а в группе сравнения – 0,650 [0,35; 0,900] нмоль/мг. Различия незначимы при $p = 0,34$. Различия были незначимы ($p = 0,28$) и на 3-и сут: в исследуемой группе уровень КП составил 0,470 [0,330; 0,595] нмоль/мг и 0,520 [0,380; 0,950] в группе сравнения. К моменту разрешения делирия (7-е сут заболевания) значимая разница по изучаемому показателю также отсутствовала. Уровень КП в исследуемой группе составил 0,320 [0,230; 0,535] нмоль/мг, в группе сравнения – 0,415 [0,270; 0,840] нмоль/мг ($p = 0,23$).

Исходя из полученных данных, вид седации не влиял на степень нейронального повреждения (различия между группами по уровню белка S100β незначимы при $p = 0,37$).

Также ни на одном из этапов исследования не зафиксировано различий в величине PCT и оценке по шкале органной дисфункции (SOFA).

Шкала ICDSC разрабатывалась и применяется для диагностики и оценки тяжести течения делирия.

Однако и здесь значимые отличия между пациентами сравниваемых групп обнаружены только на этапе «7 дней от начала делирия»: 2 [0; 4] балла в исследуемой группе и 4 [2; 6] балла в группе сравнения (различия значимы при $p = 0,048$, что подтверждает описанное ранее различие в продолжительности делирия в сравниваемых группах).

Показатель IS рассматривали как косвенный признак тяжести сепсис-ассоциированной миокардиальной дисфункции. С учетом того, что более половины пациентов в каждой из групп имели признаки септического шока, вряд ли стоит удивляться тому обстоятельству, что изучаемый показатель составил в исследуемой группе 11,5 [2,0; 23,5], а в группе сравнения – 15,0 [3,0; 28,0]. Однако видимые различия оказались статистически незначимы при математическом анализе.

Обсуждение результатов

В результате исследования удалось установить, что частота развития делирия в смешанной популяции пациентов с сепсисом составила 27,9%, что в целом соответствует цифрам, упоминаемым в литературе [32].

Использование ингаляционной седации севофлураном, в сравнении с внутривенным введением пропофола, сокращало необходимый срок терапии делирия с 7 до 5 сут. Таким образом, высказанная гипотеза об эффективности севофлурана подтвердилась.

Метод седации не влиял на сроки лечения сепсиса. В целом не было показано влияния ингаляционной седации на летальность. Из последующего объяснения станет понятно, что данный факт вовсе не исключает наличие подобной связи, скорее, по ряду независимых причин, нам просто не удалось ее проследить.

Выдвигая гипотезу возможной эффективности ингаляционной седации в терапии делирия, исходил из предположения о том, что основным механиз-

мом, ответственным за возникновение сепсис-ассоциированного делирия, является нейровоспаление как частное проявление SIRS. А севофлуран может оказаться эффективен, так как, по некоторым данным, он обладает противовоспалительным эффектом [8, 22, 23, 27].

Последнее предположение подтвердить не удалось. Не получилось продемонстрировать влияние ингаляционной седации на тяжесть окислительного стресса, оцениваемую по уровню КП. При объяснении этого факта можно высказать несколько предположений, среди которых отсутствие противовоспалительного эффекта у тестируемого препарата представляется наименее вероятным. Не хотелось бы спекулировать понятием «тенденция», но предположение о том, что только недостаточная мощность исследования не позволила выявить реально существующую разницу, кажется достаточно убедительной.

Многие исследователи связывают трудность получения достоверных результатов у пациентов с сепсисом с невозможностью формирования достаточно однородных групп. В настоящем исследовании пытались устранить эту причину получения недостоверного результата, что отчасти удалось. Действительно, была обнаружена статистически значимая разница в сроках лечения пациентов с сепсис-ассоциированным делирием. Однако, несмотря на предпринятые усилия, сформировать полностью однородные группы не получилось. Сроки начала делирия разнились на несколько суток, часть пациентов проходила стадию делирия по мере выхода из коматозного состояния, часть переносила делирий в 1-е сут прогрессирования сепсиса. Данное обстоятельство трудно было предусмотреть в рамках пилотного исследования.

В любом случае полученный результат представляется достаточно интересным и клинически многообещающим, чтобы продолжить изучение эффективности ингаляционной седации в терапии сепсис-ассоциированного делирия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии // Вестн. интенсивной терапии. – 2016. – № 6. – С. 13–21.
2. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 1–23.
3. 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. – Vol. 41. – P. 263–306.
4. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A. et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2014. – Vol. 62. – P. 1335–1340.
5. Bergeron N., Dubois M.-J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool // *Intens. Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 859–864.

REFERENCES

1. Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A. et al. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Vestn. Intensivnoy Terapii*, 2016, no. 6. pp. 13-21. (In Russ.)
2. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2017, vol. 34, pp. 1-23.
3. 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, vol. 41, pp. 263-306.
4. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A. et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2014, vol. 62, pp. 1335-1340.
5. Bergeron N., Dubois M.-J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intens. Care Med.*, 2001, vol. 27, pp. 859-864.

6. Bickel H., Gradinger R., Kochs E. et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study // *Dem. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2008. – Vol. 26. – P. 26–31.
7. Brown L. J., Ferner H. S., Robertson J. et al. Differential effects of delirium on fluid and crystallized cognitive abilities // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2011. – Vol. 52. – P. 153–158.
8. Chiang N., Schwab J. M., Fredman G. et al. Anesthetics impact the resolution of inflammation // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. e1879.
9. Edelstein D. M., Aharonoff G. B., Karp A. et al. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – Vol. 422. – P. 195–200.
10. Ely E. W., Margolin R., Francis J., May L. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 1370–1373.
11. Enlund M., Wiklund L., Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56. – P. 429–432.
12. Fineberg S. J., Nandyala S. V., Marquez-Lara A. et al. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery // *Spine (PhilaPa 1976).* – 2013. – Vol. 38. – P. 1790–1796.
13. Francis J., Martin D., Kapoor W. N. A prospective study of delirium in hospitalized elderly // *JAMA.* – 1990. – Vol. 263. – P. 1097–1101.
14. Gottesman R. F., Grega M. A., Bailey M. M. et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 67. – P. 338–344.
15. Hughes C. G., Patel M. B., Pandharipande P. P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 18. – P. 518–526.
16. Juliebo V., Krogseth M., Skovlund E. et al. Delirium is not associated with mortality in elderly hip fracture patients // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2010. – Vol. 30. – P. 112–120.
17. Kat M. G., de Jonghe J. F., Vreeswijk R. et al. Mortality associated with delirium after hip-surgery: a 2-year follow-up study // *Age Ageing.* – 2011. – Vol. 40. – P. 312–318.
18. Kat M. G., Vreeswijk R., de Jonghe J. F. M. et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1–8.
19. Kim S., Han H.-S., Jung H. et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149. – P. 633–640.
20. Krzych L. J., Wybraniec M. T., Krupka-Matuszczyk I. et al. Detailed insight into the impact of postoperative neuropsychiatric complications on mortality in a cohort of cardiac surgery subjects: a 23,000-patient-year analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2014. – Vol. 28. – P. 448–457.
21. Large M. C., Reichard C., Williams J. T. B. et al. Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy // *Urology.* – 2013. – Vol. 81. – P. 123–128.
22. Lee H. T., Emala C. W., Joo J. D., Kim M. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis // *Shock.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 373–379.
23. Lee H. T., Kim M., Kim N. et al. Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007.
24. Norkiene I., Ringaitiene D., Misiuriene I. et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2007. – Vol. 41. – P. 180–185.
25. Pandharipande P. P., Pun B. T., Herr D. L. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 98. – P. 2644–2653.
26. Pelosi P., Tibiolo D., Mascheroni D. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute distress syndrome are different // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 42. – P. 48–56.
27. Reutershan J., Chang D., Hayes J. K., Ley K. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 511–517.
28. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 486–552.
29. Robinson T. N., Raeburn C. D., Tran Z. V. et al. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249. – P. 173–178.
6. Bickel H., Gradinger R., Kochs E. et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dem. Geriatr Cogn Disord.*, 2008, vol. 26, pp. 26-31.
7. Brown L.J., Ferner H.S., Robertson J. et al. Differential effects of delirium on fluid and crystallized cognitive abilities. *Arch Gerontol Geriatr.*, 2011, vol. 52, pp. 153-158.
8. Chiang N., Schwab J.M., Fredman G. et al. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. e1879.
9. Edelstein D.M., Aharonoff G.B., Karp A. et al. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2004, vol. 422, pp. 195-200.
10. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.*, 2001, vol. 29, pp.1370–1373.
11. Enlund M., Wiklund L., Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia*, 2001, vol. 56, pp. 429-432.
12. Fineberg S.J., Nandyala S.V., Marquez-Lara A. et al. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (PhilaPa 1976)*, 2013, vol. 38, pp. 1790-1796.
13. Francis J., Martin D., Kapoor W.N. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*, 1990, vol. 263, pp. 1097-1101.
14. Gottesman R.F., Grega M.A., Bailey M.M. et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann. Neurol.*, 2010, vol. 67, pp. 338-344.
15. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2012, vol. 18, pp. 518-526.
16. Juliebo V., Krogseth M., Skovlund E. et al. Delirium is not associated with mortality in elderly hip fracture patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2010, vol. 30, pp. 112-120.
17. Kat M.G., de Jonghe J.F., Vreeswijk R. et al. Mortality associated with delirium after hip-surgery: a 2-year follow-up study. *Age Ageing*, 2011, vol. 40, pp. 312-318.
18. Kat M.G., Vreeswijk R., de Jonghe J.F.M. et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2008, vol. 26, pp. 1-8.
19. Kim S., Han H.S., Jung H. et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg.*, 2014, vol. 149, pp. 633-640.
20. Krzych L.J., Wybraniec M.T., Krupka-Matuszczyk I. et al. Detailed insight into the impact of postoperative neuropsychiatric complications on mortality in a cohort of cardiac surgery subjects: a 23,000-patient-year analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2014, vol. 28, pp. 448-457.
21. Large M.C., Reichard C., Williams J.T.B. et al. Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology*, 2013, vol. 81, pp. 123-128.
22. Lee H.T., Emala C.W., Joo J.D., Kim M. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 373-379.
23. Lee H.T., Kim M., Kim N. et al. Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2007.
24. Norkiene I., Ringaitiene D., Misiuriene I. et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand. Cardiovasc. J.*, 2007, vol. 41, pp. 180-185.
25. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, vol. 98, pp. 2644-2653.
26. Pelosi P., Tibiolo D., Mascheroni D. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute distress syndrome are different. *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 42, pp. 48-56.
27. Reutershan J., Chang D., Hayes J.K., Ley K. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology*, 2006, vol. 104, no. 3, pp. 511-517.
28. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 486-552.
29. Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V. et al. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.*, 2009, vol. 249, pp. 173-178.

30. Sackey P.V., Martling C.R., Granath F., Radell P.J. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 2241–2246.
31. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M. et al. Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): An International Study // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R210.
32. Sessler C.N., Gosnell M., Grap M.J. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1338–1344.
33. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H. et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The veterans administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18. – P. 801–867.
34. van Gool W.A., van de Beek D., Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 773–775.
35. Wacker P., Nunes P.V., Cabrita H. et al. Postoperative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 221–227.
36. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A. et al. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design // *Am. Heart J.* – 2016. – Vol. 177. – P. 66–73.
30. Sackey P.V., Martling C.R., Granath F., Radell P.J. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, pp. 2241–2246.
31. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M. et al. Delirium epidemiology in Critical Care (DECCA): An International Study. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, pp. R210.
32. Sessler C.N., Gosnell M., Grap M.J. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 166, pp. 1338–1344.
33. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H. et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The veterans administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.*, 1990, vol. 18, pp. 801–867.
34. van Gool W.A., van de Beek D., Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 773–775.
35. Wacker P., Nunes P.V., Cabrita H. et al. Postoperative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2006, vol. 21, pp. 221–227.
36. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A. et al. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am. Heart J.*, 2016, vol. 177, pp. 66–73.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»,
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел./факс: 8 (495) 681–98–54.

Резепов Николай Александрович

научный сотрудник отделения анестезиологии
и реанимации.
E-mail: icu67gkb@mail.ru

Улиткина Ольга Николаевна

научный сотрудник отделения анестезиологии
и реанимации.
E-mail: ulitkinaon@gmail.com

Скрипкин Юрий Вольдемарович

заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии № 1.
E-mail: 4skripkin@mail.ru

Забелина Татьяна Сергеевна

научный сотрудник отделения реаниматологии.
E-mail: tatazabelina@mail.ru

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения реаниматологии.
E-mail: lik0704@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.F. Vladimirovsky,
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.
Phone/Fax: +7 (495) 681-98-54.

Nikolay A. Rezerov

Researcher of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
E-mail: icu67gkb@mail.ru

Olga N. Ulitkina

Researcher of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
E-mail: ulitkinaon@gmail.com

Yury V. Skripkin

Head of Intensive Care Department.
E-mail: 4skripkin@mail.ru

Tatiana S. Zabelina

Researcher of Intensive Care Department.
E-mail: tatazabelina@mail.ru

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Intensive Care Department.
E-mail: lik0704@gmail.com