

ПРЕВЕНТИВНАЯ СЕДАЦИЯ НА ОСНОВЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Толипов Б.Т.

*магистр кафедры Анестезиологии-реаниматологии и
экстренной медицинской помощи
Андижанский государственный медицинский институт*

Маматов Б.Ю.

*доцент кафедры Анестезиологии-реаниматологии и
экстренной медицинской помощи
Андижанский государственный медицинский институт*

Введения. Делирий является предиктором неблагоприятного исхода как при инфаркте миокарда (ИМ), так и при других нозологиях. Несмотря на рост интереса к данной проблеме, эффективных способов прогнозирования, профилактики и лечения делирия не найдено. Данный обзор литературы освещает актуальные представления об этиологии, патогенезе делирия, подходах к профилактике и лечению, особенностях делирия у больных ИМ, содержит анализ проведенных клинических исследований и метаанализов с выявлением причин их неудач и поиском перспективных направлений для дальнейших исследований этого синдрома.

Ключевые слова: делирий, патогенез, инфаркт миокарда.

Introductions. Delirium is a predictor of poor outcome in both myocardial infarction (MI) and other nosology. Despite the growing interest in this problem, effective methods for predicting, preventing and treating delirium have not been found. This review of the literature highlights current ideas about the etiology, pathogenesis of delirium, approaches to prevention and treatment, features of delirium in patients with MI, contains an analysis of clinical trials and meta-analyses with the identification of the causes of their failures and the search for promising directions for further research on this syndrome.

Key words: delirium, pathogenesis, myocardial infarction.

В последние годы отмечается неуклонное улучшение показателей выживаемости больных инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Данная тенденция объясняется прогрессом в исследованиях, направленных на поиск способов улучшения сердечной, легочной и почечной дисфункции. Делирий как внешнее проявление острой дисфункции головного мозга (ГМ) является предиктором более высокого риска летального исхода [2]. С учетом

потенциальной обратимости делирия исследования, направленные на уточнение механизмов развития делирия, разработку этиопатогенетических методов профилактики и лечения, очень актуальны. Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) делирия касаются изучения этого состояния у больных общетерапевтического и хирургического профиля. Исследования ИМ-ассоциированного делирия немногочисленны и в основном сосредоточены на пациентах, перенесших аортокоронарное шунтирование. Увеличение из-за демографических изменений доли пожилых людей в будущем способно привести к большому количеству пожилых пациентов с ИМ. В перспективе это может привести к росту встречаемости делирия. Несмотря на возрастающее количество исследований делирия, проблема по-прежнему далека от решения. Цель данного обзора литературы: систематизация актуальных данных о делирии, выявление причин неудач проведенных ранее РКИ, поиск перспективных направлений дальнейших исследований делирия с целью изменения клинической практики и улучшения исходов заболевания у этой группы больных.

Материал и методы. Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз eLibrary, Pubmed и Scopus по ключевым словам «delirium», «делирий», «myocardial infarction», «инфаркт миокарда», годы поиска – 2016–2021 гг.

Дефиниция и диагностика. Несмотря на то, что делирий известен с античных времен, долгое время не существовало единого определения данного синдрома. Опубликованный в начале 2020 г. консенсус экспертов десяти научных сообществ по обновленной номенклатуре делирия и острой энцефалопатии поставил точку в этом вопросе [3]. В соответствии с данной номенклатурой делирий определяется комбинацией характеристик, описанных в DSM-5. В DSM-5 унифицирован термин «делирий», исключено употребление других его названий, ключевыми для диагностики делирия моментами стали снижение внимания и/или возбуждение. Были выделены 3 формы делирия: гипоактивный, гиперактивный и смешанный делирий. В клинической практике наиболее распространенными признаками и симптомами, которые идентифицированы в DSM-5, являются следующие: нарушение внимания (97%), долгосрочное (89%) и кратковременное (88%) ухудшение памяти, дезориентация (76%), снижение визуально-пространственных способностей (87%), речевые нарушения (57%), нарушения восприятия (50%) [4]. В последние годы активно обсуждается субсиндромальный делирий, являющийся промежуточным состоянием между делирием и неделириозным состоянием [5]. По данным литературы,

около 30% больных [6] с субсиндромальным делирием демонстрируют более высокую смертность и продолжительность госпитализации по сравнению с пациентами без делирия [7]. Сведения об особенностях субсиндромального делирия основаны на немногочисленных исследованиях с малым количеством пациентов, поэтому данный вопрос требует проведения новых изысканий [8]. Наиболее часто используемые шкалы, применяемые для верификации делирия:

– Монреальская когнитивная шкала (MoCA) обеспечивает оценку функций лобной коры, включая исполнительные функции, абстрактное мышление, генерацию слов.

– Методика оценки спутанности в модификации для отделений интенсивной терапии (CAM-ICU) наиболее проста и может быть использована средним медицинским персоналом. Требуется предварительной оценки уровня сознания по шкале RASS. Применяется для скрининга при большом количестве пациентов в непсихиатрических областях медицины. Существует модификация CAM-ICU для пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

– Шкала скрининга делирия ICDSC представляет собой контрольный список из восьми пунктов на основе критериев DSM и особенностей делирия: измененный уровень сознания, невнимательность, дезориентация, галлюцинации или бред, психомоторное возбуждение или заторможенность, несоответствующее настроение или речь, нарушение цикла сна/бодрствования и колебания ментального статуса. Позволяет выявлять делирий в том числе у больных, общение с которыми затруднено.

По результатам проведенных ранее метаанализов показана высокая чувствительность (80%) и специфичность (95,9%) шкалы CAM-ICU и несколько меньшая чувствительность (74%) и специфичность (81,9%) шкалы ICDSC у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9].

Этиология и патогенез. Делирий с позиции этиологии и патогенеза рассматривается как полиэтиологический синдром. Факторы риска развития делирия можно разделить на следующие группы:

– Предрасполагающие факторы.

– Иницирующие факторы.

– Лекарственные факторы.

К предрасполагающим факторам относятся пожилой возраст, мужской пол, нарушение зрения, деменция, функциональная зависимость, иммобилизация, алкоголизм на фоне обезвоживания, инсульт, расстройства метаболизма. К иницирующим факторам можно причислить употребление и/или отмену

наркотических, токсических и других психотропных веществ, тяжелое острое заболевание, инфекцию мочевыводящих путей, гипоксемию, гипонатриемию, шок, анемию, болевой синдром, катетеризацию мочевого пузыря, ортопедические операции, кардиохирургические вмешательства, экстракардиальные хирургические вмешательства, поступление в ОРИТ, большое количество лечебных манипуляций.

Среди лекарственных факторов выделяют назначение препаратов с антихолинергической активностью: антипсихотики, некоторые антибиотики, кодеин, циметидин, каптоприл, дипиридамол, гипотиазид, дигоксин, фуросемид, изосорбида динитрат, нифедипин, нифедипин, преднизолон, теofilлин, трициклические антидепрессанты; и прочие препараты: антипаркинсонические препараты, препараты белладонны, бензодиазепины, хлорфенирамин, дифенгидрамин, галоперидол, слабительные, наркотические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), ранитидин и варфарин [10].

Общепринятого мнения о патогенезе делирия на сегодняшний день нет [11]. Существующие представления о механизмах развития делирия объединены в ряд теорий. Нейровоспалительная теория предполагает, что системные воспалительные процессы на фоне инфекционного заболевания или хирургической травмы могут вызывать вторичные воспалительные процессы в ГМ. Повышенный уровень цитокинов у больных делирием, даже после купирования инфекционного процесса и когнитивных расстройств, вовлеченность иммунокомпетентных клеток центральной нервной системы (ЦНС) в нейроэндокринные взаимодействия, влияющая на проницаемость церебральных сосудов в рамках неспецифических патологических процессов, подтверждают эту теорию. Положительная корреляция между пролиферацией CD 68+ макрофагов в ЦНС и миокарде у больных ИМ в первые 3 сут от начала заболевания [12] позволяют судить о значимом вкладе системных воспалительных процессов в патогенез делирия при ИМ.

Теория оксидативного стресса характеризует делирий как проявление фундаментального нарушения мозгового метаболизма с недостаточной оксигенацией ГМ, что в результате приводит к когнитивной дисфункции. Гипоксические и ишемические состояния, сопровождающие ИМ, вызывают прогрессирующую дисфункцию гематоэнцефалического барьера, нарушая трансэндотелиальный транспорт ионов и повышая поступление высокомолекулярных гидрофильных молекул из плазмы в периваскулярное пространство, приводя сначала к ионному, а затем к вазогенному отеку ГМ [13].

Теория дефицита нейротрансмиттера описывает делирий как состояние, возникающее в ответ на нарушение обмена нейромедиаторов, а именно вследствие дефицита ацетилхолина и избытка дофамина. Теория находит подтверждение в клинической практике: как правило, фармакологическое лечение делирия начинается с отмены антихолинергических препаратов и назначения антипсихотических препаратов, блокирующих дофамин. Нейроэндокринная гипотеза фокусируется на негативных эффектах повышенных уровней глюкокортикоидов, наблюдаемых во время физиологического стресса. Данная теория развития делирия тесно ассоциирована с ИМ: течение этого заболевания является стрессом для больного, так как связано с выраженным болевым синдромом, вегетативными реакциями, чувством нехватки воздуха и страхом смерти. Гиперкортизолемиа, сопровождающая стресс, может вызывать длительное изменение пластичности и структурной целостности гиппокампа и префронтальной коры, приводя к нарушениям памяти, внимания и процессов познания, а также может усугублять связанное с воспалением нервное повреждение [14].

Теория суточной дисрегуляции демонстрирует связь между делирием и нарушенным сном и указывает на то, что плохой сон обычно предшествует появлению делирия. Поступление в коронарное ОРИТ с диагнозом ИМ зачастую сопряжено с нарушением цикла сна и бодрствования ввиду специфики функционирования таких отделений. Теория сетевого разъединения применяет системный нейробиологический подход к объяснению патофизиологии делирия и включает доказательства аномальной координации между областями мозга, полученные с помощью современных методов визуализации, включая функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ) [15].

Теория старения нейронов объединяет в себе ряд аспектов перечисленных выше гипотез и формирует патофизиологический базис, позволяющий объяснить большую подверженность делирию больных пожилого возраста и более старших возрастных групп. Подавляющее большинство больных ИМ относятся к этим же возрастным группам. Процессы, лежащие в основе большей части теорий, одновременно являются патогенетическими звеньями течения ИМ или возникают в ходе его лечения. В каждом конкретном клиническом случае имеет место сочетание аспектов разных теорий. Процессы нейровоспаления, нарушения окислительного метаболизма ГМ и нейро-эндокринной дисрегуляции resultируются в виде нарушения водно-электролитного обмена ГМ. Данные относительно ассоциации делирия с

нарушениями перфузии/оксигенации, нейровоспалением и нейроэндокринной дисрегуляцией, развивающимися при ИМ, и их влиянием на водно-электролитный обмен ГМ, а также возникновения и течения делирия изучены недостаточно и зачастую противоречивы, что требует проведения исследований для уточнения влияния этих факторов на делирий при ИМ. В свете сочетанного характера патогенеза делирия наиболее перспективной в плане понимания патогенеза и диагностики этого процесса выглядит разработка функциональных методик выявления и стратификации нарушений метаболизма ГМ.

Особенности делирия при инфаркте миокарда. Частота делирия может варьироваться от 5,7% у пациентов с острым ИМ, поступивших в коронарное ОРИТ [16], до 40%, как описано, у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце [17]. Частота этого осложнения зависит от ряда факторов, в том числе от тяжести заболевания, характеристики пациента и использованного метода диагностики [18]. Проблема гиподиагностики делирия, особенно в гипоактивной форме, искажает представление о его эпидемиологии [19].

Исследования, посвященные делирию при ИМ, немногочисленны и имеют малый размер выборки. Работы М.Л. Гринберга и Я.Л. Габинского (2006), а также А.И. Максимова (2011) содержат непротиворечивые данные об эпидемиологии делирия при ИМ и клиническую характеристику больных ИМ, осложненным делирием. Однако аспект особенностей патогенеза делирия при ИМ в этих работах не освещается. По данным А.И. Максимова, больные с ИМ-ассоциированным делирием не отличались от больных ИМ, не осложненным делирием, по таким значимым параметрам системной и внутрисердечной гемодинамики, как конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ) и систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ). В работах А.А. Витик и Н.П. Шень, в отличие от работы А.И. Максимова, отмечается предиктивная по отношению к делирию значимость снижения ФВ ЛЖ и наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа. Оценка отличий параметров системной гемодинамики в основной и контрольной группах (УО, сердечный выброс (СВ), МОК, СИ, СДПЖ) в работе не проводилась. Ретроспективное регистровое исследование ИМ-ассоциированного делирия М. Jäckel и соавт., включившее 624 пациента, выявило в качестве независимых предикторов делирия возраст, деменцию, злоупотребление алкоголем, гипотензию и лейкоцитоз. При этом корреляции вероятности развития делирия с размером и фенотипом ИМ не установлено [19]. Таким образом, проведенные ранее исследования достоверно не выявили «специфические» для ИМ предикторы

делирия. Вероятно, более широкое внедрение в клиническую практику таких, более чувствительных, чем ФВ ЛЖ, функциональных маркеров сердечной дисфункции, как глобальная продольная деформация, позволит определить эти предикторы в перспективных исследованиях. Профиль пациентов коронарных ОРИТ в последние годы стал более сложным и разнообразным [20]. С этими изменениями частота делирия существенно увеличилась [21] и стала сравнима с ОРИТ других профилей. Несмотря на рост числа случаев делирия в коронарных ОРИТ, самые последние публикации были сосредоточены в основном на больных в ОРИТ общего профиля и кардиохирургических ОРИТ. Делирий практически не изучен у пациентов ОРИТ с острой нехирургической кардиологической патологией. Экстраполяция данных о больных делирием из ОРИТ других типов затруднена из-за особенностей профиля пациентов, которые необходимо учитывать. Пациенты, поступающие в коронарные ОРИТ, как правило, пожилые или из более старших возрастных групп, часто с острой сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом или после остановки кровообращения [16]. Возрастает частота поступления пациентов старческого возраста после таких процедур, как трансортальная замена аортального клапана. Часто эти пациенты имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения и находятся в условиях полипрагмазии, что наряду с преклонным возрастом является фактором риска делирия [22]. Кроме того, в коронарных ОРИТ больше «текучесть» пациентов и меньше продолжительность пребывания по сравнению с ОРИТ общего профиля. С одной стороны, это потенциально полезно за счет сокращения времени воздействия факторов риска делирия, с другой стороны, это создает трудности в реализации стратегий профилактики делирия. Ведение делирия в коронарных ОРИТ имеет ряд особенностей. Больные, которым необходима временная электрокардиостимуляция (ЭКС) или чрескожная механическая поддержка кровообращения (МПК), могут испытывать тревогу, находясь в ясном сознании. Любое внезапное или неконтролируемое движение больного может привести к серьезным осложнениям, включая остановку кровообращения, смерть в результате дислокации устройства, фатального кровотечения, тромбоза или повреждения сосудов. В таких ситуациях делирий, особенно в гиперактивной форме, требует эффективных методов прогнозирования и быстрого контроля для предотвращения осложнений.

Профилактика делирия. С помощью ряда нефармакологических воздействий, включающих частую переориентацию, участие в когнитивно-стимулирующих действиях, применение нефармакологических средств, благоприятствующих засыпанию, среды, способствующей наступлению сна,

поощрение физической активности, использование визуальных и слуховых средств и раннего лечения обезвоживания, можно добиться снижения частоты развития делирия, уменьшения суммарной продолжительности и общего количества эпизодов делирия [23]. В исследованиях S.K. Inoue и соавт. отмечается значимое снижение частоты развития делирия в ответ на применение немедикаментозных методов профилактики, уменьшение суммарной длительности эпизодов делирия и их количества [23]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа, проведенного R. Woodhouse и соавт.[24]. В указанных работах отмечается слабое влияние нефармакологических интервенций на тяжесть делирия и их меньшую эффективность при тяжелых хронических и онкологических заболеваниях. Предотвращение делирия у этой группы больных было достигнуто менее чем в 30% случаев. Фактором, ограничивающим данные исследования, был профиль включенных больных. Аналогичных исследований на популяции больных ИМ не проводилось. РКИ, посвященные медикаментозной профилактике делирия в общей популяции, на сегодняшний день довольно многочисленны. Среди ранее проведенных исследований профилактического применения галоперидола у хирургических больных есть данные о снижении частоты делирия. В некоторых исследованиях представлены данные только о сокращении его продолжительности и тяжести [25]. Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное сравнению эффективности применения кетамина и галоперидола для профилактики делирия в ОРИТ, не показало отличий в частоте развития делирия в сравнении с плацебо [26]. Профилактика делирия антипсихотическими препаратами у больных, требующих лечения в условиях палаты интенсивной терапии, не вполне успешна. В РКИ, проведенном в 2013 г. V.J. Page и соавт., внутривенное введение галоперидола больным, нуждавшимся в инвазивной ИВЛ, не привело к снижению продолжительности делирия. M. van den Boogaard и соавт. в РКИ по применению галоперидола для профилактики делирия показали отсутствие отличий во влиянии на конечные точки в сравнении с плацебо [27]. Метаанализ данных РКИ из баз PubMed, Embase и Cochrane Library, опубликованных на момент июля 2019 г., продемонстрировал отсутствие влияния профилактического назначения галоперидола на развитие делирия в сравнении с плацебо [28]. В последние годы активно обсуждается применение агонистов мелатонина для профилактики и лечения делирия. В исследовании Tareef Al-Aama и соавт. профилактическое применение низких доз экзогенного мелатонина у пожилых больных в ОРИТ ассоциировалось с более чем двукратным снижением частоты делирия. Однако последующие РКИ и метаанализы показали высокую вариативность

получаемого клинического эффекта [29], неоднородность РКИ и низкую достоверность доказательств ряда исследований с потенциальной ошибкой типа II [30]. Решение вопроса о рутинном применении агонистов мелатонина для медикаментозной профилактики делирия в ОРИТ требует проведения многоцентрового РКИ достаточной мощности и на данный момент не рекомендовано. Дексмедетомидин в отечественных и зарубежных исследованиях зарекомендовал себя как средство, снижающее вероятность развития делирия, в том числе у больных ИМ [31, 32]. Несмотря на значимое снижение частоты, он, как и другие препараты, не смог профилактировать все случаи делирия. Плейотропность противовоспалительных эффектов статинов в отношении делирия неоднократно демонстрировалась в небольших одноцентровых исследованиях. В РКИ Х.С. Ху и соавт. назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут более чем в 2 раза снижало частоту послеоперационного делирия, не увеличивая частоту печеночной гиперферментемии и рабдомиолиза [33]. Взаимосвязь между назначением и дозированием статинов при ИМ с частотой развития ИМ-ассоциированного делирия предстоит выяснить в дальнейших исследованиях. Новым направлением в немедикаментозной профилактике и лечении делирия является применение методик виртуальной реальности (VR) [34]. А.С. Naef и соавт. предлагают использовать VR для изучения влияния иммерсивной стимуляции виртуальной реальности на частоту возникновения делирия в ОРИТ. Предлагается использовать датчики движения для выявления предиктивных для делирия паттернов движений пациента. Изучение эффективности и безопасности нефармакологических методов профилактики делирия, таких как политика открытых посещений в ОРИТ, контакт с семьей или друзьями (в т. ч. цифровой), применение VR, имеет важное значение для улучшения исходов у больных в ОРИТ. Требуются более эффективные стратегии для значительного снижения шума, особенно в ночное время для улучшения сна, ранней мобилизации пациентов, как можно более качественного и раннего многопрофильного ухода. Необходимо эффективное и безопасное лечение уже развившегося делирия, а также стратегии ускорения когнитивного и функционального восстановления, предотвращения инвалидности и недееспособности после развития делирия [35].

Лечение делирия. Первоочередным действием при верификации делирия является максимально быстрое выявление и устранение его причины. Помимо вмешательств, направленных на устранение причины делирия, используются препараты для устранения симптомов делирия. Назначение симптоматической терапии позволяет обезопасить пациента и персонал ОРИТ, способствует улучшению долгосрочного прогноза и восстановлению

ментальных функций [36] и, что немаловажно для больных ИМ, снижает потребность в кислороде за счет снижения уровня возбуждения. Чаще всего для симптоматического лечения делирия используют антипсихотики. Наиболее часто используется обладающий выраженным антагонизмом к дофамину и слабым антихолинергическим эффектом препарат галоперидол. Преимуществами галоперидола являются возможность парентерального введения и слабый вегетативный ответ на введение препарата. Однако сравнительное применение антипсихотических препаратов не выявляет значимой разницы в клиническом эффекте [37]. Существенных различий между оланзапином и галоперидолом или рисперидоном в проведенных ранее одинарных слепых РКИ выявлено не было. Хлорпромазин, галоперидол и рисперидон не показали значимой разницы в рамках двойного слепого РКИ [38]. Кветипин уменьшал продолжительность делирия в сравнении с плацебо в двойном слепом РКИ [39]. В нерандомизированном открытом исследовании не было обнаружено значительной разницы между арипипразолом и галоперидолом [40]. С момента одобрения FDA в 2008 г. дексмететомидина для седации у неинтубированных пациентов ОРИТ началось активное внедрение данного препарата в клиническую практику, в том числе для седации пациентов в состоянии делирия. Согласно данным метаанализа исследований применения дексмететомидина для профилактики и лечения делирия в условиях ОРИТ, проведенного в 2020 г. S. Wang и соавт., дексмететомидин снижал частоту развития делирия в ОРИТ, продолжительность нахождения в ОРИТ и продолжительность инвазивной ИВЛ. При этом дексмететомидин не влиял на летальность в ОРИТ, госпитальную летальность, летальность на 30-е сут и продолжительность делирия [41]. В 2016–2017 гг. S. Shivji и соавт. провели ретроспективный анализ лечения делирия в ОРИТ общего и хирургического профиля. 76% больных, включенных в исследование, получали для профилактики и купирования делирия дексмететомидин, галоперидол и кветипин. Частота купирования делирия была статистически значимо выше в группе, не получавшей фармакологической терапии делирия. Продолжительность делирия не различалась у больных, получавших и не получавших превентивную терапию делирия [39]. Кроме этого, более чем у ¼ больных в этом исследовании отмечены побочные эффекты в виде гипотонии и брадикардии, что говорит о необходимости крайне осторожного назначения психотропных препаратов у больных с ИМ-ассоциированным делирием ввиду исходно скомпрометированной гемодинамики.

Заключение. Делирий как клиническое проявление синдрома островозникшей мозговой дисфункции на фоне любого критического

состояния, ИМ в частности, является серьезным осложнением основного заболевания с долгосрочным негативным прогнозом. Признание данного факта привело к росту интереса к этой проблеме и прогрессу в его диагностике. Однако указанное осложнение ввиду сложного и не до конца изученного патогенеза, отсутствия валидных предикторов и наличия гипоактивных форм по-прежнему подвержено гиподиагностике [18]. РКИ, посвященные профилактике и лечению делирия, хотя и выявляют более или менее эффективные способы как немедикаментозной, так и медикаментозной профилактики и лечения, не решают проблему делирия полностью. Такое положение дел обусловлено рядом причин. Исследуемые в РКИ фармакологические и нефармакологические методы профилактики и лечения делирия воздействуют на конечные стадии патогенеза и клинические проявления делирия, либо изолированно воздействуют на один из патогенетических механизмов, не затрагивая другие патологические пути развития этого процесса. Поиск клинико-анатомических параллелей у больных делирием, как правило, ограничен факторами, зависящими от больного (ИВЛ, МПК, ЭКС, инкорпорированные девайсы и импланты, исходно неизвестная анатомия ЦНС), и ограниченными возможностями методов функциональной диагностики и нейровизуализации. Кроме этого, РКИ как инструмент исследования делирия, вероятно, исчерпали свои возможности для получения новых данных о проблеме. На фоне длительного отсутствия единого определения делирия, гиподиагностики__ этого состояния и гетерогенности больных набор однородных групп превращается в крайне сложную задачу, которая к тому же дополняется этическими и юридическими ограничениями, что приводит к медленному накоплению данных и статистическим ошибкам. Устранение существующих недостатков процесса исследования делирия возможно в рамках регистрового исследования, целями которого должен стать поиск новых универсальных и специфических предикторов делирия, общего патогенетического звена для различных патологических механизмов, а также универсальных и специфических способов прогнозирования, профилактики и лечения делирия.

Литература / References

1. Amini M., Zayeri F., Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: Results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):401. DOI: 10.1186/s12889-021-10429-0.
2. Patil S., Gonuguntala K., Rojulpote C., Kumar M., Corradi J.P., Chen K. Delirium is an important predictor of mortality in elderly patients with ST-

- elevation myocardial infarction: Insight from National Inpatient Sample database. *Coron. Artery Dis.* 2020;31(8):665–670. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000978.
3. Slooter A.J.C., Otte W.M., Devlin J.W., Arora R.C., Bleck T.P., Claassen J. et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):1020–1022. DOI: 10.1007/s00134-019-05907-4.
4. Grover S., Ghosh A., Sarkar S., Desouza A., Yaddanapudi L.N., Basu D. Delirium in Intensive Care Unit: Phenomenology, subtypes, and factor structure of symptoms. *Indian J. Psychol. Med.* 2018;40(2):169–177. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_274_17.
5. Franco J.G., Trzepacz P.T., Sepúlveda E., Ocampo M.V., Velásquez-Tirado J.D., Zaraza D.R. et al. Delirium diagnostic tool-provisional (DDT-Pro) scores in delirium, subsyndromal delirium and no delirium. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2020;67:107–114. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2020.10.003.
6. Azuma K., Mishima S., Shimoyama K., Ishii Y., Ueda Y., Sakurai M. et al. Validation of the Prediction of Delirium for Intensive Care model to predict subsyndromal delirium. *Acute Med. Surg.* 2018;6(1):54–59. DOI: 10.1002/ams2.378.
7. Serafi m R.B., Paulino M.C., Povia P. What every intensivist needs to know about subsyndromal delirium in the intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2020;32(1):14–16. DOI: 10.5935/0103-507x.20200004.
8. Stollings J.L., Kotfi s K., Chanques G., Pun B.T., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(10):1089–1103. DOI: 10.1007/s00134-021-06503-1.
9. Sinvani L., Delle Site C., Laumenede T., Patel V., Ardito S., Ilyas A. et al. Improving delirium detection in intensive care units: Multicomponent education and training program. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2021;69(11):3249– 3257. DOI: 10.1111/jgs.17419.
10. Kooken R.W.J., van den Berg M., Slooter A.J.C., Pop-Purceanu M., van den Boogaard M. Factors associated with a persistent delirium in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J. Crit. Care.* 2021;66:132–137. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.09.001.
11. Wilson J.E., Mart M.F., Cunningham C., Shehabi Y., Girard T.D., MacLulich A.M.J. et al. Delirium. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):90. DOI: 10.1038/s41572-020-00223-4.
12. Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Кжышковска Ю.Г., Ким Б.Е. и др. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2019;59(4S):44–50. DOI: 10.18087/cardio.2584.
- Rebenkova M.S., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Y.V., Ryabov V.V., Kzhyshkowska Yu.G., Kim B.E. et al. Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. *Kardiologiia.* 2019;59(4S):44–50. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2584.