

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЕМИТЕР ІННА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616-089-06:616.89-008.42]-084-053.9

**ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ ДЕЛІРІЮ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.М.Демитер

Науковий керівник – **Воротинцев Сергій Іванович**, доктор медичних наук,
доцент

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Демитер І. М. Удосконалення технологій періопераційної профілактики делірію у пацієнтів похилого віку – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Щорічно у Європі проводять близько 80 мільйонів хірургічних втручань, а згідно даних Національного центру статистики Німеччини, приблизно третину з них виконують у пацієнтів старше 65 років. Післяопераційний делірій (ПОД) найбільш часте ускладнення пацієнтів похилого віку, що призводить до збільшення госпітальної летальності, тривалості перебування у ВІТ, стійких когнітивних порушень після виписки зі стаціонару та втрати соціальної функції.

Інцидентність ПОД неоднорідна, та варіює від 3,6 % після амбулаторних втручань до 53,3 % після втручань з приводу перелому стегна. Мало вивченими залишаються інцидентність та прогнозування делірію в абдомінальній хірургії. Потребують подальшого удосконалення методи профілактики ПОД у пацієнтів похилого віку.

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів лікування хворих похилого віку шляхом періопераційного використання методів попередження делірію.

Для досягнення мети використані загальноприйняті методи клінічного й лабораторного обстеження, бальні шкали, статистичні методи.

В проспективне когортне дослідження послідовно, на трьох етапах, було включено 135 пацієнтів похилого віку, котрим виконувалися оперативні втручання на органах черевної порожнини. На першому етапі у дослідження включено 30 пацієнтів, яким хірургічні втручання виконувалися в плановому

порядку (група порівняння), на другому етапі - 45 пацієнтів, яким виконувалися ургентні оперативні втручання (група контролю) та третьому етапі було включено 60 ургентних пацієнтів з високим ризиком виникнення делірії (група дослідження). Пацієнтам групи дослідження проводили немедикаментозну профілактику делірії та періопераційно застосовували одну з технік регіонарної аналгезії, а саме блокади передньої черевної стінки (підгрупа РА, n = 20), епідуральну аналгезією (підгрупа ЕА, n = 20) та один із видів регіонарної блокади в поєднанні з внутрішньовенною інфузією дексметомідину (підгрупа РА + Д, n = 20). Дексметомідин застосовували у вигляді безперервної інфузії в першу добу після операції зі швидкістю 0,1 мкг/кг/год. Цільовий рівень седатії 0, - 1 бал за шкалою RASS.

Усім пацієнтам в передопераційному періоді визначали рівень зношеності (за шкалою Frailty) та когнітивних порушень (за шкалою Mini-Cog), оцінювали ризик виникнення ПОД (за шкалою Delphi) та проводили скринінг делірії (за шкалою CAM-ICU). В післяопераційному періоді протягом п'яти діб о дев'ятій ранку оцінювали когнітивну функцію, двічі на день проводили скринінг делірії та кожні 4 години оцінювали біль (за візуально – аналоговою шкалою болю або SPOT).

На першому етапі в проспективне дослідження були послідовно включені 30 пацієнтів (група порівняння, група 1) (17 (56 %) жінок та 13 (44 %) чоловіків), віком від 60 років до 88 років, II - III класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в плановому порядку з приводу жовчнокам'яної хвороби (n = 14), пахової або післяопераційної вентральної кили (n = 16) з використанням наступних методів знеболення: ТВВА + ШВЛ (n = 18), спінальна анестезія (n = 7), комбінована загально-епідуральна анестезія (n = 5). Проаналізувавши результати дослідження планових пацієнтів, дійшли висновку, що інцидентність ПОД склала 3 % (n = 1), а когнітивний статус пацієнтів після операції достовірно не змінювався відносно передопераційної оцінки (p = 0,2). На другому етапі в дослідження були включені пацієнти похилого віку, котрим виконувалися оперативні

втручання в ургентному порядку (контрольна група, група 2, $n = 45$). До неї увійшли 23 (51 %) жінки та 22 (49 %) чоловіка, віком від 62 років до 92 років, III - IV E класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу пухлини кишечника ($n = 11$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 10$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киля ($n = 14$), перфорації шлунку або кишечника ($n = 10$), застосовуючи ТВВА + ШВЛ ($n = 32$), спінальну анестезію ($n = 6$) та комбіноване загально-епідуральне знеболення ($n = 7$) За результатами дослідження ПОД виявлено у 36 % випадках ($n = 16$).

За допомогою однофакторного аналізу визначено фактори, які підвищують інцидентність делірію: вік ($r_s = 0,35$ при $p < 0,05$), вихідний когнітивний дефіцит ($r_s = 0,47$ при $p < 0,05$), зношеність ($r_s = 0,33$ при $p < 0,05$), лейкоцитоз ($r_s = 0,52$ при $p < 0,05$) та післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками (відношення шансів 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5).

При проведенні ROC-аналізу визначено точки дискримінації для наступних показників: вік > 78 років ($Se = 56,2$ %, $Sp = 82,1$ %, $p = 0,02$, $AUC = 0,705$); оцінка за шкалою Mini - Cog ≤ 3 балів ($Se = 87,5$ %, $Sp = 53,5$ %, $p < 0,001$, $AUC = 0,756$), оцінка рівня зношеності ≥ 3 балів ($Se = 68,7$ %, $Sp = 53,5$ %, $p = 0,06$, $AUC = 0,647$), рівень лейкоцитів $13,4 \times 10^9$ од. / л ($Se = 57,1$ % та $Sp = 85,2$ %, $p = 0,03$, $AUC = 0,698$). Також за допомогою ROC-аналізу визначили валідність модифікованої шкали Delphi, де точка дискримінації склала > 7 балів ($Se = 81,25$ %, $Sp = 78,57$ %, $AUC = 0,8$ при $p < 0,001$).

На третьому етапі в дослідження були послідовно включені 60 геріатричних пацієнтів високого ризику (група дослідження, група 3). До підгрупи EA та PA увійшли 22 (55 %) пацієнти жіночої статі та 18 (45 %) чоловіків, віком від 60 років до 87 років, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу гострої кишкової непрохідності ($n = 18$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 5$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киля ($n = 9$), перфорації шлунку або кишечника

(n = 8) з використанням комбінованого загально-епідурального знеболення (n = 20) та тотальної внутрішньовенної анестезії (n = 20) відповідно.

До підгрупи РА + Д увійшло 20 пацієнтів, серед яких 10 чоловіків (50 %) та 10 жінок (50 %), віком від 61 років до 90 років, III E (n = 16), IV E (n = 4) класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу гострої кишкової непрохідності (n = 6), жовчнокам'яної хвороби (n = 3), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киби (n = 3), перфорації шлунку або кишечника (n = 7), гострого апендициту (n = 1) під загальним знеболенням (n = 18) та загально-епідуральною анестезією (n = 2).

Пацієнти групи порівняння мали низький ризик ПОД, коли медіана ризику пацієнтів контрольної групи сягала порогового рівня, а пацієнти групи дослідження мали високий ризик.

У планових пацієнтів в перші п'ять днів післяопераційного періоду когнітивний статус (p = 0,2) відносно вихідного рівня достовірно не змінювався. У пацієнтів контрольної групи когнітивні порушення протягом дослідження залишались практично на вихідному рівні (3,0 [2,0; 4,0] бали), але статистично достовірно погіршувались на другу післяопераційну добу – 3,0 [2,0; 4,0] бали (p = 0,02) та на третю добу після операції – 3,0 [1,0; 4,0] бали при p = 0,01. Когнітивний статус пацієнтів повернувся до вихідного рівня лише на п'яту добу після операції, що скоріш за все пов'язано з більшою інцидентністю ПОД в групі.

Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи ЕА достовірно не відрізнявся від аналогічного показника в групі контролю та пацієнтів підгрупи РА + Д і склав 3,0 [3,0; 4,0] бали. В подальшому він поступово покращувався, досягнувши 4,0 [3,0; 5,0] (p = 0,04) бали на п'ятий післяопераційний день. Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА перед операцією був трохи кращий (4,0 [3,0; 4,5] бали), проте теж достовірно не відрізнявся від аналогічного показника ані в групі контролю ані в підгрупі ЕА та РА + Д. Позитивна тенденція у відновленні когнітивних функцій

почала визначатися вже з другого дня після операції і досягла максимуму на п'яту добу та склала 4,0 [3,0; 5,0] бали при $p = 0,01$. Як виявилось, у пацієнтів групи дослідження когнітивні здібності на 5 - ту добу були навіть кращими, ніж перед операцією ($p < 0,05$). Таке поліпшення, ймовірно, пов'язано з припиненням дії важливого фактора впливу на когнітивний статус – болю та розрешенням основного захворювання.

Інцидентність делірію у пацієнтів з епідуральною післяопераційною аналгезією склала 5 % ($n = 1$), що на 31 % ($p < 0,05$) нижче від пацієнтів із стандартним знеболенням опіюїдами. Інцидентність ПОД серед пацієнтів з регіонарними блокадами передньої черевної стінки становила 10 % ($n = 2$), що 26 % ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Регіонарні техніки знеболення в поєднанні з агоністами альфа₂ - адренорецепторів недостовірно знизили інцидентність ПОД ($p = 0,09$), делірій діагностовано у 15 % пацієнтів ($n = 3$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні науково обґрунтовано та розроблено передопераційний скринінг серед пацієнтів похилого віку в абдомінальній хірургії, що включає в себе комбінацію показників, а саме: рівень когнітивних порушень (Mini-Cog), зношеність (Frailty) та ризик виникнення ПОД (Delphi) для визначення пацієнтів високого ризику розвитку післяопераційного делірію та обрання тактики ведення.

Вперше в Україні науково обґрунтовано та доведено, що застосування регіонарних методів післяопераційного знеболення оптимізує відновлення пацієнтів після абдомінальних оперативних втручань, насамперед зменшуючи інцидентність делірію, когнітивних порушень та забезпечуючи ранню мобілізацію.

Розширені наукові дані щодо застосування дексметомідину у пацієнтів похилого віку після оперативних втручань на органах черевної порожнини з метою профілактики післяопераційного делірію.

Доповнені наукові дані щодо факторів ризику та їх порогових значень для ініціювання післяопераційного делірію у пацієнтів після оперативних втручань на органах черевної порожнини, серед яких: вік понад 78 років, вихідний когнітивний дефіцит з оцінкою за Mini-Cog ≤ 3 бали, зношеність (за Frailty ≥ 3 бали), запальна реакція організму (рівень лейкоцитів $13,4 \times 10^9$ од. / л) та післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками (ВШ 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5).

Практичне значення одержаних результатів

Впроваджено в практику рутину передопераційну оцінку ймовірного розвитку післяопераційного делірію задля виявлення пацієнтів групи високого ризику.

Запропоновано та впроваджено в практику регіонарні техніки інтра - та післяопераційного знеболення (блокада поперечного простору живота, блокада піхв прямих м'язів живота та епідуральна аналгезія), а також застосування агоністів альфа₂-адренорецепторів (дексмедетомідин) в післяопераційному періоді серед пацієнтів похилого віку з високим ризиком розвитку ПОД в абдомінальній хірургії.

Запропоновано та впроваджено в практику алгоритм періопераційної профілактики післяопераційного делірію серед пацієнтів похилого віку (Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат.144118 Україна: МПК (2020) G01N 33/50 (2006.01).– № u 201911452; заявл. 26.11.2019 ; опубл. 10.09.20, Бюл. № 17/2020).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» МОР, ТОВ «Візус» та ТОВ «Вітацентр», ТОВ «INTO - SANA» м.Одеса. Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Ключові слова: післяопераційний делірій; пацієнти похилого віку; абдомінальна хірургія

SUMMARY

Demiter I. M. Improvement of technologies of perioperative prevention of delirium in elderly patients - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 - Health). - Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

About 80 million surgeries are performed in Europe each year, and according to the German National Statistics Center, about a third of them are performed on patients over 65 years of age. Postoperative delirium (POD) is the most common complication of elderly patients, leading to increased hospital mortality, length of stay in the ICU, persistent cognitive impairment after discharge from the hospital and loss of social function. The incidence of POD is heterogeneous, ranging from 3,6 % after outpatient interventions to 53,3 % after hip fractures. The incidence and prognosis of delirium in abdominal surgery remain poorly understood. Methods of prevention of POD in elderly patients need further improvement.

The dissertation work is devoted to improving the results of treatment of elderly patients by perioperative use of methods to prevent delirium.

To achieve this goal, the generally accepted methods of clinical and laboratory examination, score scales, statistical methods are used.

The prospective cohort study sequentially included, in three stages, 135 elderly patients who underwent surgery on the abdominal organs. In the first stage, the study included 30 patients who underwent routine surgery (comparison group), in the second stage - 45 patients who underwent emergency surgery (control group) and the third stage included 60 urgent patients with a high risk of delirium (research group). Patients in the study group underwent non - drug prevention of delirium and perioperatively used one of the techniques of regional analgesia,

namely blockade of the anterior abdominal wall (subgroup RA, n = 20), epidural analgesia (subgroup EA, n = 20) and one of the types of regional combined block intravenous infusion of dexmedetomidine (subgroup RA + D, n = 20). Dexmedetomidin was administered as a continuous infusion on the first day after surgery at a rate of 0,1 mkg / kg / h. Target level of sedation 0, -1 point on the RASS scale.

All patients in the preoperative period were determined the level of wear, the risk of POD, cognitive impairment, the level of sedation and agitation, performed screening for delirium. After surgery, cognitive status was assessed daily in the morning, delirium was screened twice daily, and pain was assessed every 4 hours.

In the first stage, the prospective study consistently included 30 patients (comparison group) (17 (56 %) women and 13 (44 %) men), aged 60 to 88 years, class II - III ASA, who underwent surgery as planned for gallstone disease (n = 14), inguinal or postoperative ventral hernias (n = 16) under general or regional anesthesia. After analyzing the results of the study of planned patients, we concluded that POD occurs in 3 % (n = 1) and the cognitive status of patients after surgery does not change significantly (p = 0.2). Therefore, it was decided in the second stage to study elderly patients who are undergoing surgery in an urgent manner (control group, n = 45). It included 23 (51 %) women and 22 (49 %) men, aged 62 to 92 years, III - IV E class according to ASA, who underwent emergency surgery for intestinal tumors (n = 11), gallstone disease (n = 10), inguinal or postoperative ventral hernia (n = 14), perforation of the stomach or intestines (n = 10). According to the results of our study, POD was detected in 36 % of cases (n = 16) among patients who underwent emergency surgery. To determine the risk factors in the incidence of postoperative delirium, a correlation analysis was performed and ROC analysis was used to select the threshold value.

Using one - way analysis, it was determined that age (rs = 0,35, p < 0,05), initial cognitive deficit (rs = 0,47, p < 0,05), frailty (rs= 0,33, p < 0,05), leukocytosis (r = 0,52, p < 0,05) and postoperative analgesia with opioid analgesics (OR 6,6 95 %, CI 1,62 – 27,5) affect the incidence of delirium.

The ROC-analysis determined the point of discrimination: age > 78 years (Se = 56,2 %, Sp = 82,1 %, p = 0,02, AUC = 0,705). Regarding the initial cognitive status of patients, the score on the Mini-Cog scale ≤ 3 points was the threshold level for the development of POD with a sensitivity of 87,5 % and a specificity of 53,5 %. ROC-curve with an area under the curve 0,756 (p < 0,01). Using ROC - analysis determined the validity of the modified Delphi scale, where the discrimination point was ≥ 7 points (Se = 81,25 %, Sp = 78,57 %, AUC = 0,8, p < 0,001). ROC - curve with an area under the curve of 0,8 (p < 0,001). According to the results of ROC - analysis, the assessment on the scale of wear 3 points is the threshold level for the development of POD with a sensitivity of 68,7 % and a specificity of 53,5 %. ROC - curve with an area under the curve 0,647 (p = 0,06). According to the results of the analysis of the ROC-curve of leukocytosis $13,4 \times 10^9$ Ed / l, this is the threshold level of leukocytes for the development of POD with a sensitivity of 57,1 % and a specificity of 85,2 %. ROC curve with an area under the curve 0,698 (p = 0,03).

Correlation analysis did not show the dependence of the incidence of POD on the level of hemoglobin (r = 0,03, p > 0,05). After analyzing the ROC curve, we concluded that the level of hemoglobin 122 is a threshold level for the development of POD with a sensitivity of 81,25 % and a specificity of 57,14 %. ROC - curve with an area under the curve of 0,63 (p = 0,16). Given the literature, hyper - or hyponatremia is one of the possible risk factors for POD. According to our own data, the relationship between sodium levels and the incidence of POD is weak (rs = 0,1 at p > 0,05).

After ROC analysis, we found that the sodium level of 138 mmol / l and more is the threshold level for the development of delirium with sensitivity – 62,5 % and specificity – 57,14 %, but the data are not reliable (p = 0,7).

In planned patients in the first five days of the postoperative period, the cognitive status relative to baseline did not change significantly (p = 0,2). In patients of the control group, cognitive impairment during the study remained almost at baseline (3,0 [2,0; 4,0] points), but statistically significantly worsened on

the second postoperative day – 3,0 [2,0; 4,0] points ($p = 0,02$) and on the third day after surgery – 3,0 [1,0; 4,0] points ($p = 0,01$). Patients' cognitive status returned to baseline only on the fifth day after surgery, most likely due to a higher incidence of POD in the group. The initial cognitive status of patients of subgroup EA did not differ significantly from the same indicator in the control group and patients of subgroup RA + D and amounted to 3,0 [3,0; 4,0] points. Subsequently, it gradually improved, reaching 4,0 [3,0; 5,0] ($p = 0,04$) points on the fifth postoperative day.

The cognitive status of patients in the RA subgroup before surgery was slightly better (4,0 [3,0; 4,5] points), but also did not differ significantly from the same indicator in the control group or in the subgroup EA and RA + D. The positive trend in the restoration of cognitive functions began to be determined from the second day after surgery and reached a maximum on the fifth day – 4,0 [3,0; 5,0] ($p = 0,01$) points. As it turned out, in patients of the study group cognitive abilities on the 5th day were even better than before surgery ($p < 0,05$). This improvement is probably due to the cessation of an important factor influencing cognitive status - pain.

Using non-pharmacological methods of delirium prevention in combination with non-narcotic postoperative analgesia, the incidence of delirium decreased in patients of subgroup EA by 31 % ($p < 0,05$) and among subgroup RA by 26 % compared with the control group ($p < 0,05$). When using regional methods of analgesia in combination with IV agonists of α_2 - adrenoceptors (subgroup RA + D), the incidence of delirium decreased by 21 % ($p = 0,06$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in Ukraine, preoperative screening among elderly patients in abdominal surgery has been scientifically substantiated and developed, which includes a combination of indicators, namely: level of cognitive impairment (Mini-Cog), wear (Frailty) and risk of POD (Delphi) to identify patients high risk of postoperative delirium and choice of management tactics.

For the first time in Ukraine, it has been scientifically substantiated and proven that the use of regional methods of postoperative analgesia optimizes the

recovery of patients after abdominal surgery, primarily reducing the incidence of delirium, cognitive impairment and providing early mobilization.

Extended scientific data on the use of dexmedetomidine in elderly patients after surgery on the abdominal cavity to prevent postoperative delirium.

Updated scientific data on risk factors and their thresholds for initiating postoperative delirium in patients after surgery on the abdominal cavity for among: age over 78 years, baseline cognitive deficits with a score of Mini-Cog ≤ 3 points, wear (Frailty ≥ 3 points), inflammatory reaction of the body (leukocyte level $13,4 \times 10^9$ units / l) and postoperative analgesia with narcotic analgesics (OR 6,6 95 %, CI 1,62 – 27,5).

The practical significance of the obtained results. A routine preoperative risk assessment of postoperative delirium has been introduced to identify high-risk patients. Regional techniques of intra - and postoperative anesthesia (blockade of the transverse abdominal space, blockade of the vagina of the rectus abdominis and epidural analgesia), as well as the use of alpha₂-adrenoceptor agonists (dexmedetomidine) in the postoperative period in the postoperative period have been proposed and implemented development of POD in abdominal surgery.

An algorithm for postoperative prevention of postoperative delirium among elderly patients has been proposed and put into practice. Method for selecting prevention of postoperative delirium in elderly patients: US Pat. .2019; publ. 10.09.20, Bulletin № 17/2020).Regional techniques of intra - and postoperative anesthesia (TAP - block and blockade of vaginal rectus abdominis and epidural analgesia), as well as the use of alpha² - agonists (dexmedetomidine) in the postoperative period in elderly patients with high risk have been proposed and implemented in abdominal surgery.

Practical recommendations based on the main provisions of the dissertation, introduced into the practice of "City Hospital of Emergency and Ambulance", "Mykolayiv Regional Clinical Hospital", "Vizus" and "Vitacenter", «INTO - SANA» Odessa. Implementations are confirmed by relevant acts.

Key words: postoperative delirium; elderly patients; abdominal surgery.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Післяопераційний делірій у планових пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2019;1 (2):134-7. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-134-137. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
2. Demyter I, Gudz D, Vorotyntsev S. Incidence of postoperative delirium according to cognitive status, improved responsiveness and inflammatory response at elderly patients in urgent abdominal surgery. J Educ Health Sport. 2019;9(11):163-73. doi: 10.12775/JEHS.2019.09.11.013 *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистичний аналіз даних, інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС, Гудзь ДП. Профілактика та періопераційний скринінг післяопераційного делірію серед ургентних пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;2:22-6. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-22-26. *(Дисертантом проведено вивчення та аналіз літератури, оформлення статті).*
4. Демитер ІМ., Воротинцев СІ., Доля ОС. Фактори ризику післяопераційного делірію в некардіальній хірургії. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;4:108-13. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-108-113. *(Дисертантом проведено відбір, клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
5. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Післяопераційний делірій і когнітивні порушення при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання. Медицина невідкладних станів. 2020;16(7-8):60-6. doi: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223705. *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистичний аналіз даних, інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті).*

6. Демитер ІМ, Доля ОС, Гудзь ДП, Данилюк МБ, Воротинцев СІ. Удосконалення технологій періопераційної профілактики делірію у пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1:47-53. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-47-53. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
7. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Геріатрична анестезіологія: найцікавіші публікації 2016 - 2017 років. Матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії»; 2017 Верес 08-09; Бердянськ. Бердянськ; 2017. с. 10-4. *(Дисертантом проведено вивчення та аналіз літератури, написання тез).*
8. Момот НВ, Воротинцев СІ, Демитер ІМ, Гриценко КВ. ТАП - блок для післяопераційного знеболювання в ургентній абдомінальній хірургії. Тези одинадцятого Британо-українського симпозіуму «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ»; 2019 Квіт 17-20; Київ. Київ; 2019. с. 241. *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, клінічне обстеження та лікування, оформлення тез).*
9. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС, Гудзь ДП. Інцидентність ПОД та рівень когнітивних порушень при застосуванні регіонарних технік для післяопераційного знеболення в ургентній абдомінальній хірургії. Тези доп. конгресу анестезіологів України «Pain, anaesthesia and intensive care»; 2020 Верес 25-26; Київ. Київ; 2020. с. 78. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
10. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Фактори ризику післяопераційного делірію в некардіальній хірургії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання»; 2020 Жовт 15-17; Київ. Київ; 2020. с. 14. *(Дисертантом проведено відбір*

пацієнтів, клінічне обстеження, лікування, статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення тез).

11. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Інцидентність післяопераційного делірію та когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку при планових оперативних втручаннях. Тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2018»; 2018 Квіт 18-25, Трав 30; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. с. 50-1. *(Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

12. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, винахідники; Запорізький державний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку. Патент України No 144118. 2020 Верес. 10. *(Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, формування формули винаходу та підготовка корисної моделі до патентування).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ДЕЛІРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ.....	26
1.1 Післяопераційний делірій - визначення поняття, епідеміологія.....	26
1.2 Патофізіологія та клінічна картина.....	28
1.3 Фактори ризику післяопераційного делірію.....	31
1.4 Особливості пацієнтів похилого віку: зношеність та поліпрагмазія.....	36
1.5 Періопераційний скринінг та профілактика післяопераційного делірію.....	41
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	48
2.2 Методи дослідження.....	56
2.2.1 Загально-клінічні та лабораторні методи дослідження...	62
2.2.2 Оцінка за шкалами.....	64
2.2.3 Інструментальні методи дослідження	71
2.2.4 Методи статистичної обробки даних.....	72
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ІНЦИДЕНТНОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ У ГЕРІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ.....	73
3.1 Інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у планових пацієнтів.....	73
3.2 Інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу серед ургентних пацієнтів.....	77

РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ.....	86
РОЗДІЛ 5 ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ.....	95
5.1 Вплив регіонарної аналгезії на інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у геріатричних пацієнтів.....	95
5.2 Вплив агоністів альфа ₂ - адренорецепторів на інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у геріатричних пацієнтів.....	102
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	111
ВИСНОВКИ.....	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ.....	149
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ.....	155
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	159
ДОДАТОК Г ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ.....	160
ДОДАТОК Д АЛГОРИТМ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ДЕЛІРІЮ У ГЕРІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ.....	161

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ASA (American Society of Anesthesiologists, англ.) – Американська спілка анестезіологів

AUC – площа під кривою (area under curve)

CAM - ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit, англ.) – шкала діагностики делірію у відділеннях інтенсивної терапії

RASS (Richmond Agitation - Sedation Scale, англ.) – Річмондська шкала ажитації та седації

SpO₂ – вміст кисню в гемоглобіні артеріальної крові

АТд – діастолічний артеріальний тиск

АТс – систолічний артеріальний тиск

ВІТ - відділення інтенсивної терапії

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіографія

КЗЕА – комбінована загально–епідуральна анестезія

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації (за Кальф - Каліфом)

ПОД – післяопераційний делірій

ТВВА – тотальна внутрішньовенна анестезія

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У всьому світі, за даними ВООЗ, зростає кількість дорослих, що досягли похилого віку [1, 2]. Демографічні зміни впливають на кількість невідкладних госпіталізацій та якість надання медичної допомоги. Відмічається всесвітня тенденція до збільшення кількості екстрених надходжень до стаціонару, наприклад в Англії нараховано приріст на 47 % за період 1998 – 2013 роки (National Audit Office, 2013), а в США на 16,7 % за період з 2003 по 2009 роки (Morganti K G, 2013) [3, 4]. Згідно результатів National Audit Office, 2013, саме на пацієнтів похилого віку припадає найбільша частка надання медичної допомоги [3].

В Європі проводять близько 80 мільйонів хірургічних втручань на рік, де, приблизно третину з них виконують серед пацієнтів старше 65 років [5].

Післяопераційний делірій (ПОД) найбільш часте ускладнення пацієнтів похилого віку, інцидентність якого сягає 65 % [6] та призводить до збільшення госпітальної летальності [7], тривалості ШВЛ та перебування у ВІТ [8], стійких порушень когнітивної функції після виписки зі стаціонару [9].

Згідно аналізу Fong T.G та співавторів ПОД може бути ключовим фактором в ініціюванні каскаду подій, що призведуть до соціальної дисфункції, втрати самостійності та зрештою, смерті [10]. Horst Bickel та співавтори дійшли висновку, що навіть через 38 місяців 53,8 % пацієнтів похилого віку, що перенесли ПОД страждали когнітивними порушеннями та потребували допомоги в повсякденному житті [11]. Згідно результатів мета-аналізу 23 досліджень, тривалий когнітивний дефіцит після виписки зі стаціонару залежав від перенесеного раніше делірію в стаціонарі OR 0,45 (95 % CI, 0,34 – 0,57; $p < 0,01$) [12].

На ступінь вираженості ускладнень ПОД впливає його тривалість, за даними Bellelli G. та співавторів кожен день делірію збільшував шестимісячну летальність на 17 % [13].

ПОД – гострий неспецифічний поліетиологічний синдром, який проявляється переміжними порушеннями уваги, свідомості, мислення та сприйняття, а також дезорієнтацією, порушенням циклу сон-неспанья та видозміненою психо-моторною активністю [6]. Інцидентність ПОД неоднорідна, та варіює від 3,6 % після амбулаторних втручань, до 53,3 % після втручань з приводу перелому стегна [14]. Однак, Eun - Jin Ahn та Si Ra Bang визначили, що ПОД після втручань з приводу перелому стегна під регіонарним знеболенням зустрічається лише у 14,7 % [15]. За результатами Robinson T.N. та співавторів ПОД виникає у 44 % пацієнтів старше 60 років після великих хірургічних втручань в абдомінальній та торакальній хірургії, а вихідна когнітивна дисфункція була основним предиктором його розвитку [16]. За думкою L. Ansaloni та співавторів післяопераційний делірій виникає у 13,2 % планових пацієнтів похилого віку та у 17,9 % ургентних хворих [17]. У пацієнтів які знаходились у відділеннях інтенсивної терапії інцидентність ПОД досягає 75 % [18].

Різниця між цими зареєстрованими показниками захворюваності може бути пов'язана як з методом визначення делірію, видом анестезії, а також асоціюватись з багатьма факторами ризику, включаючи чоловічу стать, похилий вік, передопераційні нейродегенеративні розлади, коморбідність стану, знеболення наркотичними анальгетиками, перебування у ВІТ та ШВЛ.

Ризик виникнення ПОД підвищується при виконанні великих оперативних втручань, особливо тих, які виконуються в ургентному порядку, що пов'язано зі складністю хірургічної процедури, післяопераційними ускладненнями основного захворювання, у всіх вікових групах [6, 19].

Abelha F. J. та співавтори, провівши багатофакторний аналіз, визначили, що вік, старше 65 років, серцева недостатність та невідкладна хірургія є незалежними предикторами розвитку делірію [20].

Вважається, що люди похилого віку мають додатковий підвищений ризик розвитку ПОД, за рахунок сукупності когнітивного дефіциту, супутньої патології, зношеності, полімедикації, гіпотрофії та старіння [21].

Перелічені особливості роблять дану когорту пацієнтів вразливими до ускладнень після оперативних втручань та надихають на створення передопераційного менеджменту ведення. На основі застосування Комплексної геріатричної оцінки (Comprehensive geriatric assessment, CGA) за результатами 29 рандомізованих досліджень, пацієнти мають більше шансів уникнути летального завершення лікування, швидше повернутися додому та рідше потрапити до дому пристарілих протягом 3 – 12 місяців [22]. Комплексна геріатрична оцінка – це багатовимірний діагностичний та терапевтичний процес, який зосереджений на визначенні медичних, функціональних, психічних та соціальних можливостей і обмежень слабкої літньої людини з метою ідентифікації проблем для їх якісного вирішення. Незважаючи на докази, що підтверджують використання комплексної геріатричної оцінки в медичних умовах, цей процес залишається недостатньо вивченим у хірургічній практиці.

Ризик післяопераційних ускладнень, в тому числі і делірію збільшується зі збільшенням кількості факторів ризику, отже багатокомпонентний підхід, направлений на нівелювання цих факторів є найбільш клінічно значущим та потенційно ефективним при проведенні профілактики ПОД [23]. За даними авторів лише нефармакологічна профілактика делірію призводить до зменшення його інцидентності на 30 – 40 % або знижує тривалість клінічних проявів при виникненні синдрому [24].

Передопераційне визначення пацієнтів групи ризику виникнення ПОД допоможе обрати вірну стратегію періопераційного ведення задля профілактики делірію.

Питання створення способу профілактики післяопераційного делірію для пацієнтів похилого віку в ургентній абдомінальній хірургії має високу актуальність.

Зв'язок роботи із науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри анестезіології та ІТ Запорізького державного медичного університету:

«Періопераційне лікування пацієнтів похилого та старечого віку», (Строк виконання: 2017 - 2021 р.р.), № державної реєстрації 0117U006955.

У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко - лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування пацієнтів похилого віку.

Мета дослідження: Покращити результати лікування хворих похилого віку шляхом періопераційного використання методів попередження делірію.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати сучасний стан проблеми післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку після абдомінальних хірургічних втручань.

2. Оцінити інцидентність та вид післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;

3. Визначити взаємозв'язок між зношеністю, віком, когнітивними порушеннями та виникненням післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;

4. Дослідити вплив регіонарних технік знеболення на виникнення післяопераційного делірію у пацієнтів високого ризику;

5. Дослідити вплив агоністів альфа₂ - адренорецепторів на інцидентність післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;

6. Розробити та впровадити в практику алгоритм періопераційної профілактики ПОД серед пацієнтів похилого віку, адаптованого до використання в багатопрофільних лікарнях.

Об'єкт дослідження: післяопераційний делірій.

Предмет дослідження: комплекс клінічних, біохімічних показників у хворих похилого віку з ризиком виникнення післяопераційного делірію.

Методи дослідження: Загальноприйняті клінічні методи (збір анамнезу життя та захворювання, дані об'єктивного огляду та фізикального статусу), лабораторні (загальноклінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (для визначення рівня загального білку, натрію, креатиніну)), шкали, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше в Україні науково обґрунтовано та розроблено передопераційний скринінг серед пацієнтів похилого віку в абдомінальній хірургії, що включає в себе комбінацію показників, а саме: рівень когнітивних порушень (Mini-Cog), зношеність (Frailty) та ризик виникнення ПОД (Delphi) для визначення пацієнтів високого ризику розвитку післяопераційного делірію та обрання тактики ведення.

Вперше в Україні науково обґрунтовано та доведено, що застосування регіонарних методів післяопераційного знеболення оптимізує відновлення пацієнтів після абдомінальних оперативних втручань, насамперед зменшуючи інцидентність делірію, когнітивних порушень та забезпечуючи ранню мобілізацію.

Розширені наукові дані щодо застосування дексмететомідину у пацієнтів похилого віку після оперативних втручань на органах черевної порожнини з метою профілактики післяопераційного делірію.

Доповнені наукові дані щодо факторів ризику та їх порогових значень для ініціювання післяопераційного делірію у пацієнтів після оперативних втручань на органах черевної порожнини серед яких: вік понад 78 років, вихідний когнітивний дефіцит з оцінкою за Mini-Cog ≤ 3 бали, зношеність (за Frailty ≥ 3 бали), запальна реакція організму (рівень лейкоцитів $13,4 \times 10^9$ од. / л) та післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками (ВШ 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5).

Практичне значення одержаних результатів

Впроваджено в практику рутину передопераційну оцінку ймовірності розвитку післяопераційного делірію задля виявлення пацієнтів високого ризику.

Запропоновано та впроваджено в практику регіонарні техніки інтра - та післяопераційного знеболення (блокада поперечного простору живота, блокада піхв прямих м'язів живота та епідуральна аналгезія), а також застосування агоністів альфа₂ – адренорецепторів (дексмететомідин) в

післяопераційному періоді серед пацієнтів похилого віку з високим ризиком розвитку ПОД в абдомінальній хірургії.

Запропоновано та впроваджено в практику алгоритм періопераційної профілактики післяопераційного делірію серед пацієнтів похилого віку (Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат.144118 Україна: МПК (2020) G01N 33/50 (2006.01).– № u 201911452; заявл. 26.11.2019 ; опубл. 10.09.20, Бюл. № 17/2020).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» МОР, ТОВ «Візус» та ТОВ «Вітацентр», ТОВ «INTO-SANA» м.Одеса. Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Особистий внесок автора

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно - інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів контрольної групи, групи порівняння та групи дослідження. Дисертант особисто виконував блокади передньої черевної стінки під контролем ультразвуку та катетеризацію епідурального простору для подовженого знеболення. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником д.мед.н, завідувачем кафедри анестезіології та ІТ ЗДМУ доцентом Воротинцевим С.І.. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на: конференції Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії (м. Бердянськ, 2017), Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019), Конгресі анестезіологів України 2019 (м. Київ, 2019), Конгресі анестезіологів України (м. Дніпро, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (online, м. Запоріжжя, 2021).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 6 статей, серед яких 5 - у фахових наукових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 5 - у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 162 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 177 джерел (із них кирилицею – 7, латиною – 170) та додатків. Робота ілюстрована 22 рисунками та 19 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ДЕЛІРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

1.1 Післяопераційний делірій - визначення поняття, епідеміологія

Післяопераційний делірій (ПОД) – гострий неспецифічний поліетіологічний синдром, який проявляється переміжними порушеннями уваги, свідомості, мислення та сприйняття, а також дезорієнтацією, порушенням циклу сон - неспання та видозміненою психомоторною активністю. В залежності від психомоторного порушення ПОД поділений на три типи: гіпоактивний, гіперактивний та змішаний [25].

ПОД погіршує післяопераційне відновлення, збільшує обсяг медичної допомоги, подовжує час госпіталізації, призводить до тривалих когнітивних порушень або, навіть, стійкої деменції [26]. Horst Bickel та співавтори, аналізуючи віддалені наслідки дійшли висновку, що навіть через 38 місяців близько половини пацієнтів похилого віку, що перенесли ПОД страждали когнітивними порушеннями та втратили самостійність у повсякденному житті [27].

ПОД також впливає на летальність, про це говорять низка дослідників. Наприклад, Christopher G. та співавтори, провівши проспективне дослідження, в яке увійшло 1040 пацієнтів в критичному стані, отримали показник госпітальної летальності 21 %. У 71 % пацієнтів було діагностовано делірій, де частка гіпоактивного типу займала 70 %, а гіперактивна форма розвинулася лише у 18 %. Гіпоактивний делірій асоціювався з підвищеним ризиком госпітальної летальності на наступну добу ($p = 0,03$) [28]. За іншими даними відносна частка гіпоактивного делірію близько 40 %, а розпізнають його лише у 20 – 50 % випадків через невиразну клінічну картину та недостатню рутинну оцінку рівня седації та ажитації [29].

За даними Marcantonio E.R. [30] делірій одне з найпоширеніших ускладнень після оперативних втручань у пацієнтів похилого віку. Згідно досліджень, ПОД виникає у третини пацієнтів, віком старше 70 років, а у 50 % випадків його діагностують ще при вступі до стаціонару, коли друга половина розвивається вже під час стаціонарного лікування [31].

Інцидентність ПОД неоднорідна в залежності від типу хірургії та ризику оперативного втручання і варіює від 3 % до 75 %. Післяопераційне ускладнення у вигляді делірію трапляється у 3 % пацієнтів, котрим виконувались планові операції низького ризику [32]. А Milstein з колегами звітує, що ПОД розвивається у 4,4 % пацієнтів похилого віку навіть після хірургічного втручання низького ризику по видаленню катаракти [33]. За результатами досліджень Marcantonio E R. у планових пацієнтів похилого віку після оперативних втручань низького та середнього ризику частота виникнення делірію коливається від 9 до 25 % [30], а пацієнти, котрим виконувались операції високого ризику (переломи стегнової кістки та операції на серці) мали ПОД у 50 % випадків [32, 34]. Згідно результатів Robinson T.N. та співавторів ПОД виникає у 44 % пацієнтів старше 60 років після великих хірургічних втручань в абдомінальній та торакальній хірургії, а вихідна когнітивна дисфункція була основним предиктором його розвитку [35].

Захворюваність на ПОД неоднорідна, навіть в межах одного типу оперативних втручань. За даними метааналізу 26 публікацій при переломі стегнової кістки делірій було діагностовано в діапазоні від 4,5 до 53,3 % випадках [36]. Різниця між цими зареєстрованими показниками захворюваності може бути пов'язана як з методом визначенням делірію, видом анестезії, а головне асоціюватись з багатьма факторами ризику, включаючи похилий вік, порушення когнітивної функції, коморбідність, чоловічу стать, депресію, перебування у ВІТ та ШВЛ [37].

На думку L. Ansaloni та співавторів післяопераційний делірій виникає у 13,2 % планових пацієнтів похилого віку та у 17,9 % ургентних хворих [38].

За даними Freddi Segal - Gidan частота виникнення ПОД також більша при виконанні ургентних оперативних втручань, в порівнянні з плановою хірургією [39]. У пацієнтів які знаходились у відділеннях інтенсивної терапії інцидентність ПОД досягала 75 % [40].

Хоча післяопераційний делірій має зворотній характер, когнітивний дефіцит, що виникає після нього, має тенденцію до хронізації [41]. Згідно аналізу Anand A. та MacLulich A.M.J., ПОД може бути ключовим фактором в ініціюванні каскаду подій, що призведуть до втрати самостійності, соціальної дисфункції, та зрештою, смерті [42].

У 10 - 30 % пацієнтів похилого віку, що надходять у відділення невідкладних станів делірій – синдром, що свідчить про наявність небезпечних станів для життя [43]. Смертність серед пацієнтів з делірієм становить від 22 - 76 % [44], що на 20 % вище смертності від гострого інфаркту міокарда та сепсису.

На відміну від кардіохірургії та ортопедії, в хірургії загального профілю питання післяопераційного делірію потребує подальшого вивчення.

Враховуючи низку негативних наслідків ПОД та його високу інцидентність особливо серед ургентних пацієнтів, створення стратегій профілактики ПОД в абдомінальній хірургії напрочуд важливе.

1.2 Патофізіологія та клінічна картина

Єдиної патогенетичної теорії щодо розвитку ПОД немає. Існує декілька гіпотез [45], одна з яких пов'язана з порушенням синтезу та інактивації нейротрансмітерів, зокрема збільшення рівня дофаміну та зменшення рівня ацетилхоліну, що підвищує збудливість нейронів та в кінцевому результаті призводить до виникнення делірію.

Згідно другої гіпотези, саме амінокислота триптофан, котра є попередником серотоніну та мелатоніну, вільно проходячи через гематоенцефалічний бар'єр відіграє важливу роль в патогенезі ПОД. Низький рівень триптофану сприяє розвитку гіперактивного делірію, а високий рівень

триптофану призводить до гіпоактивного делірію. Остаточо не з'ясовано, нейротоксичний ефект метаболітів триптофану чи безпосередньо серотонін та мелатонін впливають на ПОД.

Дані інших джерел говорять про важливу роль амінокислоти фенілаланіну, конкурента триптофану. Високий рівень фенілаланіну призводить до зниження рівня серотоніну та мелатоніну. Після проходження через гематоенцефалічний бар'єр в цитоплазмі нейрона з фенілаланіну синтезується L-тирозин, з котрого після дії тирозингідроксилази утворюється L-ДОФА, попередник дофаміну, норадреналіну. Вважається, що високий рівень фенілаланіну зумовлює розвиток делірію.

При тяжких запальних процесах значний викид цитокінів, а саме інтерлейкіну 1, 2, фактору некрозу пухлин, призводить до активації згортальної системи крові з утворенням мікроемболів, котрі знижують церебральний кровотік.

Холінергічна недостатність, як одна з головних гіпотез розвитку ПОД та когнітивних порушень. За даними багатоцентрового когортного проспективного дослідження BRAIN – ICU кожний четвертий пацієнт через 12 місяців після перенесеного критичного стану мав когнітивні порушення, спровоковані холінергічною дисфункцією [46]. Проте дані щодо ролі ацетилхоліну в розвитку делірію різняться. За результатами досліджень Міга John та співавторів у пацієнтів кардіохірургічного профілю рівень ацетилхолінестерази та бутирилхолінестерази в крові не впливав на інцидентність ПОД [47]. Згідно даних Müller A та співавторів рівень бутирилхолінестерази пацієнтів з делірієм був нижче від аналогічного показника у пацієнтів без ПОД, як на передопераційному етапі, так і після втручання. А рівень ацетилхолінестерази, навпаки перевищував у пацієнтів з ПОД ($p = 0,01$). Проте серед осіб доросліших 70 років достовірної різниці між значеннями рівня медіаторів не було виявлено, а розвиток делірію після операції пов'язували з сукупністю факторів, таких як: вік, функціональний

статус за ASA, коморбідність, тяжкість оперативного втручання, тривалість анестезії та періопераційний рівень гемоглобіну [48].

Післяопераційний делірій може розвиватися з 1 - 3 дня після операції та тривати до п'яти діб [49]. Клінічні прояви ПОД варіюють та часто можуть бути невиразними. На основі психомоторної поведінки делірій класифіковано на три підтипи:

1. Гіпоактивний тип характеризується вираженою млявістю, апатією, психомоторним сповільненням, уповільненими рухами та мовою.
2. Гіперактивний тип проявляється вираженою ажитацією, дратівливістю, неспокоєм, швидкими руховими реакціями та мовою, криками, галюцинаціями.
3. Змішаний тип, коли симптоми обох підтипів проявляються в комбінації або один тип переходить в інший протягом декількох хвилин [50].

У більшості випадків клінічні прояви делірію мають тенденцією коливатися як за ступенем вираженості, так і за типом, з проміжним інтервалом між ними. Існують дані, що кожен підтип ПОД може бути результатом різних патологічних механізмів, та має різний прогноз [51, 52]. T.N. Robinson та співавтори, вивчаючи моторні типи ПОД у пацієнтів похилого віку, дійшли до висновку, що частіше всього вони страждають на гіпоактивний делірій [53], коли у молодих пацієнтів частіше трапляється гіперактивна форма [54].

Серед осіб похилого віку відносна частка гіпоактивного типу сягала 65%, друге місце посідав змішаний тип та лише у 1 % було діагностовано ізольовану гіперактивну форму. Пацієнти з гіпоактивним типом були старшими, мали нижчий рівень гемоглобіну та в результаті показник їх шестимісячної летальності перевищував аналогічний серед осіб зі змішаною формою ПОД. Автори припускають, що старший вік та анемія є ознаками зношеності організму, зниження фізіологічного резерву, що зменшує

толерантність до стресу. Однак на зношеність та анемію впливає і вік, а саме за рахунок накопичення супутніх захворювань у пацієнтів.

Побічні реакції делірію у вигляді видалення дренажів та катетерів, самоекстубації, падіння з ліжка частіше траплялися серед пацієнтів зі змішаною формою, а саме під час гіперактивної фази [53].

Наразі немає чітких даних щодо етіології та патофізіології післяопераційного делірію, а клінічна картина має переміжний характер. Тому важливим моментом в стратегії періопераційної профілактики ПОД виступає передопераційне визначення осіб групи ризику та динамічний моніторинг психо-емоційного стану пацієнта. Рання діагностика ПОД сприяє вчасному початку лікування, зменшенню тривалості делірію та його негативних наслідків.

1.3 Фактори ризику післяопераційного делірію

Більшість авторів вважають ПОД поліетіологічним синдромом [55]. За даними Європейського товариства анестезіологів виникнення делірію залежить від сприяючих та провокуючих факторів періопераційного періоду [19]. До сприяючих факторів передопераційного періоду відносяться похилий вік, чоловічу стать, порушення слуху та зору, деменцію, знижений когнітивний статус, функціональні порушення або зношеність організму, анемію та гіпоальбумінемію, коморбідність, статус за ASA \geq III, делірій в анамнезі та зловживання алкоголем [56-58]. Серед провокуючих чинників інтраопераційного періоду вагому роль відіграють наступні: біль, тип хірургії (серцево-судинна, ортопедичні втручання та невідкладна хірургія), вид анестезіологічного забезпечення, анемія, гіпоксія, поліпрагмазія, вираженість запального процесу, метаболічні порушення, застосування антихолінергічних препаратів та бензодіазепінів [59, 60]. В післяопераційному періоді провокуючими факторами виступають: біль, знаходження у ВАІТ, метаболічні порушення, вираженість запального процесу, анемія, емоційний дискомфорт, порушення режиму сон-неспанья, наявність катетерів та

дренажів. Чим більше сприятливих факторів у пацієнта похилого віку в передопераційному періоді, тим менша кількість провокуючих чинників спричинює виникнення ПОД.

За світовими даними поширеність когнітивних порушень серед пацієнтів старше 60 років варіює. Згідно даних Трембача Н. В. частота когнітивної дисфункції знаходиться в діапазоні від 3 до 44 % в залежності від методу її оцінки, а поширеність деменції становить від 1,2 до 8,5 % [59]. За результатами метааналізу Vasigalupo I. та співавторів, у Європі 35 – 50 % осіб доросліше 65 років мають легку когнітивну дисфункцію [61]. Рутиний скринінг когнітивних порушень слід включати в передопераційну оцінку, навіть у пацієнтів без зниження когнітивної функції в анамнезі, застосовуючи базові тести [62]. Для оцінки когнітивного статусу рекомендовано використання тесту Mini-Cog, котрий має високу чутливість та специфічність при достатньо простому виконанні [60, 63]. Згідно досліджень Daiello L.A. та співавторів зниження когнітивного статусу являється основним сприятливим фактором ПОД [64].

Одним із провокуючих факторів ризику виникнення делірію, особливо у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, є порушення сну, через надмірний шум від респіраторів і моніторів, погодинного інтенсивного лікування та маніпуляцій [65]. За результатами досліджень Mistracetti G. та співавторів [66] відсутність сну може не лише призводити до делірію, а й погіршувати його перебіг. Встановлено, що середня добова тривалість сну у відділеннях інтенсивної терапії 1 година 51 хвилина, а до причин порушення сну відносять ще й біль, страх, дискомфорт від катетерів та дренажів. Тому активно застосовується седація у ВАІТ після оперативних втручань, особливо пацієнтів на ШВЛ, для забезпечення комфорту, поліпшення сну та зменшення кількості післяопераційних ускладнень у вигляді ПОД [67].

Важливим фактором ризику виникнення ПОД вважається зношеність організму. За результатами досліджень Lina De Geer та співавторів, зношеність – синдром, який характеризується втратою фізіологічних та

когнітивних резервів організму, що призводить до вразливості пацієнта та післяопераційних ускладнень. Зношеність вже вважається не лише характеристикою статусу пацієнтів похилого віку, а й молодих хворих [68].

Провівши аналіз 1181 пацієнта відділень інтенсивної терапії автори дійшли висновку, що зношеність являється предиктором смерті та пропонують рутинну оцінку цього синдрому в комбінації з оцінкою тяжкості захворювання за загальновідомими шкалами [68]. Повне розуміння поняття зношеності організму може сприяти прийняттю більш вагомих рішень щодо ведення пацієнтів як в перед- так і в післяопераційному періодах та допомагає більш точно прогнозувати результат лікування у ВІТ. Згідно даних Hubbard R.E. та співав. (2017) дуже важливим є визначення стану крихкості (frailty) пацієнтів ще до операції аби визначити пацієнтів групи ризику [69].

Провівши ретроспективний аналіз Ushida T та співавтори (2009) дійшли висновку, що втрата слуху підвищує частоту виникнення ПОД у пацієнтів похилого віку [70]. А швидке повернення пацієнтам в післяопераційному періоді приладів, що поліпшують роботу органів сприйняття (окуляри та слухові апарати), позитивно впливає на емоційний стан та ажитацію пацієнтів [71].

За словами Кір М. J. та співавторів (2008) в Європі кількість людей похилого віку, що зловживають алкоголем, збільшується з кожним роком [72]. А враховуючи вікові фізіологічні зміни та зношеність організму цій когорті пацієнтів властива підвищена вразливість.

На виникнення ПОД впливає низка інтраопераційних факторів: занадто глибока анестезія, часті коливання артеріального тиску, а не лише абсолютна або відносна гіпотонія, гемічна гіпоксія [73]. Згідно досліджень інтраопераційний BIS – моніторинг запобігав виникненню делірію після операції шляхом контролю за глибиною анестезії, забезпечуючи безпеку пацієнта (ВШ: 0,7, 95 % ДІ: 0,60 – 0,83, $p < 0,0001$) [74].

Немає чіткого поняття, який з методів анестезії більш сприятливий для профілактики ПОД, але захист пацієнта від операційного стресу та достатнє

знеболення – це один із головних компонентів попередження делірію [55]. На думку Papanicolaou A. та співавторів [75] на інцидентність ПОД не впливає вид анестезії, адже і при регіонарному знеболенні (спінальна анестезія) застосовували седацію (21,4 % при загальній анестезії проти 15,8 % ПОД серед пацієнтів групи регіонарної анестезії, $p = 0,72$), проте відновлення когнітивної функції серед них відбувалося швидше. За результатами Mason S E спінальна анестезія в порівнянні із загальною потребує меншої кількості анестетиків та остання може збільшити ризик післяопераційної когнітивної дисфункції не впливаючи на ПОД [76].

Коли Hudetz J A та співавтори вважають, що застосування кетаміну під час індукції анестезії у дозуванні 0,5 мг / кг знижує частоту ПОД, що може бути пов'язано з його нейропротекторними ефектами [77].

Біль один із вагомих зворотних провокуючих факторів виникнення ПОД. Для нівелювання його впливу на стан пацієнта та зменшення інцидентності ПОД в післяопераційному періоді необхідні попередження болю, постійна оцінка його в динаміці та ефективне лікування [78].

Оцінка болю можлива не лише у пацієнтів в свідомості. Для оцінки болю у доступних контакту пацієнтів слід користуватися візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) або цифровою рейтинговою шкалою [79]. Коли пацієнт на ШВЛ або не доступний вербальному контакту оцінка болю повинна здійснюватися за поведінковою шкалою Behavioral Pain Scale (BPS) [80] або Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) [81].

Існують фармакологічні (застосування регіонарних блокад та системних анальгетиків) та нефармакологічні способи (заспокійливий вербальний контакт, позитивні емоції, домашні улюбленці та терапія музикою) лікування болю [82].

Щодо знеболення пацієнтів після абдомінальних хірургічних втручань існують різні думки. Післяопераційне знеболення опіоїдами підвищує інцидентність ПОД але залишається життєво необхідним для лікування болю, який сам по собі може спровокувати делірій [83]. Знеболення пацієнтів

похилого віку ізольовано препаратами із групи НПВП на фоні супутніх захворювань з боку шлунково-кишкового тракту та сечо - видільної системи може призвести до ряду ускладнень. На думку Shafer S. L., план періопераційного знеболення повинен складатися з мультимодальних стратегій та полягати у максимальному зменшенні вживання опіоїдів [83].

Нео D.Y. та співавтори (2014) висувають думку, що пацієнт - контрольована післяопераційна аналгезія знижує частоту когнітивних розладів та ПОД [84].

Низка авторів [85], досліджуючи вплив блокади піхв прямих м'язів живота, дійшли висновку, що регіонарні методи забезпечують достатню післяопераційну аналгезію та зменшують необхідність в знеболенні морфіном.

Деякі автори [86] вважають, що блокада піхв прямих м'язів живота ідентична за рівнем аналгезії з епідуральним знеболенням та не призводить до таких негативних наслідків, як гіпотензія та брадикардія, проте післяопераційні парези траплялися частіше.

Tudor E.C. та співавтори [87] дійшли висновку, що ефективність обох методів регіонарного знеболення ідентична, проте післяопераційна мобілізація пацієнтів, котрим виконувалися блокади м'язів живота в 2 рази швидше, ніж у групі епідурального знеболення.

Одним з провокуючих факторів розвитку делірію, особливо серед геріатричних пацієнтів, виступає ургентність хірургічного втручання, де ПОД зустрічається у 18 % до 55 % випадках [88, 89].

Ризик делірію збільшується зі збільшенням кількості факторів ризику, отже багатокomпонентний підхід, направлений на нівелювання цих факторів є найбільш клінічно значущим та потенційно ефективним при проведенні профілактики ПОД.

1.4 Особливості пацієнтів похилого віку

Однією з головних тенденцій сучасного суспільства, без сумніву, стає старіння населення. Зі слів генерального директора ВООЗ, доктора Маргарет Чен, вперше в історії більшість населення може очікувати, що тривалість їхнього життя перевищить 60 років. За прогнозами ВООЗ до 2050 р. кількість людей цієї вікової групи збільшиться до 38 % [90]. Половина з них потребуватиме оперативних втручань, а їх похилий вік втричі збільшить ризик періопераційної смертності.

За даними Італійського національного інституту статистики люди доросліше 65 років зараз становлять 23 % населення Італії, а в 2017 році приблизно 45 % оперативних втручань було виконано саме в цій віковій групі [91].

Станом на сьогодні особи похилого віку – це найбільш швидкозростаюча частина популяції через те, що вдосконалення системи охорони здоров'я базувалось на первинній профілактиці захворювань серед молоді когорти людей [92]. Ще в минулому столітті кожна двадцята особа була доросліше 65 років, зараз - кожна шоста, а до 2050 року кожна четверта людина перевищуватиме вік 65 років [93]. За результатами досліджень частка осіб доросліше 80 років сягатиме майже 30 % [94].

Традиційний клінічний підхід, зосереджений на основному захворюванні в хірургічному стаціонарі, часто виявляється недостатнім у гериатричних пацієнтів з багатьох причин, включаючи множинні супутні захворювання, низьку функціональну здатність, зношеність та когнітивні порушення [62]. Пацієнти похилого віку більш схильні до розвитку післяопераційних ускладнень, вагоме місце серед яких займає ПОД.

Процес старіння включає в себе безперервний потік змін біологічних, функціональних, психологічних та соціальних параметрів, котрі варіюють в залежності від генетичних факторів, індивідуальної вікової вразливості та функціональних резервів органів та систем. Хоча хронологічний вік відіграє роль в схильності пацієнтів до делірію, він ще й діє як пересічна змінна для

накопичення різноманітних факторів ризику, таких як супутні захворювання, крихкість, інвалідизація та соціальна ізоляція [95, 96].

Зношеність (frailty, крихкість, слабкість) одна з основних характеристик пацієнта похилого віку, що пов'язана зі зниженням фізіологічних резервів та призводить до втрати адаптаційних можливостей та підвищеної вразливості до стресових факторів. За даними Barbagallo M. та співавторів зношеність є чітким прогнозом несприятливих післяопераційних наслідків, включаючи медичні ускладнення, тривале стаціонарне лікування, повторну госпіталізацію та летальність [97]. Інтерес до визначення функціонального резерву пацієнтів похилого віку існує майже 30 років, але загальноприйняте визначення поняття ще не сформовано. Різні медичні працівники в залежності від клініки та відділення оцінюють вразливість за допомогою різних документів, від складних – до дуже простих але перевірених шкал.

Таким чином, за рекомендаціями Американського коледжу хірургів та Американського геріатричного товариства (ACS – NSQIP/AGS) 2012 року щодо оптимальної передопераційної оцінки геріатричних хірургічних пацієнтів визначення слабкості пацієнта є критичною складовою в передопераційній оцінці [98].

Мультиморбідність серед пацієнтів похилого віку поширена в 55 – 98 % випадків та частіше зустрічається зі збільшенням віку, у осіб жіночої статі та у людей низького соціально-економічного прошарку [99, 100]. Поєднання старіння та супутніх захворювань виступає основним фактором зниження толерантності до хірургічного стресу у геріатричних пацієнтів [101]. Найпоширенішою супутньою патологією у пацієнтів літнього віку є артеріальна гіпертензія, яка вражає 45–50 % пацієнтів віком від 70 років, наступне місце займає ішемічна хвороба серця (ІХС) (35 %); інші поширені супутні захворювання включають цукровий діабет (12 – 15 %) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (9 %) [102].

Значну роль в інцидентності післяопераційних ускладнень та госпітальній летальності відіграє кластерність супутніх захворювань [103]. За даними Marengoni A. та співавторів (2010) поєднання серцевої недостатності (СН) та хронічної ниркової недостатності (ХНН) або хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ) збільшують смерність в стаціонарі (ВШ 4,3, 95 %, ДІ 1,6 – 11,5 та ВШ 2,9, 95 % ДІ 1,1 – 8,3 відповідно). Також пацієнти з поєднанням ХНН та анемії мали підвищений ризик смертності (ВШ 6,1, 95 %, ДІ 2,3 - 16,2). Скупчення СН та ХНН у пацієнта похилого віку також збільшувало післяопераційні ускладнення.

На фоні мультиморбідності літні пацієнти страждають від поліфармації, яка виступає одним із сприяючих факторів розвитку делірію після операції, особливо коли пацієнт приймає антихолінергічні препарати [104].

Експери Американського коледжу хірургів NSQIP та Американського товариства геріатрії рекомендують, щоб передопераційний період був ідеальним часом для підтвердження плану хронічного лікування супутніх захворювань [105]. Та для визначення раціональності призначення хронічного прийому препаратів серед пацієнтів похилого віку доступний ряд перевірених інструментів, включаючи оновлені критерії Beers [106], а також інструмент скринінгу STOPP/START, який оснований на профілактиці потенційно невідповідного вживання ліків [107].

Деменція – один із вагомих факторів ризику ПОД. Порушення когнітивної функції рідко трапляються у пацієнтів до 60 років та все частіше зустрічаються зі збільшенням віку [19]. Хоча вік та деменція фіксовані фактори ризику ПОД, пов'язані з пацієнтом без можливої корекції, визначення пацієнтів групи ризику допоможе обрати вірну стратегію періопераційного ведення та профілактики делірію.

За даними ВООЗ частота деменції серед пацієнтів віком 60 - 64 роки складає 1,6 % та досягає 43,1 % у 90 - річних пацієнтів [108]. Спільнота геріатрів виділяє нове поняття «делірій на фоні деменції» DSD: Delirium

superimposed on dementia [109], частота його виникнення серед госпітальних хворих може досягати 70 % [110].

Задля успішного періопераційного ведення пацієнтів необхідно враховувати їх анатомічні, фізіологічні та фармакологічні особливості. З боку серцево-судинної системи відмічаються такі, як зниження еластичності судин, що призводить до підвищення постнавантаження, збільшення систолічного артеріального тиску та гіпертрофії лівого шлуночку. Фіброзні зміни провідної системи серця та гибель клітин сино-атріального вузла підвищують ризик аритмій. Підвищення тонузу блукаючого нерву та зниження чутливості адренорецепторів призводить до зниження ЧСС в покої та максимальної ЧСС. Фізіологічні зміни серцево-судинної системи пацієнтів похилого віку можуть проявлятися вираженою гіпотонією під час індукції анестезії. Подовжений час циркуляції призводить до сповільнення дії внутрішньовенних анестетиків, проте прискорює індукцію інгаляційними анестетиками. У цієї когорти пацієнтів, як і у дітей молодшого віку, сповільнена реакція ЧСС у відповідь на гіповолемію, артеріальну гіпотонію та гіпоксію [111].

Фізіологічні зміни при старінні з боку дихальної системи представлені зниженням еластичності легень, перерозтягненням альвеол, і як наслідок, зменшенням площі газообміну. Колапс дрібних дихальних шляхів збільшує залишковий об'єм та ємність закриття легень. Коли функціональна залишкова ємність стає менше, ніж ємність закриття, деякі з дихальних шляхів спадаються під час спокійного видиху, що призводить до порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення. Пацієнти даної вікової групи характеризуються зниженою реакцією на гіперкапнію та гіпоксію, ригідністю грудної клітини та зниженням ефективності кашлю [103].

Вентиляцію маскою пацієнта похилого віку може обтяжити відсутність зубів, а інтубацію трахеї – артрит скронево-нижньощелепних суглобів та суглобів шийного відділу хребта. З іншого боку, відсутність верхніх зубів покращує візуалізацію голосових зв'язок під час прямої ларингоскопії [111].

Зниження мозкового резерву проявляється зниженням повсякденної функціональної активності (ADL), підвищенням чутливості до анестетиків, збільшенням ризику післяопераційної когнітивної дисфункція та ПОД [19].

Нейроаксіальні зміни при старінні проявляються зменшенням площі епідурального простору, підвищеною проникністю оболонок та зменшенням об'єму спинномозкової рідини. При епідуральному введенні анестетик розповсюджується більш краніально, проте викликає коротшу аналгезію і моторну блокаду, ніж при використанні того ж об'єму у пацієнтів середнього віку. З віком у пацієнтів зменшується діаметр та кількість мієлінових волокон в дорзальних та вентральних корінцях нервів. В периферійних нервах відстань між шванівськими клітинами зменшується, як і швидкість проведення. Ці зміни, як правило, сприяють збільшенню чутливості до нейроаксіальних технік та блокад периферійних нервів пацієнтів похилого віку [111].

З боку сечовидільної системи спостерігається зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації, а також порушення функції каналців, порушення реабсорбції натрію та води. Вікове зниження функції нирок помітно змінюється через нефротоксичну дію супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія або цукровий діабет, та медикаментозного лікування, зокрема нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Порушення функції нирок може впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку анестетиків, а отже, функцію нирок слід оцінювати перед будь - якою операцією у літніх пацієнтів [112]

У пацієнтів старше 60 років відмічається зниження швидкості екскреції лікарських засобів та калію і реактивності ренін-альдостеронової системи.

З віком знижується і печінковий кровотік, сповільнюється швидкість біотрансформації препаратів, синтезу альбуміну та холінестерази плазми. А також підвищується рН шлункового вмісту та сповільнюється евакуація зі шлунку [111].

Пацієнти похилого віку мають велику сукупність особливостей, як фізіологічних, так і патологічних. Передопераційне обстеження, визначення коморбідності, когнітивних порушень та зношеності призведе до визначення групи ризику та вибору правильної стратегії ведення пацієнтів.

1.5 Періопераційний скринінг та профілактика післяопераційного делірію

Профілактика – це найбільш ефективна стратегія мінімізації негативних наслідків ПОД. За результатами досліджень у 30 – 40 % випадків ПОД можливо уникнути, корегуючи провокуючі фактори [113]. Не завжди періопераційна профілактика делірію призведе до абсолютного успіху, але зменшить тривалість ПОД та знизить тяжкість перебігу. J.S. Saczynski та співавтори говорять, що тривалість ПОД корелює з тяжкістю когнітивних розладів протягом року після оперативного втручання [114]. При розвитку ПОД рання корекція як провокуючих факторів, так і симптомів стану призведе до скорочення його тривалості [115]. За даними низки досліджень немедикаментозна профілактика знижує інцидентність ПОД на 30 - 40 % [116, 117].

E. Wesley Ely створив програму ICU – liberation, яка спрямована на безпеку пацієнта в критичному стані. Згідно алгоритму ABCDEF основу профілактики делірію складають нефармакологічні методи, де на першому місці стоїть оцінка, профілактика та менеджмент болю [78].

Згідно досліджень Robinson S. та співавторів післяопераційний контроль болю має першорядне значення для зменшення частоти ПОД [118].

Результати низки досліджень говорять, що неопіїдна післяопераційна аналгезія зменшує інцидентність ПОД в порівнянні зі знеболенням наркотичними препаратами [119, 120]. За даними авторів [121, 122] застосування регіонарних технік знеболення знижує виникнення післяопераційного делірію.

«В» елемент алгоритму фокусується на періодичному припиненні седації пацієнтів на ШВЛ задля тренування спонтанного дихання та відлучення від вентилятора.

Наступний крок «С» зосереджений на оптимальному виборі препаратів для седації та аналгезії з метою профілактики делірію.

«D» елемент відповідає за оцінку та менеджмент та профілактику делірію. За даними авторів, інцидентність делірію серед пацієнтів на ШВЛ сягає 50 – 80 %. Враховуючи переміжний характер перебігу делірію, оцінку рівня седації та ажитації, за шкалою Річмонда, слід починати ще в ранньому післяопераційному періоді, з палати післяопераційного відновлення [123] та проводити щоденно впродовж перших п'яти післяопераційних діб. Оцінка ПОД основана на рекомендаціях Європейського товариства анестезіологів та полягає у використанні шкали Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM - ICU) [124] та Nursing Delirium Screening Scale (Nu - DESC) [125].

Наступним кроком виступає пункт «Е», згідно якого пацієнт потребує ранньої мобілізації та фізичної активності.

Останнім та одним з головних пунктів у відновленні пацієнтів є підтримка родини. «F» елемент направлений на залучення рідних до активізації, догляду з урахуванням цінностей та потреб хворого [78].

За рекомендаціями Європейської спілки анестезіологів геріатричні пацієнти – пацієнти, що потребують більшої уваги до періопераційного ведення. На передопераційному етапі необхідно проводити скринінг рівня зношеності, когнітивних розладів, визначення ризику виникнення післяопераційного делірію; корекцію потенційно небезпечних факторів ризику. Періопераційно не застосовувати антихолінергічні препарати та бензодіазепіни, проте бензодіазепіни показані пацієнтам, зловживаючих алкоголем. Інтраопераційно слід моніторувати глибину анестезії, контролювати артеріальний тиск, рівень гемоглобіну. Для зниження частоти розвитку ПОД, когнітивних розладів, післяопераційних пневмоній,

зменшення часу ШВЛ застосовувати мультимодальну аналгезію, в залежності від області втручання.

Дуже важливим моментом у веденні таких пацієнтів є контакт та допомога з боку близьких, особливо для післяопераційного відновлення. Вагомим компонентами забезпечення комфорту є шум та постійні катетери, зменшення шуму та уникання зайвих інтервенцій призводить до нормалізації сну. Також, з метою попередження делірію, пацієнтам слід впроваджувати раннє харчування та мобілізацію.

Запорукою успішної профілактики ПОД є динамічна оцінка стану пацієнта та корекція можливих причин його розвитку. При виникненні ПОД рекомендовано продовжувати терапію основного захворювання [126], та розпочинати симптоматичну терапію галоперидолом або використовувати альтернативний варіант – низькі дозування атипівних нейролептиків.

Аби поліпшити безпеку пацієнтів, якщо за допомогою нефармакологічних заходів не вдається досягти результату, слід застосовувати фармакологічну терапію. Єдиної думки щодо вибору препарату не існує. Pandharipande P. та співавтори, провівши дослідження на 198 пацієнтах, які перебували на ШВЛ із застосуванням седації лоразепамом, дійшли висновку, що інцидентність делірію збільшується [127].

За результатами рандомізованого дослідження із застосування дексмететомідину в порівнянні з мідазоламом, інцидентність делірію достовірно нижча та менше час ШВЛ у пацієнтів, що отримували альфа₂-агоністи. Проте різниці між групами за тривалістю перебування пацієнтів у ВІТ не було [128]. Згідно висновків дослідження MENDS, седація пацієнтів дексмететомідином в порівнянні з лоразепамом, більш контрольована та знижує частоту розвитку делірію [129].

Вплив дексмететомідину на інцидентність післяопераційного делірію недостатньо вивчено, увага вчених націлена більше на побічну дію, яку необхідно враховувати, особливо у пацієнтів похилого віку. Дексмететомідин являється високоселективним агоністом альфа₂-

адренорецепторів та забезпечує анксиолізіс та помірне знеболення при мінімальній депресії дихання [130].

Існує багато досліджень щодо застосування дексмететомідину, особливо у пацієнтів при кардіологічних оперативних втручаннях, на противагу несерцевій хірургії. За результатами метааналізу Jun Geng та співавторів періопераційне використання агоністу альфа₂ - адренорецепторів у кардіохірургічних пацієнтів призводить до зменшення частоти післяопераційних шлуночкових тахікардій та делірію але підвищує ризик брадикардії [131]. Згідно даних Ху Ліу та співавторів седація дексмететомідином сприяє зменшенню інцидентності ПОД та часу ШВЛ в порівнянні з седацією пропофолом але збільшує інцидентність брадикардії [132].

Але немає чіткого алгоритму на рахунок дозування та тривалості прийому препарату. Одні автори вважають, що необхідно використовувати дозування 0,1 мкг / кг / год [133, 134], інші використовують дозування від 0,2 мкг / кг / год до 0,4 мкг / кг / год [135, 136, 137], треті ж були прибічниками дозування 0,5 мкг / кг / год [138, 139]. За результатами рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо - контрольованого дослідження використання дексмететомідину пацієнтам похилого віку в несерцевій хірургії в дозуванні 0,1 мкг / мг / год протягом першої доби після операції сприяє зменшенню ПОД [134]. Деякі дослідники використовували навантажувальне дозування від 0,4 мкг / кг до 1 мкг / кг. Тривалість прийому також варіювала від 2 год до 24 годин після операції.

За результатами одного з досліджень Deiner S та співавторів, спрямованого на визначення профілактичної дії дексмететомідину, ПОД було діагностовано з однаковою частотою серед пацієнтів похилого віку як групи дослідження так і плацебо (12,2 % проти 11,4 % відповідно, (ВШ 1,06, 95 % ДІ 0,79 - 1,41; $p = 0,77$)). При цьому дексмететомідин розпочинали застосовувати при надходженні в операційну в дозуванні 0,4 мкг / кг / год, продовжували інтраопераційно та протягом 2 годин після оперативного

втручання. Зазначено, що альфа₂ – агоніст не впливає на когнітивну функцію пацієнтів через 3 та 6 місяців після втручання [140].

Визначення оптимального дозування та тривалості прийому задля профілактики післяопераційного делірію серед геріатричних пацієнтів в абдомінальній хірургії потребують подальших досліджень.

Щодо побічної дії використання дексмететомідину, у кожному з проаналізованих досліджень були зафіксовані випадки гіпотонії та брадикардії але у різному відсотковому співвідношенні, що скоріш за все пов'язано з дозуванням та тривалістю застосування [141].

За думкою Wang W. та співавторів застосування в / в галоперидолу в дозуванні 0,5 мг болюс та з подальшою інфузією 0,1 мг / год протягом 12 годин призводить до зменшення частоти ПОД та тривалості перебування у відділеннях інтенсивної терапії [142]. Проте Page VJ та співавтори дійшли висновку, що застосування галоперидолу у дозуванні 2,5 мг в / в кожні 8 годин не призводить до зменшення інцидентності делірію в порівнянні з групою плацебо [143].

Згідно результатів міжнародного багатоцентрового рандомізованого дослідження (PODCAST), де припускалась профілактична дія кетаміну у субнаркотичному дозуванні (0,5 мг / кг – 1 мг / кг в / в), кетамін не мав статистично значущого впливу на захворюваність ПОД та його тяжкість. Повідомлялось про дозозалежне збільшення частоти післяопераційних галюцинацій (18 % у групі плацебо, 20 % у групі кетаміну 0,5 мг / кг та 28 % у групі кетаміну 1,0 мг / кг; $p = 0,01$), що узгоджується з відомими раніше психоактивними властивостями кетаміну [144].

Існує припущення, що терапія мелатоніном може бути ефективною, адже нормалізація циклу сон – неспання, особливо у пацієнтів, що перебувають у ВІТ, відіграє важливу роль в патологічному ланцюгу розвитку ПОД. Al - аата T та співавтори за результатами рандомізованого плацебо – контрольованого дослідження стверджують, що 0,5 мг мелатоніну на добу протягом 14 днів зменшує інцидентність делірію (12,0 % проти 31,0 %,

$p = 0,014$) [145]. Artemiou P та співавтори спостерігали зниження інцидентності ПОД ($p = 0,001$) після терапії мелатоніном у дозуванні 5 мг, яку отримували кардіохірургічні пацієнти, розпочинаючи ввечері перед оперативним втручанням, тривалістю 3 доби після операції [146].

За попередніми даними плазмовий рівень мелатоніну зменшується з віком, у пацієнтів з деменцією та протягом перших трьох ночей після оперативного втручання відносно передопераційного рівня [147, 148]. За результатами Scholtens R. M. та співавторів, не виявлено різниці між кількістю мелатоніну у лікворі серед пацієнтів з ПОД та без нього після оперативних втручань з приводу перелому стегна [149]. Немає достатньої доказової бази, проте потенційна користь, доброякісний побічний ефект та низька вартість роблять мелатонін привабливим варіантом для використання у літніх людей, яким виконують оперативні втручання, щоб зменшити частоту делірію.

Враховуючи неоднорідність даних, питання фармакологічної профілактики післяопераційного делірію потребує подальшого дослідження.

Таким чином, правильна передопераційна оцінка та обстеження пацієнта дають можливість виявити хворих, що мають підвищений ризик розвитку післяопераційного делірію. Вплив на модифіковані фактори може дозволити зменшити інцидентність його розвитку. Крім того, пацієнти похилого віку потребують особливого періопераційного менеджменту, направленого на попередження розвитку різних післяопераційних ускладнень.

Резюме:

1. Післяопераційний делірій – одне з найпоширеніших ускладнень серед пацієнтів похилого віку. Його розвиток асоційований зі збільшенням летальності, терміну госпіталізації та виникненням тривалих когнітивних порушень. Інцидентність ПОД неоднорідна в залежності від типу хірургії та ризику оперативного втручання, подальшого вивчення потребують пацієнти загалом - хірургічного профілю.

2. ПОД – це поліетіологічний синдром, який не має єдиної патофізіологічної теорії розвитку. Клінічна картина варіабельна впродовж доби, тому дуже важливий динамічний моніторинг.

3. Чим більше сприятливих факторів у пацієнта похилого віку в передопераційному періоді, тим менша кількість провокуючих чинників спричинює виникнення ПОД.

4. Пацієнти похилого віку мають підвищений ризик виникнення делірію за рахунок зношеності, мультиморбідності, поліфармації та когнітивних порушень.

5. Передопераційне визначення пацієнтів групи ризику – важливий етап в профілактиці ПОД та потребує подальшого вивчення стратегії періопераційного ведення пацієнтів високого ризику.

Велика поширеність ПОД серед пацієнтів похилого віку, численні негативні наслідки та недостатньо вивчене питання профілактики делірію після абдомінальних втручань зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Отримані в цьому розділі результати оприлюднені у наступній публікації [150].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів, що увійшли у дослідження

Робота виконана у КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету.

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики, дисертація відповідає вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), основним положенням Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Матеріали по дисертаційній роботі погоджено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 2 від 01.03.2018 р.) із висновком про відповідність сучасним вимогам біоетики та морально – етичним нормам.

В проспективне когортне дослідження послідовно, на трьох етапах, було включено 135 пацієнтів похилого віку, котрим виконувалися оперативні втручання на органах черевної порожнини. На першому етапі у дослідження увійшли 30 пацієнтів, яким хірургічні втручання виконувалися в плановому порядку (група порівняння), на другому етапі - 45 пацієнтів, яким виконувалися ургентні оперативні втручання (група контролю) та третьому етапі було включено 60 ургентних пацієнтів з високим ризиком виникнення делірію (група дослідження). Пацієнтам групи дослідження проводили немедикаментозну профілактику делірію та періопераційно застосовували одну з технік регіонарної аналгезії, а саме блокади передньої черевної стінки (підгрупа РА, n = 20), епідуральну аналгезією (підгрупа ЕА, n = 20) та один із видів регіонарної блокади в поєднанні з внутрішньовеною інфузією

дексмедетомідину (підгрупа РА+Д, $n = 20$). Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.

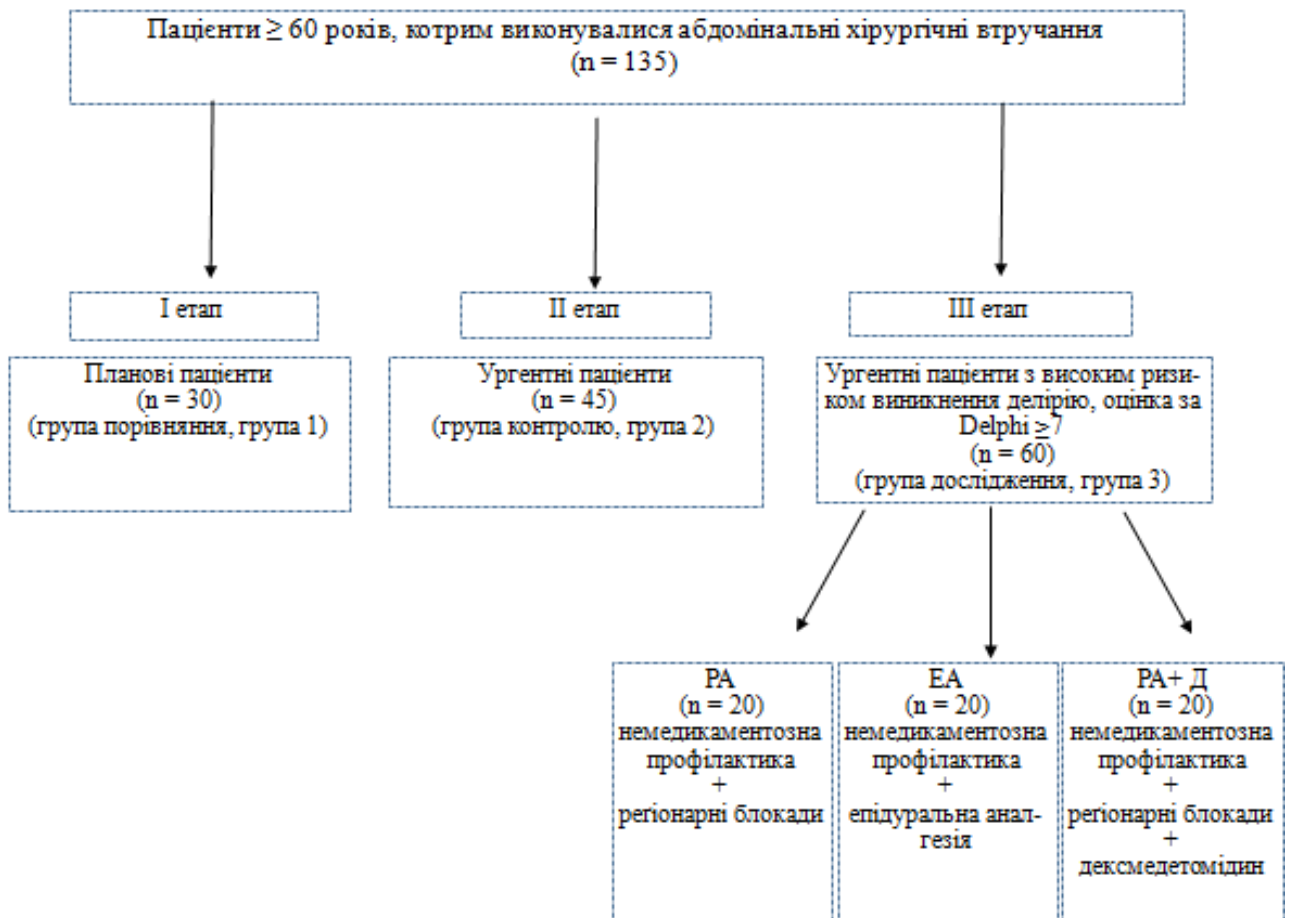


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження.

Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування на базі хірургічного відділення №1, №2, №3 та у відділенні інтенсивної терапії. На першому та другому етапах пацієнти були включені у дослідження послідовно за датою надходження до стаціонару.

На третьому етапі дослідження розподілення до підгруп відбувалося за допомогою таблиці випадкових чисел.

Критерії включення пацієнтів в дослідження були наступні:

- вік старше 60 років;
- оперативні втручання на органах черевної порожнини;

- наявність інформованої згоди пацієнта на включення в дослідження.

Критерії не включення пацієнтів з дослідження наступні:

- вік менше 60 років;
- черепно - мозкова травма або гостре порушення мозкового кровообігу з неврологічним дефіцитом у вигляді сенсорно - моторної афазії та плегії, що роблять неможливим оцінку за шкалами ;
- відсутність інформованої згоди пацієнта на включення в дослідження.

Основна кінцева точка дослідження: інцидентність делірію протягом перших п'яти днів після операції.

Вторинні кінцеві точки дослідження включали в себе: час перебування на ШВЛ та у відділенні інтенсивної терапії, необхідність застосування рятівного знеболення, показник госпітальної летальності, тривалість післяопераційного делірію та відновлення когнітивної функції в перші п'ять днів після оперативного втручання.

Загальна характеристика пацієнтів, що включені в дослідження представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Загальна характеристика пацієнтів

Показник	Групи дослідження			p
	1 (n=30)	2 (n=45)	3 (n=60)	
1	2	3	4	5
Вік, роки, M (min-max)	76 (60-88)	77 (62-92)	73 (60-90)	p _{1,2} = 0,1 p _{2,3} = 0,7 p _{1,3} = 0,1
Стать, n (%)	ж-17 (56%), ч-13 (44%)	ж-23 (51%), ч-22 (49%)	ж-32 (53%) ч-28 (47%)	p > 0,05
ІМТ, кг/м ² ,	23,7[22,9;27,7]	22,4 [21,4; 25,2]	23,4 [21,4; 26,0]	p > 0,05
Статус за ASA	II – 15 (50%) III – 15 (50%)	III – 35 (78%) IV – 10 (22%)	III – 47 (78%) IV – 13 (22%)	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05

Продовження таблиці 2.1

		1	2	3	4	5
Супутні захворювання, п:	Кардіоваскулярні:					p > 0,05
	- ІХС	29 (97%)	45 (100%)	57 (95%)		
	-ГХ	26 (87%)	43 (96%)	55 (92%)		
	-СН	8 (27%)	15 (33%)	24 (40%)		
	Цереброваскулярні:					
	- ГПМК	8 (27%)	13 (29%)	18 (30%)		
	- ХПМК	9 (30%)	10 (22%)	16 (27%)		
	Ендокринні захворювання:	7 (23%)	8 (18%)	10 (17%)		
Захворювання дихальної с-ми:	8 (27%)	15 (33%)	18 (30%)			
Злоякісні новоутворення	4 (13%)	9 (20 %)	13 (22 %)			
Кількість супутніх захворювань, п	1					p > 0,05
	2	14 (46 %)	13 (29 %)	12 (20 %)		
	3	8 (27 %)	14 (31 %)	20 (33 %)		
	4	8 (27 %)	14 (31 %)	18 (30 %)		
	5		4 (9 %)	10 (17 %)		
Алкоголізм в анамнезі, п, %	1 (3 %)	4 (9 %)	4 (7 %)		p > 0,05	
Постійний прийом антигіпертензивних препаратів, п, %	26 (86 %)	38 (84 %)	54 (90 %)		p > 0,05	

Примітка. 1 - планові пацієнти (група порівняння), 2 - ургентні пацієнти (група контролю), 3 - ургентні пацієнти високого ризику (група дослідження). М – медіана, міні-тах – мінімальне та максимальне значення.

Пацієнти групи порівняння, контрольної та дослідницької груп не мали достовірної різниці за віком. За гендерним розподілом переважали пацієнти жіночої статі, з майже рівним співвідношенням в групах.

Статус пацієнтів за ASA у пацієнтів групи порівняння був нижче від ургентних хворих та характеризувався II (50 %) та III (50 %) класом. Розподілення пацієнтів контрольної групи за ASA співпадало з розподіленням пацієнтів дослідницької групи та становило: III клас 78 % та IV клас 22 %.

Серед супутніх захворювань превалювала кардіоваскулярна патологія у вигляді ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби та серцевої недостатності. 87 % пацієнтів групи порівняння мали гіпертонічну хворобу та у 100 % випадків було зафіксовано постійний прийом антигіпертензивних препаратів. 95 % пацієнтів контрольної групи мали гіпертонічну хворобу та лише 84 % отримували специфічне лікування. Серед групи дослідження лише 2 % пацієнтів не отримували цільової терапії з 92 % хворіючих.

Майже третина пацієнтів кожної з груп мали серцеву недостатність: 26 % випадків зафіксовано у групі порівняння, 33 % випадків у групі контролю та 40% випадків визначено серед пацієнтів дослідницької групи.

Розповсюдженим захворюванням у пацієнтів похилого віку було гостре порушення мозкового кровообігу. 26 % осіб першої групи, котрим виконувались планові оперативні втручання, перенесли ГНМК, 28 % пацієнтів другої групи та третина дослідницької групи мали в анамнезі ГПМК.

Патологія дихальної системи не мала такого широкого розповсюдження, як кардіоваскулярні захворювання, проте кожний четвертий пацієнт характеризувався або ХОЗЛ або ХБ.

Онкопатологію було діагностовано у 13 % планових пацієнтів, у 20 % пацієнтів контрольної групи та у 21 % групи дослідження.

Всі пацієнти, без винятку, характеризувалися мультиморбідністю, та мали два і більше супутніх захворювання.

Незначна кількість пацієнтів похилого віку страждала алкоголізмом: лише 3 % серед пацієнтів групи порівняння, 9 % серед контрольної групи та 7 % у дослідницькій групі.

Загальна характеристика оперативних втручань та анестезіологічного забезпечення пацієнтів представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Загальна характеристика анестезіологічного забезпечення та оперативних втручань

Показник		Групи дослідження			
		1 (n=30)	2 (n=45)	3 (n=60)	
Оперативне	Лапаротомія n, %	20 (67 %)	38 (84 %)	57 (95 %)	$p_{1,2} < 0,05$
	Лапароскопія n, %	10 (33 %)	7 (16 %)	3 (5 %)	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Нозологія	Перфорація порожнистого органу n, %		10 (22 %)	15 (25 %)	$p > 0,05$
	ЖКХ, холецистит n, %	14 (47 %)	10 (22 %)	8 (13 %)	
	ГКН n, %		11 (25 %)	25 (42 %)	
	П/о або вентральна кила n, %	16 (53 %)	14 (31 %)	12 (20 %)	
Вид анестезії	TIVA	18 (60 %)	32 (71 %)	38 (63 %)	$p > 0,05$
	CEGA	5 (17 %)	7 (16 %)	22 (37 %)	
	SA	7 (23 %)	6 (13 %)	0	
П/о знеболення	Наркотичні анальгетики, n, %	0	21 (47 %)	5 (8 %)	$p < 0,05$
	ЕД n, %	5 (17 %)	7 (16 %)	22 (37 %)	$p > 0,05$
	Блокади передньої черевної стінки n, %	0	0	38 (63%)	$p < 0,05$
	НПВП n, %	25 (83 %)	17 (38 %)	6 (10 %)	$p < 0,05$
	Ацетаминофен n, %	20 (67 %)	40 (89 %)	58 (97 %)	$p > 0,05$

Примітка. 1 - планові пацієнти (група порівняння), 2 - ургентні пацієнти (група контролю), 3 - ургентні пацієнти високого ризику (група дослідження). TIVA (Total intravenous anesthesia) - тотальна внутрішньовенна анестезія, CEGA (Combined epidural - general anesthesia) - комбінована загально-епідуральна аналгезія, SA (Spinal anesthesia) - спінальна анестезія. ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба, ГКН – гостра кишкова непрохідність.

Лапаротомії частіше всього виконували пацієнтам групи дослідження (95 %), коли лапароскопічні втручання, в більшості випадків, виконували пацієнтам групи порівняння (33 %).

В основному, плановим пацієнтам проводили оперативні втручання з приводу ЖКХ та післяопераційних або пахових кил. Вагому частку ургентної хірургії у пацієнтів групи контролю займали втручання з приводу перфорації порожнистого органу (22 %) та гострої кишкової непрохідності (24 %). Серед пацієнтів групи дослідження лапаротомії з приводу перфорації складали 25 %, а з приводу ГКН – 42 %.

Щодо анестезіологічного забезпечення, то у більшості пацієнтів застосовували тотальну внутрішньовенну анестезію, яка серед планових пацієнтів складала 60 %, у пацієнтів контрольної групи – 71 %, а у пацієнтів дослідницької групи дорівнювала 63 %. Комбінована загально - епідуральна анестезія переважала в групі дослідження та складала 37 %, що на 20 % нижче від її застосування в першій та другій групах. Спінальну анестезію використовували у пацієнтів групи порівняння у 23 % випадків та у пацієнтів контрольної групи в 13 % випадках. Обов'язково перед оперативним втручанням проводили антибактеріальну терапію для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень.

З метою анестезіологічного забезпечення у більшості пацієнтів дослідження (65 %) використовували тотальну внутрішньовенну анестезію (TIVA). Методика проведення TIVA представлена нижче в описанні.

Для забезпечення надійного венозного доступу проводили катетеризацію 1 - 2 периферичних вен, а при необхідності – катетеризацію центральної вени (внутрішньої яремної або підключичної).

З метою профілактики нудоти та блювання в якості премедикації застосовували дексаметазон в дозуванні 4 мг в / в.

Індукція анестезії полягала у в / в застосуванні фентанілу (у дозуванні 2 – 3 мкг / кг), тіопенталу натрію (3 – 5 мг / кг) або пропофолу (1 – 1,5 мг / кг).

Контроль за глибиною анестезії здійснювали за показниками BIS – моніторингу та клінічних ознак, таких як: відсутність контакту, рогівкового та війчастого рефлексів. Міорелаксацію під час інтубації трахеї забезпечували в / в введенням дитиліну у дозуванні 2 мг / кг, коли для підтримання міоплегії використовували недеполяризуючі міорелаксанти (атракуріум у дозуванні 0,2 – 0,4 мг / кг). В якості гіпнотика для підтримання анестезії застосовували пропофол (4 – 12 мг / кг / год) або севофлюран в концентрації 0,8 - 1,6 об'ємних відсотка для забезпечення МАК. Цільовим рівнем глибини анестезії було значення 60 на BIS – моніторі. З метою інтраопераційної аналгезії застосовували фентаніл в дозуванні 3 - 10 мкг / кг × год в / в.

У ¼ пацієнтів дослідження було проведено комбіновану загально-епідуральну анестезію (CEGA).

Катетеризацію епідурального простору здійснювали перед оперативним втручанням на нижньо-грудному рівні із серединного доступу. В асептичних умовах під місцевою анестезією, пройшовши шкіру, підшкірно - жирову клітковину, надостисту, міжостисту та жовту зв'язки, проводилась ідентифікація епідурального простору методом «втрати супротиву». Катетер розміром G 20 заводили краніально на 4 - 6 см через голку Tuohi G 18.

Індукція анестезії полягала у в / в застосуванні фентанілу (у дозуванні 2 – 3 мкг / кг), тіопенталу натрію (3 – 5 мг / кг) або пропофолу (1 – 1,5 мг / кг). Контроль за глибиною анестезії здійснювали за показниками BIS – моніторингу та клінічних ознак, таких як: відсутність контакту, рогівкового та війчастого рефлексів. Міорелаксацію під час інтубації трахеї забезпечували в / в введенням дитиліну у дозуванні 2 мг / кг, коли для підтримання міоплегії використовували недеполяризуючі міорелаксанти (атракуріум у дозуванні 0,2 – 0,4 мг / кг). В якості гіпнотика для підтримання анестезії застосовували пропофол (4 – 12 мг / кг / год) або севофлюран в концентрації 0,8 - 1,6 об'ємних відсотка для забезпечення МАК. Цільовим рівнем глибини анестезії було значення 60 на BIS – моніторі. З метою

інтраопераційної аналгезії застосовували 1 % розчин лідокаїну епідурально в 6 – 10 мл кожні 1 – 1,5 год та фентаніл в дозуванні 2 - 3 мкг / кг × год в / в.

У 10% пацієнтів, що увійшли в дослідження анестезіологічне забезпечення складалося з спінальної анестезії в поєднанні з в/в седацією пропофолом. У положенні пацієнта сидячи або лежачи в асептичних умовах під місцевою анестезією на рівні L₂ - L₃ проводили пункцію субарахноїдального простору. Пройшовши шкіру, підшкірно - жирову клітковину, надостисту, міжостисту, жовту зв'язки та тверду мозкову оболонку проводилась ідентифікація субарахноїдального простору. Для виконання пункції використовували голку розміром G 25 або G 22 та анестетик 0,5 % розчин бупівакаїну. Інтраопераційно з метою седації застосовували пропофол у дозуванні 4 мкг / кг / год під контролем BIS – моніторингу, глибину анестезії підтримували на рівні 80 за BIS монітором. Киснева терапія проводилася через назальні канюлі зі швидкістю O₂ 4 л / хв. При розвитку гіпотонії через настання симпатичного нервового блоку корекція АТ проводилася вазоактивними препаратами (фенілефрин) згідно стандарту застосування для досягнення цільового середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст. За 20 хв до закінчення оперативного втручання пацієнтам з метою превентивного знеболення застосовували Ацетамінофен в / в 1000 мг.

За проведеною інтраопераційною інфузійною терапією, для досягнення стану еуволемії, пацієнти другої та третьої груп достовірної різниці не мали.

Середній об'єм кристалоїдно-колоїдних розчинів серед пацієнтів групи 2 склав 1800 [1300; 2500] мл, у пацієнтів підгрупи ЕА третьої групи він дорівнював 2000 [1600; 3200] при $p = 0,18$. Інфузійна терапія геріатричних хворих підгрупи РА групи 3 була рівна 1900 [1200; 2600] мл при $p = 0,8$ відповідно, а серед підгрупи РА + Д середній об'єм інфузії відповідав значенню 2000 [1600; 2500] мл при $p = 0,5$. Пацієнти першої групи мали достовірно нижче значення середнього об'єму інфузії, що дорівнювала 1000 [800; 1300] мл при $p < 0,05$. Необхідність в проведенні гемотрансфузії серед

пацієнтів групи 2 виникла у 16 % випадків ($n = 7$), серед хворих групи 3 підгрупи РА та РА + Д у 10 % випадків ($n = 2$) при $p = 0,7$. За необхідності, в якості вазопресорної підтримки, використовували фенілефрин при болюсному введенні в початковому дозуванні 50 мкг в / в або при постійній інфузії з початковою швидкістю 0,1 – 0,15 мкг / кг / хв для досягнення середнього артеріального тиску ≥ 65 мм. рт. ст.

Післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками не застосовувалося пацієнтам групи порівняння, у 47 % випадків його потребували пацієнти групи контролю та у 8 % випадків – пацієнти групи дослідження.

Пацієнтам групи порівняння для післяопераційного знеболення використовували неспероїдні протизапальні препарати в стандартному дозуванні (80 %) або епідуральну аналгезію при застосуванні СЕГА (20 % випадків), використовуючи 0,25 % розчин бупівакаїну об'ємом до 10,0 мл (кожні 4 - 6 годин) в поєднанні з системним застосуванням ацетамінофену.

Для післяопераційного знеболення пацієнтів контрольної групи застосовували також НПЗП та ацетамінофен в рекомендованій середній дозі. За потреби призначали бупренорфін в разовій дозі 0,3 мг в / м (47 % випадків), але не частіше, ніж 4 рази на добу. Подовжена епідуральна аналгезія використовувалося у 15 % пацієнтів (0,25 % розчин бупівакаїну об'ємом до 10,0 мл кожні 4 - 6 годин).

До післяопераційного знеболення пацієнтів групи дослідження застосовували мультимодальний підхід. Пацієнтам підгрупи ЕА застосовували подовжену епідуральну аналгезію в поєднанні з системним застосуванням ацетамінофену. В якості анестетика використовували 0,25 % розчин бупівакаїну в об'ємі до 10 мл кожні 4 – 6 годин під контролем показників системної гемодинаміки

Пацієнтам підгрупи РА групи дослідження періопераційно застосовували одну з технік регіонарної аналгезії, а саме блокаду піхв прямих м'язів живота або блокаду поперечного простру живота.

Блокаду передньої черевної стінки виконували, застосовуючи для візуалізації лінійний датчик ультразвукового сканеру «ESAOTE MyLabTouch», за можливості, до початку операції. В післяопераційному періоді залежно від величини та локалізації хірургічного розтину проводили або блокаду поперечного простору живота (TAP - блок) або блокаду піхви прямих м'язів живота (RShB).

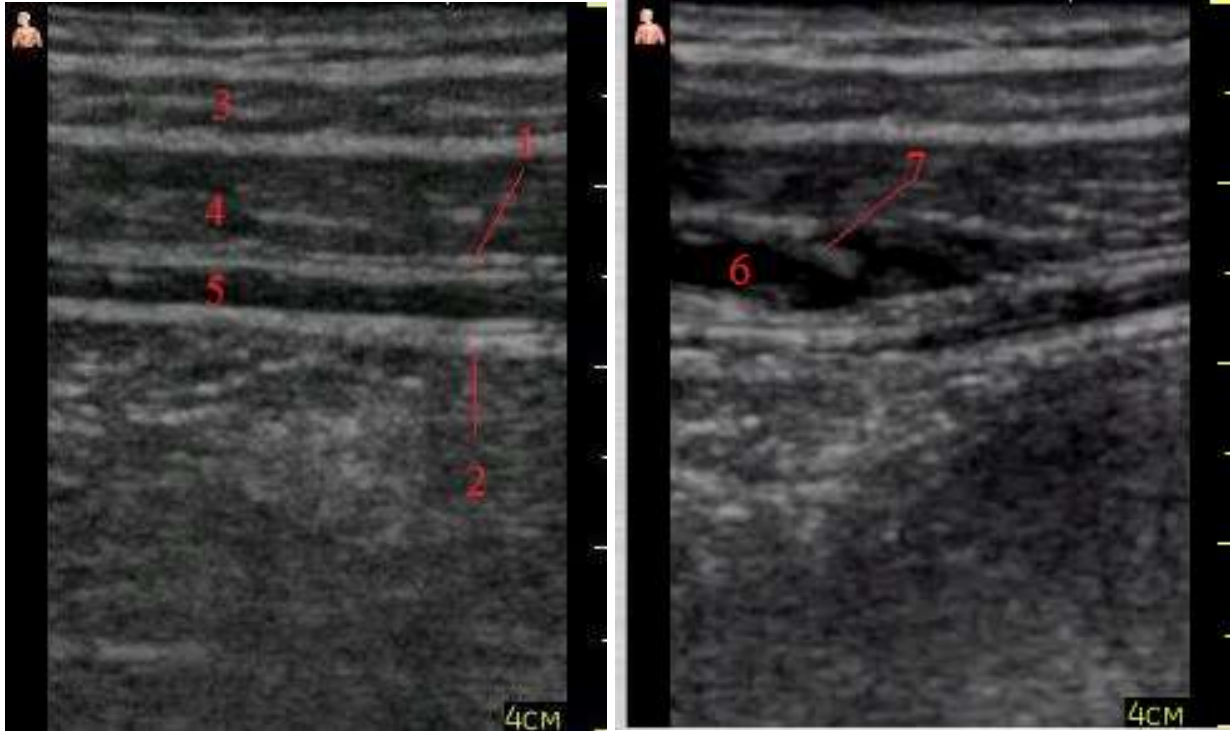
Техніка виконання TAP блоку полягала в ін'єкції розчину місцевого анестетика в простір між внутрішнім косим і поперечним м'язами живота. В поперечному просторі живота розташовані аферентні спинномозкові нерви (T₇ - L₁), які забезпечують чутливу іннервацію передньо-бокової черевної стінки.

Ультразвукова візуалізація здійснювалася наступним чином:

- Ультразвуковий датчик встановлювали безпосередньо під мечоподібним відростком та на екрані сканеру візуалізували білу лінію та прямі м'язи живота.
- Після змінювали положення датчика паралельно реберній дузі латерально в напрямку середньої пахвової лінії. В даному положенні візуалізували три м'язи: поперечний, зовнішній і внутрішній косі м'язи живота. Поперечний простір знаходиться між внутрішнім косим та поперечним м'язами живота.

В асептичних умовах в положенні датчика – in - plane, голку, розміром G22 просували через зовнішній та внутрішній косі м'язи живота до візуалізації поперечного простору. Після проведення аспіраційної проби проводилася ін'єкція місцевого анестетика (0,25 % розчин бупівакаїну з дексаметазоном 4 мг) спочатку в об'ємі 1 мл для підтвердження правильного положення кінчика голки, потім останні 19 мл. Внаслідок цього в TAP - просторі утворюється гіпоехогенне еліпсоїдне утворення, що за формою нагадує двовипуклу лінзу. В залежності від необхідної зони аналгезії TAP - блок виконували або з підреберного або з латерального доступів.

Загальний об'єм анестетика при виконанні 2 – х стороннього ТАР – блоку складав 40 мл 0,25 % розчину бупівакаїну (з дотриманням рекомендацій щодо максимального дозування 2 мг / кг за бупівакаїном). В якості ад'юванту було використано дексаметазон, загальна кількість 8 мг. Блокада поперечного простору живота представлена на рис.2.1.



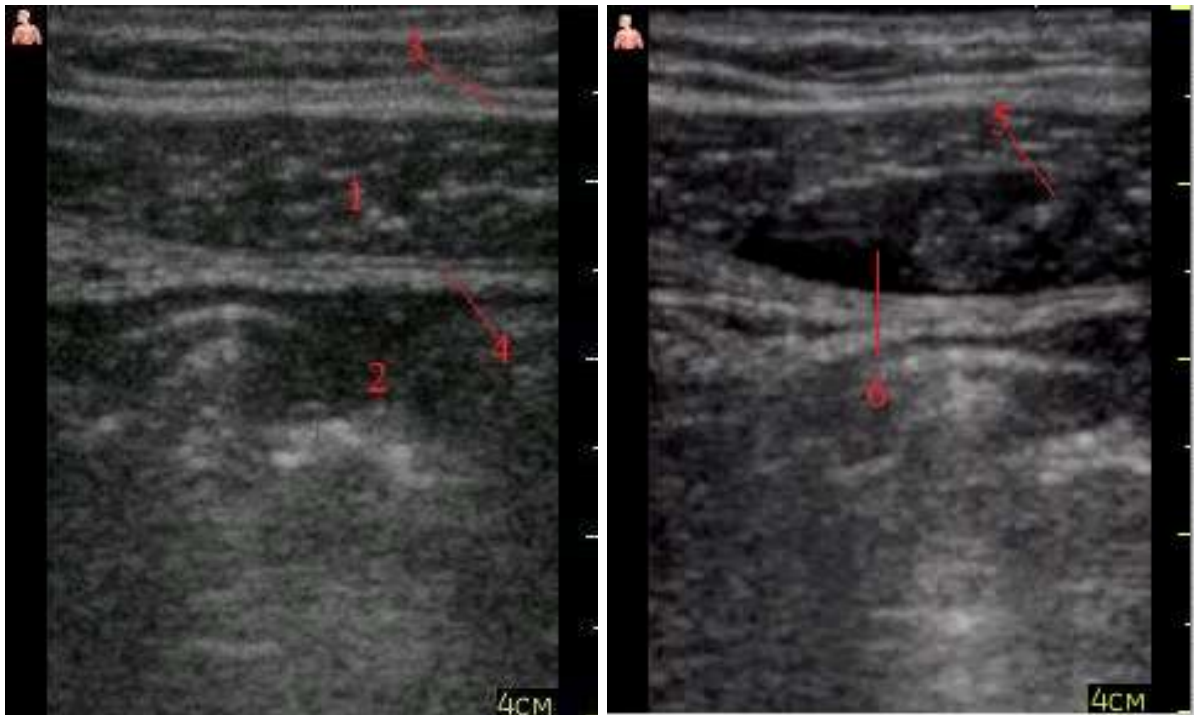
Примітка. 1 – поперечний простір живота, 2 – очеревина, 3 – зовнішній косий м'яз живота, 4 – внутрішній косий м'яз живота, 5 – поперечний м'яз живота, 6 – розповсюдження анестетика, 7- голка G 22.

Рисунок 2.1 - Блокада поперечного простору живота (ТАР – блок).

Для виконання блокади піхви прямих м'язів живота застосовували техніку «4 квадрантів», коли білатеральні подвійні одноразові ін'єкції анестетика виконували на межі $\frac{1}{4}$ та $\frac{3}{4}$ відстані до верхнього та нижнього кінців рани. Після поперечного розташування датчика на передній стінці живота у зазначених областях його зміщували латерально до отримання візуалізації прямого м'язу живота та латеральної частини його піхви. За допомогою техніки in – plane кінчик голки G22 вводили у простір між гіпоехогенним прямим м'язом та його гіперехогенною задньою піхвою.

Після негативної аспіраційної проби для підтвердження правильного положення кінчика голки вводили 1 мл суміші 0,25 % бупівакаїну з дексаметазоном.

Подальша ін'єкція анестетику об'ємом 9 мл розподіляється між перимізієм і заднім листком піхви прямого м'язу живота. Виконання блокади піхв прямого м'язу живота представлено на рис.2.2.



Примітка. 1 - прямий м'яз живота, 2 – черевна порожнина, 3 - передній листок піхви прямого м'язу живота, 4 - задній листок піхви прямого м'язу живота, 5 - голка G 22, 6 – розповсюдження анестетика

Рисунок 2.2 - Блокада піхви прямого м'язу живота.

Загальний об'єм анестетика при виконанні блокади складав 40 мл 0,25 % розчину бупівакаїну (з дотриманням рекомендацій щодо максимального дозування 2 мг / кг за бупівакаїном). В якості ад'юванту було використано дексаметазон, загальна кількість 8 мг.

Блокади передньої черевної стінки мають ряд переваг, таких як відсутність гемодинамічного впливу, незалежність від використання коагулянтів та коагулопатій, достатній рівень аналгезії при відносно

простому виконанні (важлива ультразвукова візуалізація анатомічних структур).

Покази до виконання блокади піхв прямих м'язів живота (Rectus sheath Block):

- Верхньо-серединна та середньо-серединна лапаротомія

Покази до виконання блокади поперечного простору живота (Transversus abdominis plane block):

- Нижньо-серединна лапаротомія
- Килорозтин (пахова кила)

Абсолютними протипоказами до виконання TAP - блоку та блокади піхв прямих м'язів живота були наступні: відмова пацієнта, алергія на місцевий анестетик, локальна запалення в місці ін'єкції.

Усім пацієнтам системно застосовували ацетамінофен в / в кожні 8 годин. При необхідності рятівного знеболення користувалися НПЗП в стандартному дозуванні.

Регіонарне знеболення повторювали через 12 - 16 годин в залежності від вираженості больового синдрому.

Оцінка болю та вирішення питання щодо додаткової (рятівної) аналгезії базувалося на загальних принципах післяопераційного знеболення згідно рекомендацій PROSPECT [151]. Коли оцінка за ВАШ > 4 при аналгезії НПЗП проводилося додаткове знеболення наркотичними анальгетиками.

Пацієнтам підгрупи PA + Д проводилася одна з блокад передньої черевної стінки за вищеописаною методикою в поєднанні з дексметомедіном. Дексметомедін використовували для досягнення рівня седатії 0, -1 бал за шкалою RASS у дозуванні 0,1 мкг / кг / год протягом 24 годин після операції.

Немедикаментозна профілактика післяопераційного делірію пацієнтам групи дослідження здійснювалася згідно рекомендацій Європейської спілки анестезіологів та полягала в униканні бензодіазепінів та антихолінергічних

препаратів в премедикацію, мінімізації періоду рідинного голодування перед оперативним втручанням та підтриманні добового ритму «день - ніч».

В інтра - та післяопераційному періодах проводили адекватний контроль за болем, орієнтували пацієнтів в часі та забезпечували залучення родини до лікувального процесу, повертали окуляри та слухові апарати, якщо їх використовував пацієнт в повсякденному житті раніше.

А також забезпечували зменшення шуму та світлових подразників у ВІТ задля нормалізації сну. За можливості уникали постановки постійних катетерів та дренажів, проводили раннє харчування та мобілізацію пацієнтів.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Загально - клінічні та лабораторні методи дослідження

В передопераційному періоді пацієнтам проводилось антропометричне дослідження, де визначали зріст (см), масу тіла (кг). На основі цих даних розраховували індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою:

$$ІМТ = М / (З)^2, \quad (2.1)$$

де М – маса тіла (кг); З – зріст (м).

В передопераційному періоді проводили анестезіологічний огляд, що включав в себе збір анамнезу, скарг та об'єктивний статус пацієнта. Задля об'єктивної оцінки використовували пальпацію, аускультацию легень та черевної порожнини.

Лабораторні методи обстеження, результати яких використовувались у науковій роботі, включали проведення загального аналізу крові (задля визначення рівня гемоглобіну та лейкоцитів) та біохімічного аналізу крові(задля визначення рівня загального білку, натрію, калію, креатиніну та гематокриту). Дослідження загального аналізу крові проводили усім пацієнтам групи порівняння, групи контролю та групи дослідження в передопераційному періоді та протягом п'яти діб після операції на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької

міської ради у клініко-діагностичній лабораторії за допомогою гематологічного аналізатора Mythic 18, «Orphee S. A.» (Швейцарія).

Біохімічне дослідження крові проводили усім пацієнтам перед операцією та в післяопераційному періоді на першу, третю та п'яту післяопераційну добу або щоденно впродовж всього періоду дослідження при необхідності у біохімічній лабораторії за допомогою аналізатора FLEXOR E, «VITALAB» (Нідерланди).

Визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) проводилося за модифікованою формулою ЛІІ Островським В.К. [152]:

$$\text{ЛІІ} = (\text{Мі} + \text{Пл} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}) / (\text{Л} + \text{Мо} + \text{Е} + \text{Б}), \quad (2.2)$$

де у відсотках представлені : Мі - мієлоцити, Ю - (юні) метамієлоцити, П – палочкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Пл – плазматичні клітини, Мо – моноцити, Л – лімфоцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли.

2.2.2 Оцінка за шкалами

Усім пацієнтам визначали рівень зношеності, ризик виникнення ПОД, когнітивних порушень, рівень седації та ажитації, проводили скринінг делірію.

Рівень зношеності пацієнтів визначали за шкалою Frailty [153]. До критеріїв фізіологічного виснаження входять наступні показники: коморбідність, когнітивна дисфункція, рівень альбуміну або загального білку < 60 г / л [154], гематокрит, необхідність в допомозі при виконанні звичних побутових дій (користування телефоном, здатність самотійно придбати товар в магазині, приготування обіду), падіння протягом останніх шести місяців. Кожна з характеристик оцінювалася в один бал. Шкала оцінки рівня зношеності представлена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Шкала оцінки рівня зношеності (Frailty)

<i>Зношеність (Frailty)</i>	<i>Бали</i>
Коморбідність ≥ 3	1
Mini - Cog ≤ 3	1
Альбумін ≤ 33 г / л	1
Ht ≤ 35 %	1
Хоча б 1 фактор із ADL залежності	1
Хоча б 1 падіння за останні 6 місяців	1

Примітка. ADL залежність : труднощі в використанні телефону, прийомі ліків, покупці продуктів , приготуванні їжі, використанні грошей.

Максимальна кількість балів 6, загальна оцінка за шкалою 4 бали та більше свідчила про зношеність організму.

Для визначення ризику виникнення делірію була використана шкала Delphi (Delirium prediction Based on Hospital information) [155]. У власному дослідженні, беручи за увагу результати кореляційного аналізу та особливості клініки, замінили один з потенційних факторів ризику, а саме рівень С - реактивного білку на рівень лейкоцитів [156].

Існує прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів та делірієм ($r = 0,52$ при $p < 0,05$), детальне описання див. в розділі 4. За допомогою ROC – аналізу визначили валідність шкали, де точка дискримінації склала > 7 балів ($Se = 81,25$ %, $Sp = 78,57$ %, $AUC = 0,8$ при $p < 0,001$). Шкала оцінки ризику делірію представлена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 - Шкала оцінки ризику розвитку делірію Delphi

Предиктори	Оцінка
1	2
<u>Вік</u> 60 – 69 / 70 – 79 / ≥ 80	0 / 1 / 2
<u>Фізична активність</u> Самостійний / потрібна допомога	0 / 2
<u>Тяжкий алкоголізм</u> Ні / так	0 / 1

Продовження таблиці 2.4

<u>Порушення слуху</u> Ні / так	0 / 1
<u>Делірій в анамнезі</u> Ні / так	0 / 2
<u>Невідкладна операція</u> Ні / так	0 / 1
<u>Відкрита операція</u> Ні / так	0 / 2
<u>Відділення інтенсивної терапії</u> Ні / так	0 / 3
<u>Рівень С - реактивного білку</u> < 10 / > 10 або <u>рівень лейкоцитів</u> < 4,0 / > 9,0 * 10 ⁹ / л	0 / 1

До групи низького ризику відносились пацієнти із загальною сумою від 0 – 6 балів, до групи високого ризику – пацієнти з оцінкою від 7 - 15 балів.

З метою визначення когнітивних порушень використовували шкалу Mini - Cog [157], що базується на відтворенні слів (короткочасна пам'ять) та малюванні годинника (мислення та просторова координація).

Шкала Mini-Cog представлена в таблиці 2.5, варіанти слів для перевірки короткочасної пам'яті представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.5 - Скринінговий тест Mini - Cog

Етапи	Завдання	Інтерпретація результатів
1	2	3
Крок 1 «Три слова реєстрації»	«Будь-ласка, слухайте уважно. Я зараз скажу три слова, котрі потрібно повторити та намагайтеся їх запам'ятати (перелік можливих варіантів див. табл. 2.6) Будь-ласка, повторіть їх тепер».	Якщо пацієнт не в змозі повторити слова з трьох спроб, переходимо до кроку 2.

Продовження таблиці 2.5

1	2	3
Крок 2 «Малювання годинника»	«Зараз прошу Вас намалювати годинник. Спочатку розставте цифри всередині кола, потім намалюйте стрілки так, щоб вони показували 11:10. Необхідно використовувати заздалегідь роздруковане коло.	Якщо годинник не намальований протягом 3 хв. переходимо до кроку 3. Оцінка 0 балів – годинник не намальовано. Оцінка 2 бали – годинник намальовано правильно.
Крок 3 «Три слова відкликання»	«Відтворіть будь-ласка, три слова, котрі я просив Вас запам'ятати».	Оцінка за запам'ятовування слів від 0 до 3 балів, по 1 балу за кожне слово.

Таблиця 2.6 - Варіанти слів для виконання тесту Mini - Cog

Версія 1	Версія 2	Версія 3	Версія 4	Версія 5	Версія 6
Банан	Лідер	Село	Річка	Капітан	Дочка
Сонце	Сезон	Кухня	Нація	Садок	Небо
Стілець	таблиця	Дитина	Палець	Картина	Гора

Результат оцінки за шкалою Mini-Cog 5 балів свідчить про відсутність когнітивних порушень, коли оцінка 4 бали визначає помірну когнітивну дисфункцію, а оцінка ≤ 3 бали свідчить про тяжкі порушення когнітивної сфери.

Оцінка рівня седації та ажитації проводилася за шкалою Річмонда (RASS) [158], яка складалася з 10 рівнів (від -5 до +4). Детальна характеристика кожного рівня шкали представлена в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 - Шкала седації та ажитації Річмонда (RASS)

Оцінка		Характеристика стану
+4	Вкрай агресивний	Пацієнт проявляє явну агресію, небезпечний для медичного персоналу
+3	Вкрай збуджений	Намагається видалити дренажі та катетери, агресивний по відношенню до мед персоналу, лікування, самокритика відсутня
+2	Збуджений	Здійснює часті хаотичні рухи або чинить супротив вентилятору (апарату ШВЛ)
+1	Неспокійний	Проявляє тривогу, неспокій, агресії немає.
0	Адекватний, спокійний	
-1	Сонливий	Втрачає увагу, але при вербальному контакті не закриває очі довше, ніж 10 сек
-2	Легка седація	Прокидається на короткий проміжок часу, контактує очима на голос, але закриває очі швидше, ніж через 10 сек
-3	Помірна седація	Виконує при вербальній стимуляції прості рухові команди, але немає зорового контакту.
-4	Глибока седація	Відсутня реакція на голос, присутня рухова відповідь на фізичну стимуляцію.
-5	Відсутність реакції на подразник	Відсутня реакція на голос и фізичну стимуляцію

Оцінку рівня седації використовували рутинно під час скринінгу делірію та для контролю застосування дексмедетомідину (цільовий рівень седації 0, -1 за RASS).

Скринінг післяопераційного делірію проводили за шкалою Confusion Assessment Method (CAM-ICU) [159], що визначала чотири показники, такі як гостроту та хвилеподібність змін психічного статусу, порушення уваги, рівень свідомості та оцінку мислення. Шкала оцінки ПОД представлена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8 - Шкала скринінгу делірію CAM – ICU

1 етап	<p>Зміни психічного статусу:</p> <p>Чи є зміни психічного статусу відносно вихідного рівня?</p> <p style="text-align: center;"><i>або</i></p> <p>Чи були хвилеподібні зміни психічного статусу за останні 24 години?</p>	<p>Якщо на 2 запитання відповідь «ні»→ <i>Делірію немає</i></p> <p>Якщо на 1 з питань відповідь «так»→ 2 етап</p>
2 етап	<p>Порушення уваги:</p> <p>«Притискайте мою руку кожного разу, коли скажу літеру А»</p> <p>Прочитайте наступну послідовність літер «ЛАМПААЛАДІНА»</p> <p>Помилка: не притискає на літеру А та / або тисне на інші літери</p>	<p>Якщо 0 - 2 помилки →<i>Делірію немає</i></p> <p>Якщо ≥ 2 помилки →3 етап</p>
3 етап	<p>Зміни рівня свідомості:</p> <p>Оцінити рівень свідомості на даний момент за шкалою RASS</p>	<p>Якщо RASS відміна від 0 →<i>Делірій є</i></p> <p>Якщо RASS= 0 →4 етап</p>
4 етап	<p>Дезорганізація мислення:</p> <p>1. Чи буде камінь триматися на воді?</p> <p>2. Чи живе риба в морі?</p> <p>3. Що тяжче 1 кг або 2 кг?</p> <p>4. Чи можна молотком забити цвяхи?</p> <p>Або виконання команд: «повторіть за мною» (покажіть 2 пальці); повторіть те ж іншою рукою (не демонструйте) / або додайте ще один палець» (якщо інша рука не рухома)</p>	<p>Якщо ≥ 2 помилки→<i>Делірій є</i></p> <p>Якщо 0 - 1 помилка →<i>делірію немає</i></p>
	Заключення: ДЕЛІРІЙ / делірію немає	

Визначення величин вищезазначених показників проводились на шести етапах дослідження: перед оперативним втручанням (вихідний статус) та протягом перших п'яти діб після операції о дев'ятій годині ранку для створення ідентичних умов оцінки та дотримання добових біоритмів.

Для оцінки інтенсивності післяопераційного болю пацієнтам пропонувалося оцінити свої больові відчуття за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Візуально - аналогова шкала представлена на рис. 2.3.



Рисунок 2.3 - Візуально-аналогова шкала болю (ВАШ).

ВАШ – відрізок лінійки довжиною 10 см з бігунком, лівий кінець відповідав відсутності болю, а правий – найбільш вираженому болю. Пацієнта просили позначити точку, що відповідає інтенсивності його болю. На зворотному боці цієї лінійки нанесенні значення довжини в міліметрах. Пацієнт бачив лише сторону лінійки без позначень довжини, вказував на ньому точку відчуття болю, а дослідник фіксував при цьому значення довжини в мм, що відповідає проекції точки, вибраної пацієнтом. Про наявність слабого болю свідчила оцінка за ВАШ від 0 до 39 мм, помірною – від 40 до 69 мм, сильного – 70 мм та більше. Оцінка інтенсивності больового синдрому проводилася одразу після екстубації та в динаміці кожні чотири години задля нівелювання важливого провокуючого фактору ПОД - болю.

Якщо контакт з пацієнтом неможливий, то оцінку рівня болю проводили використовуючи поведінкові та фізіологічні показники за шкалою СРОТ (Critical Pain Observational tool) [81], що представлена в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9 - Critical Pain Observational Tool (CPOT)

Критерій	Характеристика	Оцінка
1	2	3
Вираз обличчя	М'язова напруга відсутня - нейтральний, розслаблений	0
	Прижмурений, брови опущені, очі можуть бути відкриті або закриті у відповідь на біль - напружений	1
	Все перераховане вище, повіки міцно закриті. Інтубаційна трубка може бути прикушена або відкритий рот - гримаса	2
Рухи тіла	Рухи відсутні (не обов'язково свідчить про відсутність болю)	0
	Рухи повільні, вказують на місце болю - захист	1
	Намагається видалити дренажі, венозні катетери, рухи кінцівками неорганізовані, команди не виконують, агресивні до персоналу, намагаються піднятися з ліжка - стурбований	2
М'язова напруга, Оцінка пасивного згинання та розгинання верхніх кінцівок	Пасивним рухам немає опору - розслаблений	0
	Чинить опір пасивним рухам – напружений, ригідний	1
	Чинить сильний опір пасивним рухам, неможливо їх завершити – дуже напружений, ригідний	2
Синхронізація з апаратом ШВЛ	Повна синхронізація, тривоги не активуються	0
	Тривоги активуються, кашель	1
	Асинхронна ШВЛ, боротьба з вентилятором	2
АБО Вокалізація (пацієнти не на ШВЛ)		
	Розмовляє нормальним тоном, спокійно	0
	Всхлипує, стогне	1
	Кричить, плаче	2
Разом		0 - 8

Оцінка базувалася на чотирьох компонентах, таких як вираз обличчя, рухи тіла, м'язова напруга та синхронізація з апаратом ШВЛ (у інтубованих

пацієнтів) або вокалізація для пацієнтів без протекції дихальних шляхів.

Оцінка за CPOT ≥ 3 балів свідчила про значний біль.

2.2.3 Інструментальні методи дослідження

Під час оперативного втручання стандартний моніторинг гемодинаміки полягав у неінвазивному вимірюванні артеріального тиску, ЧСС та ЕКГ діагностики, використовуючи монітор пацієнта ЮМ-300 (UTAS, Україна). Осцилометричним методом проводили визначення систолічного (САТ, мм рт. ст.), діастолічного (ДАТ, мм рт. ст.) та середнього артеріального тиску (Сер АТ, мм рт. ст.).

Моніторинг за глибиною анестезії здійснювався орієнтуючись на показники біспектрального індексу (BIS) за допомогою монітора пацієнта ЮМ-300 (UTAS, Україна). Цільовий рівень глибини анестезії складав 40 - 60.

2.2.4 Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету програм Statistica 13.0 («StatsoftInc», № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. У випадку відхилення нульової гіпотези про нормальність розподілу описову статистику подавали у вигляді Me ($Q1$; $Q3$), де Me – медіана, $Q1$ – перший квантиль (25 -й перцентиль), $Q3$ – третій квантиль (75 -й перцентиль). Достовірність відмінностей між двома незалежними вибірками досліджували використовуючи непараметричну статистику за методом Манна-Уїтні. При вивченні показників у динаміці захворювання достовірність відмінностей між двома залежними показниками вивчали за методом Вілкоксона. Використовуючи рангову кореляцію Спірмена, обчислювали кореляційні зв'язки між показниками. Силу кореляційного зв'язку визначали за шкалою Чеддока, де, значення 0,10 - 0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30 - 0,49 – помірний, 0,50 - 0,69 – значний, 0,70 - 0,89 – сильний, 0,90 - 0,99 – дуже сильний, 1,00 - зв'язок функціональний. Для

кількісної оцінки міри зв'язку факторів ризику розраховували відношення шансів (odds ratio, OR). Модель логістичної регресії використовували з метою аналізу взаємозв'язку між залежною якісною ознакою та підмножиною кількісних та якісних ознак. Для реалізації використання рівнянь логістичної регресії у клінічній практиці був застосований ROC-аналіз, на підставі якого визначалася точка відсікання, яка дозволяє прогнозувати відповідний варіант виходу із оптимальним співвідношенням параметрів специфічності (Sp) та чутливості (Se).

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ІНЦИДЕНТНОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ У ГЕРІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

3.1 Інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у планових пацієнтів

На першому етапі в дослідження були послідовно включені 30 пацієнтів (17 (56 %) жінок та 13 (44 %) чоловіків), з віковим діапазон від 60 до 88 років, II - III класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в плановому порядку з приводу жовчнокам'яної хвороби (n = 14), пахової або післяопераційної вентральної кили (n = 16).

Клінічна характеристика планових пацієнтів представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Клінічна характеристика планових пацієнтів (група порівняння, група 1)

<i>Показник</i>	<i>Група порівняння (n=30)</i>
1	2
Вік, роки	70 [66,0; 77,5]
Зношеність, бали	3,0 [3,0; 4,0]
Вихідний рівень когнітивного статусу, бали	4,0 [3,0; 5,0]
Ризик виникнення делірію, бали	4,0 [3,0; 5,0]
Нь, г / л	135 ± 25
Тривалість оперативного втручання, хв	78 ± 27
Тривалість перебування на ШВЛ, хв	95 [72; 130]
Тривалість перебування в ВАІТ, год	3,2 ± 13

Продовження таблиці 3.1

1	2
Тривалість перебування в стаціонарі, доба	12,0 [9,0; 15,0]
Релапаротомія, n	0
Інцидентність ПОД, випадки	1
Госпітальна летальність, випадки	0

Вихідний рівень зношеності пацієнтів склав 3,0 [3,0; 4,0] бали, що свідчить про незначне зниження функціональних резервів. За нашими даними тривалість госпіталізації планових пацієнтів незначно залежить від рівня їх зношеності ($r_s = 0,252$ при $p < 0,05$), а перебування в стаціонарі в середньому дорівнювало 12,0 [9,0; 15,0] днів.

Пацієнти характеризувалися низьким ризиком розвитку делірію, середнє значення оцінки за шкалою Delphi становило 4,0 [3,0; 5,0] бали. В середньому передопераційний рівень гемоглобіну не виходив за межі референтних значень, проте у двох пацієнтів зафіксовано анемію на вихідному етапі. Була проведена гемотрансфузія перед операцією для досягнення цільових показників.

Час ШВЛ пацієнтів, котрим проводилась TIVA або SEGA в середньому на 25 хв перевищував тривалість операції. Після оперативних втручань 10% пацієнтів знаходились у ВІТ, інші були переведені в хірургічне відділення після 2 годинного моніторингу у палаті пробудження.

Знеболення після операції пацієнтам з TIVA або спінальною анестезією проводили за допомогою НПЗП в стандартному дозуванні в поєднанні з ацетамінофеном ($n = 25$). Післяопераційна аналгезія пацієнтів з SEGA ($n = 5$) полягала у подовженому епідуральному введенні розчину 0,25 % бупівакаїну з системним застосуванням ацетамінофену. В знеболенні наркотичними препаратами необхідності не виникало.

Рівень лейкоцитів пацієнтів відображено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Рівень лейкоцитів у планових пацієнтів

Показник / етапи		Група порівняння (n = 30)	p
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$):	перед операцією	6,9 [5,0; 9,0]	$p_{1,2}^{M-U} = 0,2$; $p_{1,3}^{M-U} = 0,5$
	1 п/о доба	8,0 [6,8; 8,6]	$p_{2,3}^{M-U} = 0,04$
	3 п/о доба	6,8 [5,8; 7,8]	$p_{3,4}^{M-U} = 0,04$
	5 п/о доба	6,0 [5,6; 6,8]	$p_{1,4}^{M-U} = 0,03$

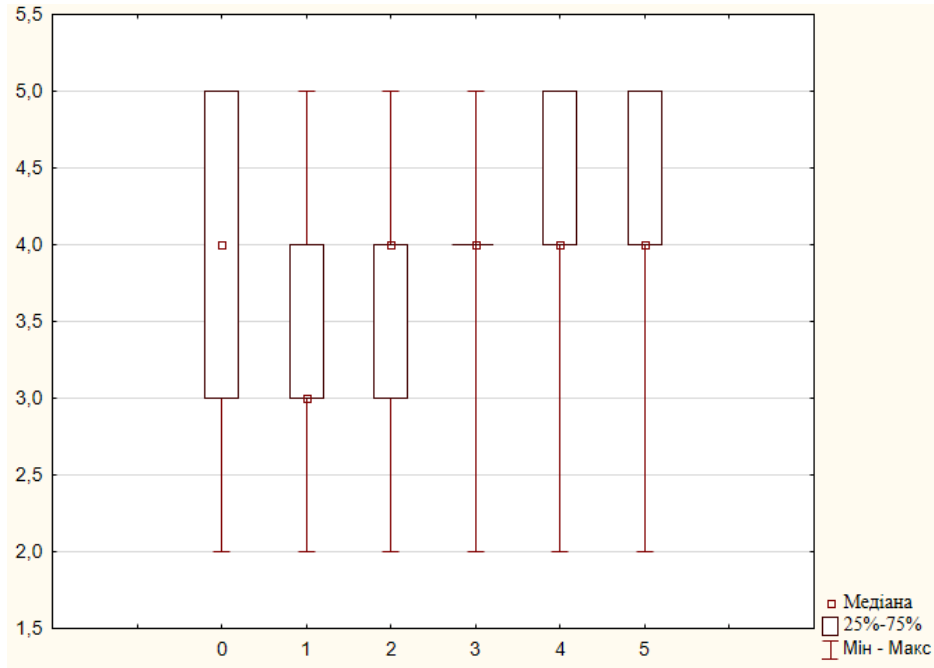
Примітка. $p_{1,2}$ – p-value між рівнем лейкоцитів перед операцією та на 1 п / о добу, $p_{1,3}$ - p - value між рівнем лейкоцитів перед операцією та на 3 п / о добу, $p_{1,4}$ - p - value між рівнем лейкоцитів перед операцією та на 5 п / о добу, $p_{2,3}$ - p - value між рівнем лейкоцитів на 1 п / о добу та 3 п / о добу, $p_{3,4}$ - p - value між рівнем лейкоцитів на 3 п / о добу та 5 п / о добу.

Середні значення показника на жодному з етапів оцінки не перевищували норму, проте на першу добу після втручання відмічається підвищення рівня лейкоцитів в середньому на $1,1 \times 10^9$ од./л ($p = 0,2$) відносно вихідного рівня. На третій післяопераційний день рівень лейкоцитів достовірно знизився відносно попереднього визначення ($p = 0,04$) та не відрізнявся від передопераційного значення. На п'яту добу після операції рівень лейкоцитів був достовірно нижче від вихідного ($p = 0,03$).

Визначення ЛП пацієнтам групи порівняння не проводилося, оскільки рівень лейкоцитів був в межах референтних значень.

Інцидентність ПОД серед планових пацієнтів похилого віку склала 3 % ($n = 1$). Гіпоактивний делірій розвинувся на другу післяопераційну добу у пацієнта з високим ризиком (7 балів за шкалою Delphi), що характеризувався зношеністю (оцінка за Frailty - 4 бали), мав в анамнезі хворобу Паркінсона, ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 – го типу. Тривалість делірію сягала трьох діб. Специфічної терапії пацієнт не отримував, продовжувалося лікування основного захворювання.

Зміни когнітивного статусу на етапах дослідження представлені на рис. 3.1.



Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана, 25 - 75 % квантилі та мінімальне й максимальне значення.

Рисунок 3.1 - Рівень когнітивного статусу за шкалою Mini - Cog в передопераційному періоді та перші п'ять днів після операції.

Вихідна оцінка когнітивного статусу в середньому дорівнювала 4,0 [3,0; 5,0] бали, що говорить про легкі та помірні когнітивні розлади. В першу добу після операції когнітивний статус погіршився до 3,0 [3,0; 4,0] балів ($p^w = 0,03$). На другу добу відмічалось покращення когнітивних здібностей відносно першої доби ($p^w = 0,02$) та повернення до вихідного рівня ($p^w = 0,17$). З третьої післяопераційної доби медіана оцінки когнітивного статусу дорівнювала 4,0 [4,0; 4,0] бали та не відрізнялась від передопераційного значення ($p^w = 0,4$). На четверту та п'яту добу оцінка когнітивної функції пацієнтів в середньому складала 4,0 [4,0; 5,0] бали, що краще вихідного рівня, проте різниця не достовірна ($p^w = 0,1$ та $p^w = 0,2$).

Таким чином, пацієнти похилого віку, котрим виконуються планові оперативні втручання на органах черевної порожнини мають низький ризик розвитку післяопераційного делірію. Інцидентність ПОД складає 3 %. Відновлення когнітивної функції відбувається вже на другу добу після операції.

3.2 Інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу серед ургентних пацієнтів

За результати дослідження інцидентність ПОД серед планових пацієнтів становила 3 %, тому вирішили дослідити пацієнтів похилого віку, котрим виконувались оперативні втручання в ургентному порядку (контрольна група, $n = 45$).

На другому етапі дослідження до групи контролю ввійшли 23 (51 %) жінок та 22 (49 %) чоловіків, віком від 62 років до 92 років, III - IV класу за ASA, яким виконувались оперативні втручання з приводу пухлини кишечника ($n = 11$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 10$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киля ($n = 14$), перфорації шлунку або кишечника ($n = 10$). Загальна характеристика пацієнтів контрольної групи представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Клінічна характеристика пацієнтів контрольної групи

Показник	Група контролю, група 2 ($n = 45$)	Група контролю 3 ПОД ($n = 16$)	Група контролю без ПОД ** ($n = 29$)	p
1	2	3	4	5
Вік, роки	77 [69,0; 80,0]	79,5[73,5;85,0]	75[67,0;78,0]	$p_{1,2} = 0,01$
Зношеність, бали	4.0 [3.0; 4.0]	4.0 [3.5; 4.0]	3.0 [2.0; 4.0]	$p_{1,2}^{M-U} = 0,04$

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Вихідний рівень когнітивного статусу, бали	3.0 [2.0; 4.0]	2,0 [1.5; 3.0]	4,0 [3.0; 4.0]	$p_{1,2}^{M-U} < 0,01$
Ризик виникнення делірію, бали	7.0[5.0;9.0]	9.0[8.5;10.5]	7.0[5.0;7.0]	$p_{1,2}^{M-U} < 0,01$
Нь, г/л	115±26	111±26	121±19	$p_{1,2}^{M-U} = 0,1$
Тривалість оперативного втручання, хв	107±49	106±51	107±48	$p_{1,2}^{M-U} = 0,9$
Тривалість перебування на ШВЛ, хв	367[160; 600]	464[195; 900]	260 [140; 420]	$p_{1,2}^{M-U} = 0,02$
Тривалість перебування в ВАІТ, год	24[12,0;72,0]	96,0[60,0;264,0]	24,0[0;24,0]	$p_{1,2}^{M-U} < 0,01$
Тривалість перебування в стаціонарі, доба	13.5[11.0;17.0]	14.5[12.5;19.5]	12.0 [10.5; 15.5]	$p_{1,2}^{M-U} = 0,17$
П / о знеболення опіюдами, n	21	12	9	$p < 0,05$
Релaparотомія, n	7	6	1	$p < 0,05$
Госпігальна летальність, випадки	4	4	0	$p < 0,05$

Примітка. ШВЛ – штучна вентиляція легень, ВАІТ - відділення анестезіології та інтенсивної терапії.* – пацієнти групи контролю, у котрих розвинувся ПОД, ** – пацієнти контрольної групи без ПОД.

Пацієнти з ПОД були старше за віком в середньому на 5 років (79,5 [73,5; 85] проти 75 [67; 78] при $p = 0,01$) та мали більший рівень зношеності, ніж пацієнти без делірію (4,0 [3,5; 4,0] проти 3,0 [2,0; 4,0] відповідно, при $p = 0,04$).

Пацієнти, у котрих розвинувся ПОД мали високий ризик його розвитку, оцінка за Delphi відрізнялися в середньому на 2 бали від пацієнтів без делірію (9,0 [8,5; 10,5] проти 7,0 [5,0; 7,0] відповідно, при $p < 0,01$), коли у останніх оцінка за Delphi сягала порогового значення. Різниця тривалості оперативного втручання у пацієнтів достовірно не значима. Помічено

збільшення часу перебування на ШВЛ майже в два рази у пацієнтів з ПОД (464 [195; 900] проти 260 [140; 420] хвилин при $p = 0,02$). Тривалість знаходження пацієнтів похилого віку з ПОД у відділеннях інтенсивної терапії в 3 рази більше, ніж пацієнтів без делірію (96 [60; 264] проти 24 [0; 24] відповідно при $p < 0,01$). Релапаротомії у зв'язку з хірургічними ускладненнями (кровотеча, неспроможність анастомозу) спостерігалися у 7 випадках, з них у шести пацієнтів з делірієм та у одного пацієнта без делірію. Госпітальна летальність серед пацієнтів контрольної групи становила 12,5 % та 100 % з них мали післяопераційний делірій.

Періоди інтраопераційної гіпотензії зустрічалися у шести пацієнтів (37,5 %), корекцію проводили згідно загальноприйнятих стандартів: інфузією вазоактивних препаратів та колоїдно-кристалоїдних розчинів, за потреби ($Hb < 90$ г / л) – використовували препарати крові. Інтраопераційна гіпотензія визначалася коли значення систолічного артеріального тиску досягало ≤ 90 мм рт.ст протягом 5 хвилин та більше. Періодів десатурації на інтраопераційному етапі у жодного пацієнта не зазначено. Інтраопераційна гіпоксемія визначалася як зниження насичення гемоглобіну киснем нижче 90 %.

У пацієнтів контрольної групи відмічається помірний лейкоцитоз на вихідному етапі. Динаміка рівня лейкоцитів на кожному з етапів представлена в таблиці 3.4.

Таблиця 3. 4 - Рівень лейкоцитів пацієнтів контрольної групи

Показник/етапи		Пацієнти з ПОД (n = 16)	Пацієнти без ПОД (n = 29)	p
Лейкоцити ($\times 10^9$ од/л)	перед операцією	13,3 [11,1; 16,9]	10,0 [7,3; 12,3]	$p_{1,2}^{M-U}=0,01;$
	1 п /о доба	11,6 [8,9; 16,2]	8,0 [5,0; 12,0]	$p_{1,2}^{M-U}=0,02$
	3 п /о доба	9,5 [7,1; 12,5]	7,0 [6,0; 9,9]	$p_{1,2}^{M-U}=0,2$
	5 п /о доба	7,9 [5,3; 8,9]	6,4 [5,6; 8,6]	$p_{1,2}^{M-U}=0,6$

Примітка. $p_{1,2} - p$ – value за рівнем лейкоцитів між пацієнтами контрольної групи у котрих розвинувся ПОД та пацієнтами у котрих не було делірію після операції.

Рівень лейкоцитів в передопераційному періоді був вище у пацієнтів з делірієм ($13,3 [11,1; 16,9] \times 10^9$ од / л проти $10 [7,3; 12,3] \times 10^9$ од / л при $p = 0,01$) в порівнянні із зазначеним показником серед геріатричних пацієнтів без делірію в середньому на $3,3 \times 10^9$ од / л. Показник повернувся до референтних значень у пацієнтів без делірію на другу п / о добу, а у пацієнтів з ПОД на п'яту добу після операції. Використовуючи кореляцію Спірмена, встановлено помірний зв'язок між рівнем лейкоцитозу та ПОД ($r_s = 0,45$ при $p < 0,05$).

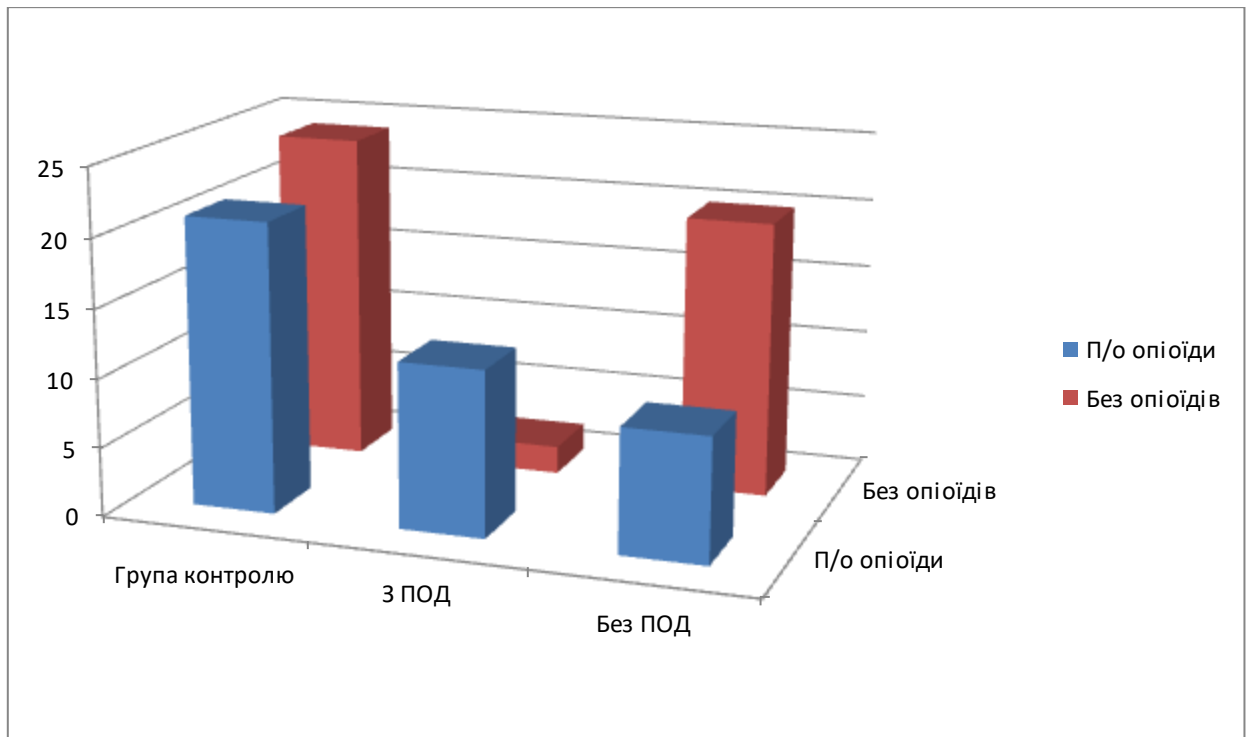
Рівень лейкоцитозу перед операцією у пацієнтів контрольної групи з ПОД був вище, ніж у планових пацієнтів, в середньому на $6,4 \times 10^9$ / л ($13,3 [11,1; 16,9] \times 10^9$ од / л проти $6,9 [5,0; 9,0] \times 10^9$ од / л при $p < 0,01$).

Значення лейкоцитозу на вихідному етапі також вище серед ургентних пацієнтів без делірію, ніж у пацієнтів при планових оперативних втручаннях, різниця в середньому склала $3,1 \times 10^9$ од. / л ($10 [7,3; 12,3] \times 10^9$ од. / л проти $6,9 [5,0; 9,0] \times 10^9$ од. / л при $p = 0,01$).

В післяопераційному періоді серед ургентних геріатричних пацієнтів знеболення наркотичними анальгетиками використовували у 47 % випадків, серед яких у пацієнтів з ПОД у 75 % ($n = 12$) та у 31 % пацієнтів без делірію ($n = 9$).

Застосування наркотичних анальгетиків з метою післяопераційної аналгезії (ВШ 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5) підвищує інцидентність ПОД у геріатричних пацієнтів в ургентній абдомінальній хуріргії в шість разів.

Розподілення за типом знеболення пацієнтів у групі представлено графічно на рис.3.2.



Примітка. По осі y – кількість пацієнтів, по осі x – пацієнти контрольної групи, з ПОД та без виникнення ПОД.

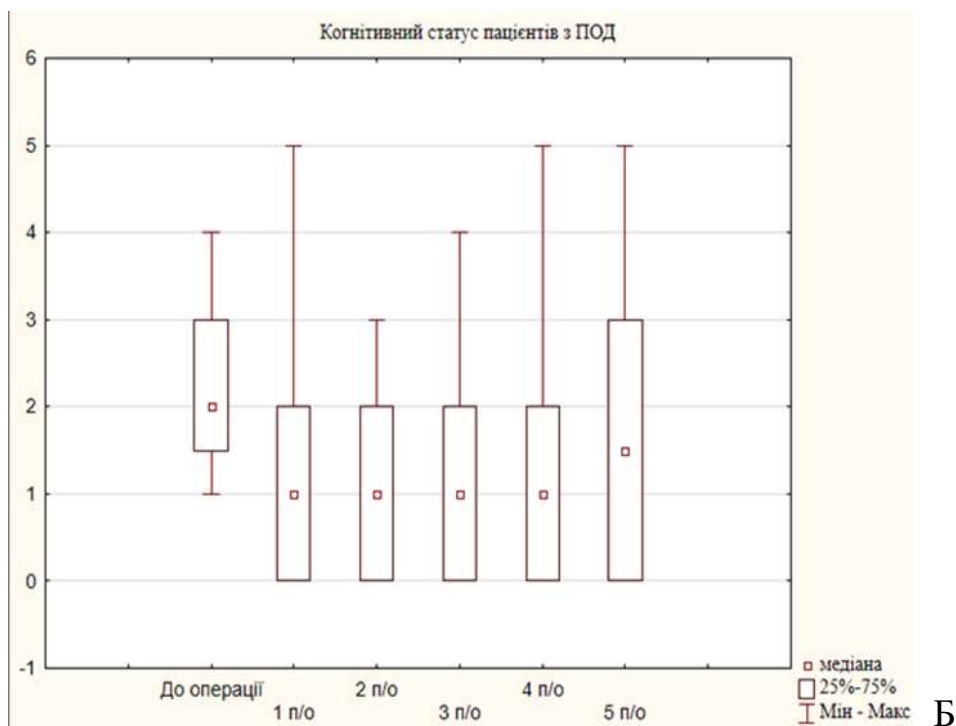
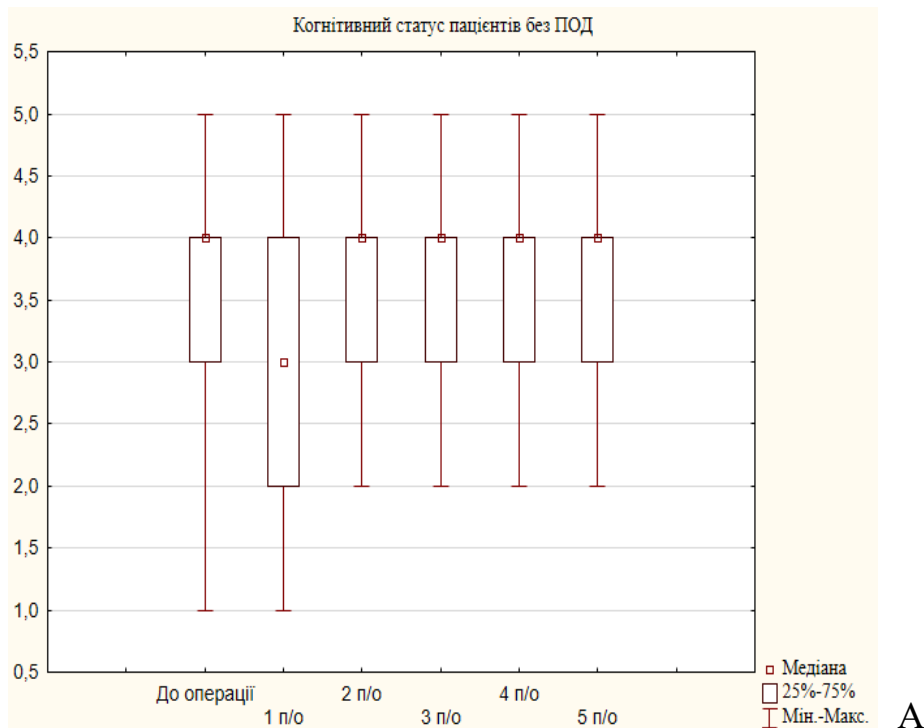
Рисунок 3.2 - Післяопераційне знеболення пацієнтів групи контролю.

Інцидентність делірію серед ургентних пацієнтів похилого віку склала 36 %, середня тривалість якого сягала 1,5 [1,0; 4,5] доби. В першу добу ПОД було діагностовано у 44 % пацієнтів, на другу добу – у 44% та на третю добу після операції ПОД діагностували у 12 % прооперованих.

У пацієнтів без делірію в передопераційному періоді виявлені помірні когнітивні порушення, на противагу пацієнтам з делірієм, котрі характеризувалися тяжкими порушення когнітивного статусу (4,0 [3,0; 4,0] бали проти 2,0 [1,5; 3,0] балів за шкалою Mini – Cog при $p = 0,01$).

Когнітивний статус пацієнтів групи порівняння на вихідному етапі не відрізнявся від пацієнтів без ПОД групи контролю (4,0 [3,0; 5,0] бали проти 4,0 [3,0; 4,0] балів відповідно, при $p = 0,24$).

Динаміка оцінки рівня когнітивних порушень пацієнтів контрольної групи представлена на рис. 3.3.

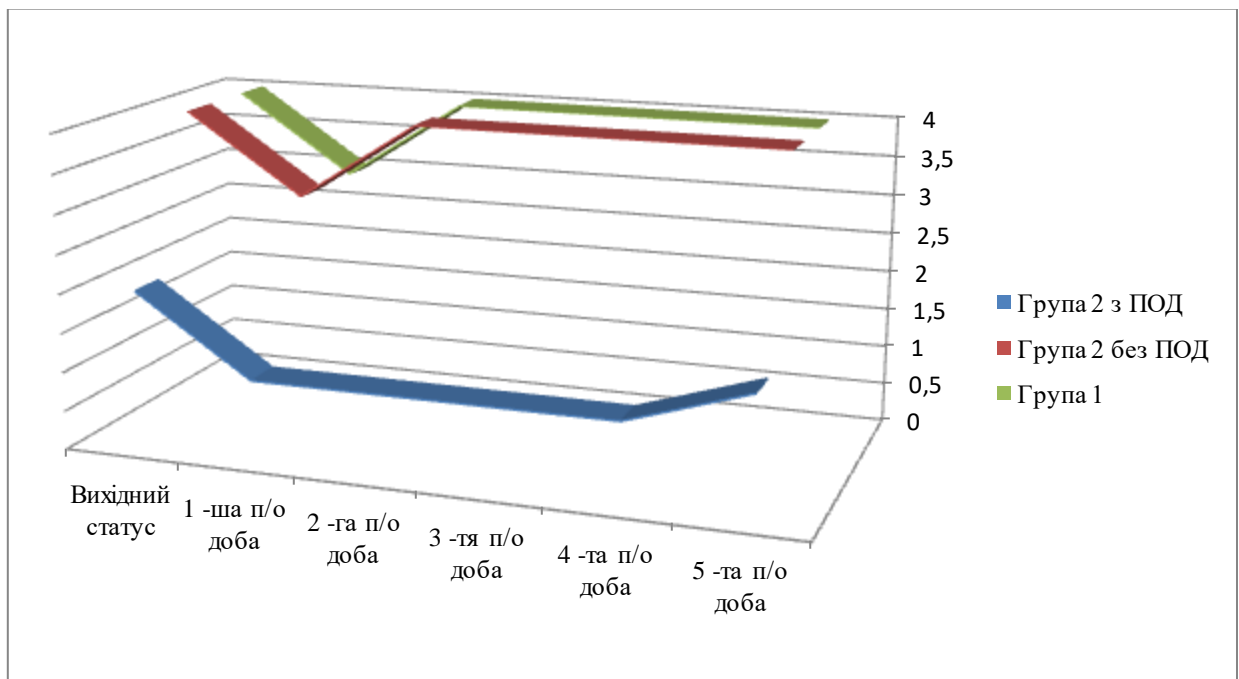


Примітка. По осі X - числова оцінка когнітивного статусу, по осі Y- день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана та 25-75 % кватилі.

Рисунок 3.3 - Когнітивний статус пацієнтів контрольної групи без делірію (А) та пацієнтів з ПОД (Б).

У пацієнтів без ПОД оцінка когнітивних здібностей на першу добу після оперативного втручання декілька знизилася (3,0 [2,0; 4,0] бали), проте різниця не достовірна ($p = 0,1$). Починаючи з другої доби статус повернувся до вихідного рівня (4,0 [3,0; 4,0] бали), а на п'яту добу когнітивний статус краще, ніж в передопераційному періоді ($p = 0,03$).

На першу добу після оперативного втручання когнітивний статус пацієнтів з делірієм знизився відносно первинної оцінки (1,0 [0; 2,0] бали проти 2,0 [1,5; 3,0] бали відповідно, при $p = 0,02$). Протягом чотирьох діб після операції відмічається стале його погіршення, а до вихідного рівня оцінка за шкалою Mini-Cog повернулася лише на п'яту добу після операції (1,5 [0; 3,0] бали, $p = 0,08$). Відновлення когнітивних порушень у планових та ургентних пацієнтів без делірію аналогічне та відбулося вже на другу добу після операції. Графічне зображення динаміки когнітивної функції групи порівняння та контролю представлено на рис.3.4.



Примітка. по осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилася оцінка. Вихідний статус - передопераційна оцінка та оцінка в перші 5 діб після операції. Дані представлені як медіана.

Рисунок 3.4 - Динамічні зміни когнітивної функції пацієнтів групи порівняння та групи контролю.

Вихідні порушення когнітивної сфери пацієнтів групи контролю з делірієм були тяжчі від порушень як планових пацієнтів (2,0 [1,5; 3,0] проти 4,0 [3,0; 5,0] бали при $p < 0,01$) так і ургентних пацієнтів без ПОД (2,0 [1,5; 3,0] проти 4,0 [3,0; 4,0] бали при $p = 0,01$). А післяопераційне відновлення когнітивного статусу повільніше.

Таким чином, делірій, як післяопераційне ускладнення, зустрічається у 36 % випадків серед ургентних пацієнтів похилого віку. Відновлення когнітивного статусу пацієнтів, що перенесли ПОД розпочинається лише з п'ятої доби після операції.

Резюме:

1. Пацієнти похилого віку після планових оперативних втручань на органах черевної порожнини мають низький ризик розвитку ПОД та його інцидентність становить 3 %.

2. Ризик делірію серед ургентних абдомінальних пацієнтів вище та інцидентність ПОД сягає 36 % ($p < 0,05$).

3. Післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками збільшує частоту ПОД в 6 разів (ВШ 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5).

4. Післяопераційний делірій збільшує час ШВЛ ($p = 0,02$), тривалість перебування у ВІТ ($p = 0,01$) та госпітальну летальність ($p < 0,05$).

5. Когнітивна функція пацієнтів похилого віку після планових оперативних втручань повертається до вихідного рівня вже на другу добу ($p < 0,05$). Відновлення когнітивних порушень пацієнтів, що перенесли ПОД відбувається лише на п'ятий день після втручання ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наступній праці [32].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ

Фактори ризику виникнення делірію поділяються на сприяючі (пов'язані з пацієнтом) та провокуючі. В залежності від періоду дії провокуючих чинників, вони поділяються на передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні. Під час комплексної оцінки ризику розвитку ПОД, необхідно враховувати їх взаємодію.

Найпоширенішими серед них вважаються наступні: вік, зношеність організму, когнітивний дефіцит, поліфармація, анемія, виражена запальна реакція, гіпо-гіпернатрійемія, гіпопротеїнемія, підвищення рівня креатиніну. Перелічені вище сприяючі чинники мають відношення до передопераційного періоду.

Що стосується інтраопераційних факторів ризику, то вагому роль відіграють такі як, застосування бензодіазепінів, абсолютна або відносна гіпотензія, гіпоксемія, завелика глибина наркозу.

До вагомих факторів післяопераційного періоду відноситься знеболення опіюідними анальгетиками, застосування бензодіазепінів, біль, перебування на ШВЛ, у ВІТ, метаболічні порушення та запальна реакція організму [19].

За результатами нашого дослідження ПОД виявлено у 36 % випадків (16 / 45) серед пацієнтів, що перенесли абдомінальні оперативні втручання в ургентному порядку (група контролю, група 2).

Задля виділення факторів ризику в розвитку післяопераційного делірію проведено кореляційний аналіз та для визначення порогового значення використано ROC аналіз.

За допомогою кореляції Спірмена визначили, що вік впливає на інцидентність делірію ($r_s = 0,35$ при $p < 0,05$, зв'язок середньої сили). На рис. 4.1 зображена ROC–крива за віком.

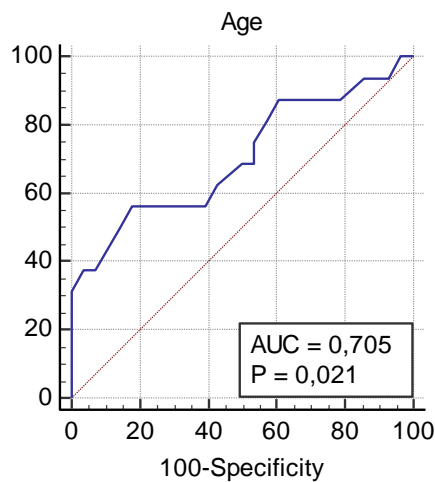


Рисунок 4.1 - ROC крива за віком.

При проведенні ROC - аналізу визначена точка дискримінації: вік > 78 років (Se = 56,2 %, Sp = 82,1 %, AUC = 0,705), $p = 0,02$.

Встановлено, що вихідні когнітивні порушення підвищують ймовірність виникнення делірії після операції (зв'язок середньої сили, $r_s = 0,47$ при $p < 0,05$).

Крива ROC за вихідним когнітивним статусом зображена на рис. 4.2.

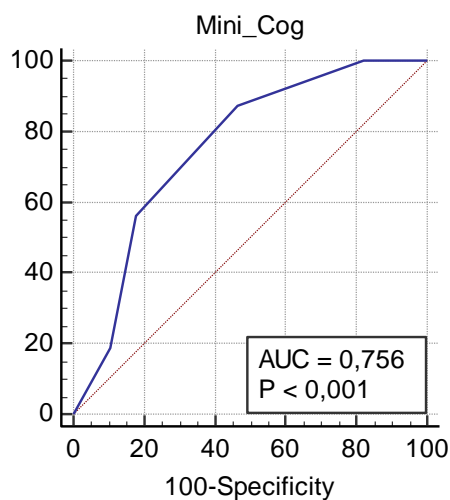


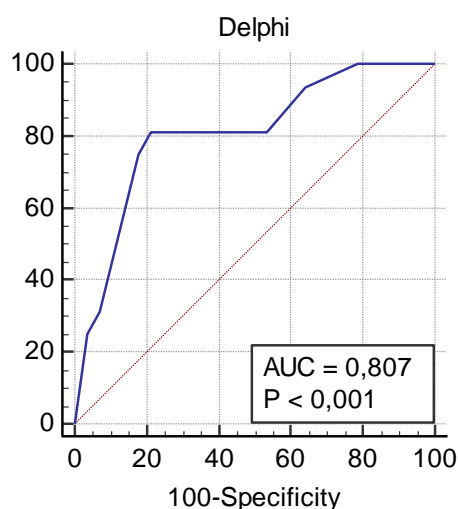
Рисунок 4.2 - ROC - крива за когнітивним статусом.

Оцінка за шкалою Mini-Cog ≤ 3 бали була пороговим рівнем розвитку ПОД з чутливістю 87,5 % та специфічністю 53,5 % при $p < 0,01$.

Min Young Kim та співавтори, досліджуючи інцидентність ПОД серед пацієнтів похилого віку, визначили потенційно можливі 34 фактори ризику. Серед них були сприятливі чинники, такі як вік, алкоголізм, низький індекс маси тіла ($< 18,6 \text{ кг / м}^2$), погіршення слуху, множинні супутні захворювання, делірій в анамнезі, бензодіазепінові препарати, опіюїдні анальгетики та багаторазові ліки. Провокуючими факторами виступали екстрена хірургія, відкрита хірургія, постійні катетери, післяопераційні опіюїдні анальгетики, перебування у відділення інтенсивної терапії, а також високі рівні C - реактивного білка, лейкоцитоз, анемія, гіпопротеїнемія.

Застосовуючи аналіз логістичної регресії з використанням значущих факторів ризику сформували модель прогнозування делірію. Валідність шкали перевірили за допомогою ROC-аналізу з визначенням точки дискримінації, що склала $> 6,5$ балів ($Se = 80,8 \%$, $Sp = 92,5 \%$, $AUC = 0,93$, $p < 0,05$). У власному дослідженні, беручи до уваги результати кореляційного аналізу між інцидентністю ПОД та лейкоцитозом, а також особливості клініки, замінили один з потенційних факторів ризику, а саме рівень C - реактивного білка на рівень лейкоцитів.

Крива ROC за шкалою Delphi зображена на рис. 4.3.



шкалою Delphi.

Рисунок 4.3 - ROC крива за

За допомогою ROC - аналізу визначили валідність модифікованої шкали Delphi, де точка дискримінації склала > 7 балів, де чутливість становила 81,25 %, а специфічність 78,57 %, $AUC = 0,8$ при $p < 0,01$.

Встановлено, що зношеність організму підвищує виникнення післяопераційного делірію ($r_s = 0,33$ при $p < 0,05$) у геріатричних пацієнтів після ургентних оперативних втручань на органах черевної порожнини.

ROC-крива за рівнем зношеності представлена на рис. 4.4.

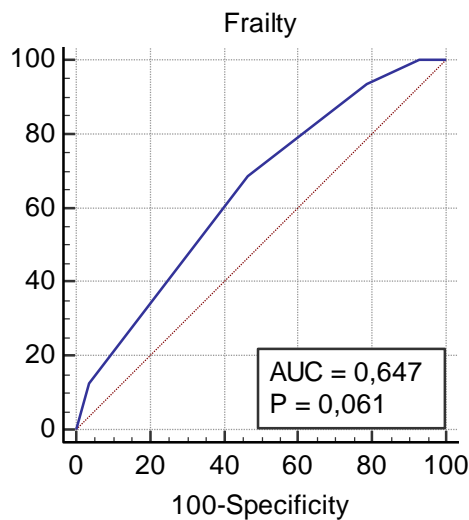


Рисунок 4.4 - ROC крива за рівнем зношеності.

Визначено точку відсіку рівня зношеності для розвитку ПОД, яка становила 3 бали ($Se = 68,7\%$, $Sp = 53,5\%$, $AUC = 0,647$ при $p = 0,06$). Тобто пацієнти, що характеризуються зношеністю організму (оцінка за $Frailty \geq 4$ бали), мають вірогідність розвитку післяопераційного делірію при виконанні ургентних оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Кореляційний аналіз не показав залежності інцидентності ПОД від рівня гемоглобіну ($r_s = 0,03$ при $p > 0,05$), що, скоріш за все, пов'язано з основною патологією досліджуваних пацієнтів: перфорація порожнистого органу, ГКН, ЖКХ та защемлені пахова або п / о вентральна кила.

Крива ROC за гемоглобіном зображена на рис. 4.5.

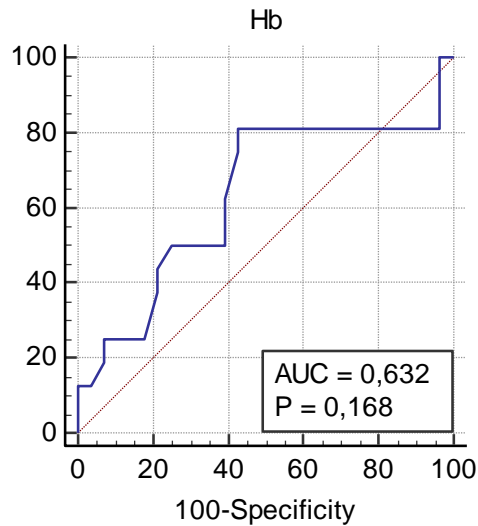


Рисунок 4.5 - ROC крива за рівнем гемоглобіну.

Провівши аналіз ROC кривої, виявили, що рівень гемоглобіну 122 є пороговим рівнем для розвитку ПОД з чутливістю 81,25 % та специфічністю 57,14 %, де $AUC = 0,63$ при $p = 0,16$.

Виявили наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем лейкоцитів та делірієм ($r_s = 0,52$ при $p < 0,05$).

ROC – крива за рівнем лейкоцитів представлена на рис. 4.6.

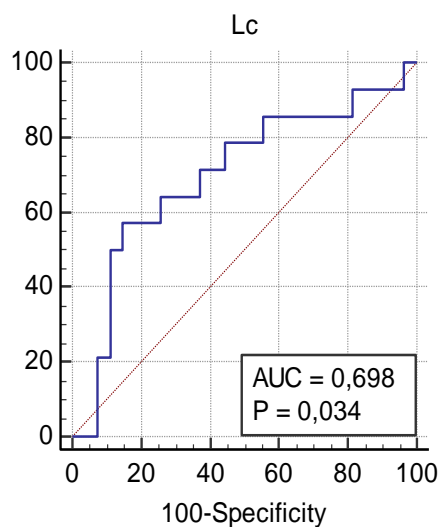


Рисунок 4.6 - ROC крива рівня лейкоцитів.

За результатами аналізу ROC-кривої лейкоцитозу $13,4 \times 10^9$ од. / л це пороговий рівень лейкоцитів для розвитку ПОД з чутливістю 57,1 % та специфічністю 85,2 %, де $AUC = 0,698$ при $p = 0,03$.

За даними літератури відхилення концентрації натрію в крові є одним з предикторів розвитку ПОД. Але отримані нами результати це не підтвердили, оскільки кореляційний зв'язок між рівнем натрію і інцидентністю ПОД виявився слабким ($r_s = 0,1$ при $p > 0,05$).

ROC крива за рівнем натрію представлена на рис. 4.7.

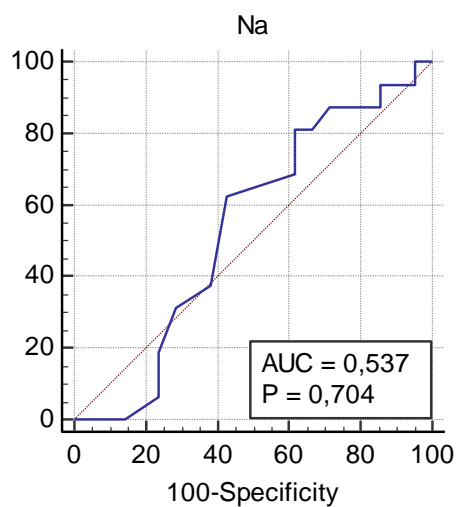


Рисунок 4.7 - ROC крива рівня натрію.

Так, ми виявили, що концентрація натрію в крові 138 ммоль/л та більше може бути пороговим рівнем вірогідності розвитку делірію, проте використання цього показника з метою прогнозування ПОД недоречне, оскільки він має не дуже велику чутливість (62,5 %) і специфічність (57,14 %). До того ж, зв'язок між рівнем натрію і частотою ПОД виявився недостовірним ($p = 0,7$).

Вплив рівня загального білка на розвиток ПОД виявився незначним і статистично недостовірним ($r_s = 0,003$ при $p > 0,05$)

ROC крива за рівнем загального білку представлена на рис.4.8.

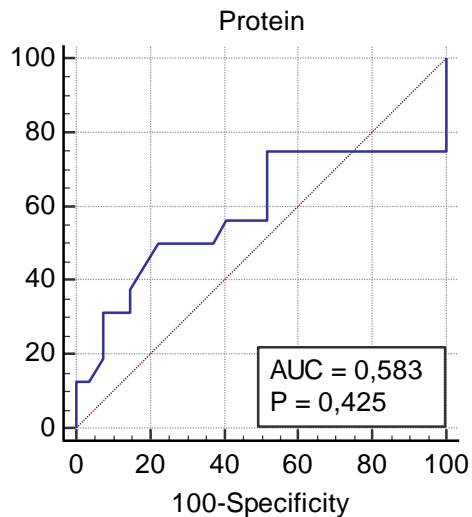


Рисунок 4.8 - ROC крива рівня загального білку.

Провівши ROC – аналіз визначили точку дискримінації: загальний білок > 64 г / л виступає пороговим значенням для ініціювання ПОД, проте дані не достовірні (Se = 50 %, Sp = 77,78 %, p = 0,02, AUC = 0,583 при p = 0,4).

Фактори ризику, котрі мають вагомий вплив на інцидентність ПОД представлено в таблиці 4.1 зі значенням площі під кривою.

Таблиця 4.1 - Фактори ризику розвитку ПОД

N	AUC	Фактор ризику	p
1	0,8	Оцінка ризику за шкалою Delphi	p < 0,01
2	0,756	Когнітивний дефіцит	p < 0,01
3	0,705	Вік	p = 0,02
4	0,698	Рівень лейкоцитів	p = 0,03
5	0,647	Зношеність	p = 0,06

Примітка. AUC - area under ROC curve – площа під кривою.

За даними літературних джерел в інтраопераційному періоді на інцидентність ПОД впливає низка факторів. Основні інтраопераційні провокуючі фактори ризику післяопераційного делірію представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 - Провокуючі фактори ризику ПОД

N	Фактор ризику	Група порівняння (n = 30)	Група контролю (n = 45)	p
1	Застосування бензодіазепінів, n %	2 (7 %)	4 (9 %)	p > 0,05
2	Абсолютна або відносна гіпотензія, n %	2 (7 %)	8 (13 %)	
3	Гіпоксемія, n %	0	0	
4	Заглибока анестезія, n %	0	2 (4 %)	

Застосування бензодіазепінів в інтраопераційному періоді проводилося як серед групи порівняння так і контрольної групи, майже в рівній кількості ($p > 0,05$), пацієнтам, котрі мали в анамнезі алкоголізм. Різниці між групами за інцидентністю інтраопераційних гіпотензій не виявлено ($p > 0,05$).

Гіпоксемії в період ШВЛ або під час операції (у незаінтубованих пацієнтів) в жодному випадку не було зареєстровано. Однак у групі контролю трапилося 2 випадки із заглибоким рівнем анестезії, проте різниця не достовірна ($p > 0,05$).

Серед основних післяопераційних провокуючих факторів на особливу увагу заслуговують знеболення опіоїдними анальгетиками. За результатами аналізу, післяопераційне наркотичне знеболення збільшує інцидентність ПОД в 6 разів (відношення шансів 6,6 95 %, довірчий інтервал 1,62 - 27,5).

Щодо ролі факторів ризику виникнення ПОД, то когнітивний дефіцит, вік 78 років і старше, зношеність більше 3 балів, лейкоцитоз та післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками виявилися незалежними факторами ризику розвитку ПОД. Колективний підхід до виявлення пацієнтів з ризиком розвитку делірію і забезпечення періопераційних стратегій ведення може допомогти запобігти ПОД або знизити його тривалість

Резюме:

1. Пацієнти похилого віку є в групі ризику розвитку ПОД, особливо тоді, коли вони мають вихідні порушення когнітивного статусу, високу оцінку за шкалою Delphi, виражене запалення та отримують наркотичні анальгетики для післяопераційного знеболення.

2. Визначення порогового рівня гемоглобіну для розвитку післяопераційного делірію дорівнює 122 г / л, проте значення недостовірне. Можливо це пов'язано з нозологічними формами захворювань пацієнтів, котрі характеризувалися дистрибутивною гіповолемією, а не постгеморагічною анемією.

3. Передопераційна оцінка факторів виникнення ПОД забезпечує визначення пацієнтів високого ризику, що дає можливість обрати для них вірну стратегію періопераційного ведення.

Результати даного етапу дослідження опубліковані в наступній праці [160].

РОЗДІЛ 5

ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ

На третьому етапі, беручи за основу визначення ризику ПОД до операції, в дослідницьку групу (група 3) увійшли пацієнти високого ризику ($n = 60$) після оперативних втручань на органах черевної порожнини, що виконувались в ургентному порядку. В залежності від післяопераційного знеболення пацієнти були розподілені на підгрупи: підгрупа EA ($n = 20$) з епідуральним знеболенням, PA ($n = 20$), котрим виконувались блокади передньої черевної стінки та PA+Д ($n = 20$) пацієнти, котрим проводили регіонарне знеболення в поєднанні з в / в інфузією дексмедетомідину.

5.1 Вплив регіонарної аналгезії на інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у геріатричних пацієнтів

До підгрупи EA та PA увійшли 22 (55 %) пацієнти жіночої статі та 18 (45 %) – чоловічої, віком від 60 років до 87 років, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу гострої кишкової непрохідності ($n = 18$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 5$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киби ($n = 9$), перфорації шлунку або кишечника ($n = 8$).

За ASA пацієнти обох підгруп достовірно не відрізнялися між собою ($p = 0,88$) та серед підгрупи EA представників III класу було 14 (70 %) осіб, IV класу – 6 (30 %) осіб. Підгрупу PA склали 17 пацієнтів (85 %) з III класом за ASA та 3 пацієнти (15 %) IV класу.

Клінічна характеристика пацієнтів підгруп EA та PA групи дослідження представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 - Клінічна характеристика пацієнтів підгруп ЕА та РА групи дослідження

Показник	Група контролю (n=45)	Група дослідження (n = 40)		p
		ЕА (n = 20)	РА (n = 20)	
Вік, роки	77 [69,0; 80,0]	72 [70,0; 80,0]	72 [65,0; 80,0]	p > 0,05
Зношеність, бали	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,0]	p _{1,2} ^{M-U} = 0,02 p ^{M-U} > 0,05
Вихідний рівень когнітивного статусу, бали	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,5]	p ^{M-U} > 0,05
Ризик виникнення делірію, бали	7,0[5,0; 9,0]	9,0[8,0; 11,0]	9,0[7,0; 11,0]	p _{1,2} ^{M-U} < 0,01 p _{1,3} ^{M-U} < 0,01 p _{2,3} ^{M-U} = 0,4
Нь, г/л	115 ± 26	132 ± 24	118 ± 35	p ^{M-U} > 0,05
Тривалість оперативного втручання, хв	107 ± 49	117 ± 60	102 ± 44	p ^{M-U} > 0,05
Тривалість перебування на ШВЛ, хв	367 [160; 600]	202 [126; 300]	140 [115; 620]	p _{1,2} ^{M-U} = 0,01 p _{1,3} ^{M-U} < 0,01 p _{2,3} ^{M-U} = 0,79
Тривалість перебування в ВАІТ, год	91 ± 77	61 ± 35	15,6 ± 5	p _{1,3} ^{M-U} = 0,02 p ^{M-U} > 0,05
Тривалість перебування в стаціонарі, доба	13.5 [11.0; 17.0]	16.0 [11.0; 21.0]	11.0 [9.0; 13.0]	p _{1,2} ^{M-U} = 0,26 p _{1,3} ^{M-U} = 0,02 p _{2,3} ^{M-U} = 0,01
Релaparотомія, n	7	2	0	p _{1,3} ^{M-U} = 0,02 p ^{M-U} > 0,05
Інцидентність ПОД, випадки	16	1	2	p _{1,2-1,3} < 0,05 p ^{M-U} > 0,05
Госпітальна летальність, випадки	4	2	1	p ^{M-U} > 0,05

Примітка. p_{1,2} – p – value між контрольною групою та підгрупою ЕА групи дослідження, p_{1,3} – p – value між контрольною групою та підгрупою РА групи дослідження, p_{2,3} – p – value між контрольною підгрупою ЕА та підгрупою РА групи дослідження.

Пацієнти контрольної групи та підгрупи ЕА та РА достовірно не відрізнялися між собою за віком, вихідним рівнем когнітивних порушень, рівнем гемоглобіну, тривалістю операції та статусом за ASA ($p < 0,05$).

Пацієнти підгрупи ЕА були більш зношеними, ніж пацієнти контрольної групи (4,0 [4,0; 5,0] бали проти 4,0 [3,0; 4,0] балів при $p < 0,05$) та мали схожу оцінку за Frailty з пацієнтами підгрупи РА (4,0 [3,0; 4,0] бали при $p > 0,05$). Пацієнти обох підгруп (РА та ЕА) дослідницької групи характеризувалися високим ризиком розвитку делірію та не мали достовірних відмінностей між собою (9,0 [7,0; 11,0] балів проти 9,0 [8,0; 11,0] балів відповідно при $p = 0,44$). Ризик розвитку ПОД у геріатричних осіб групи контролю був в середньому на 2,5 бали менше в порівнянні з дослідницькою групою (7,0 [5,0; 9,0] балів проти 9,0 [8,0; 11,0] балів у підгрупі ЕА та 9,0 [7,0; 11,0] балів у підгрупі РА при $p < 0,05$).

Стосовно тривалості перебування пацієнтів на ШВЛ, достовірної різниці між підгрупами ЕА та РА не виявлено, проте час ШВЛ пацієнтів з групи контролю достовірно більший (202 [126; 300] хв., 140 [115; 620] хв. проти 367 [160; 600] хв. відповідно, при $p = 0,01$).

Пацієнти групи контролю характеризувалися більшою кількістю повторних втручань, ніж пацієнти дослідницької групи.

У ВАІТ пацієнти групи контролю знаходилися довше, ніж пацієнти підгрупи РА (91 ± 77 год. проти $15,6 \pm 5$ год. при $p = 0,02$). Коли достовірної різниці між тривалістю перебування у ВАІТ серед пацієнтів контрольної групи та підгрупи ЕА не виявлено (91 ± 77 год. проти 61 ± 35 год. відповідно, при $p > 0,05$). Достовірної різниці в тривалості знаходження пацієнтів у ВАІТ серед підгруп ЕА та РА також не визначено ($p > 0,05$).

Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів підгрупи ЕА достовірно на п'ять діб більше, ніж пацієнтів підгрупи РА (16,0 [11,0; 21,0] діб проти 11,0 [9,0; 13,0] діб при $p = 0,01$), а пацієнтів контрольної групи – на три доби більше, ніж пацієнтів підгрупи РА (13,5 [11,0; 17,0] діб проти 11,0 [9,0; 13,0] діб відповідно при $p = 0,02$). Тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів

підгрупи ЕА дещо вища, ніж у пацієнтів групи контролю, але різниця не достовірна (16,0 [11,0; 21,0] діб проти 13,5 [11,0; 17,0] діб, при $p = 0,26$). Пацієнти контрольної групи характеризувалися найбільшим показником госпітальної летальності ($p > 0,05$).

В післяопераційному періоді у 2 (10 %) пацієнтів з підгрупи РА була потреба в додатковому знеболенні НПЗП та у 1 (5 %) з них – наркотичними анальгетиками. 2 (10 %) пацієнти підгрупи ЕА в післяопераційному періоді мали необхідність в анальгезії опіюїдами. Пацієнти контрольної групи, загальною кількістю 21 (47 %) потребували знеболення наркотичними анальгетиками (бупренорфін - 0,3 мг в / м) на фоні стандартної анальгезії НПВП.

Середнє значення рівня лейкоцитів перевищувало референтні значення у пацієнтів як контрольної групи, так і підгруп ЕА та РА.

Загальна кількість лейкоцитів представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 - Кількість лейкоцитів у пацієнтів контрольної групи та підгрупи ЕА та РА групи дослідження

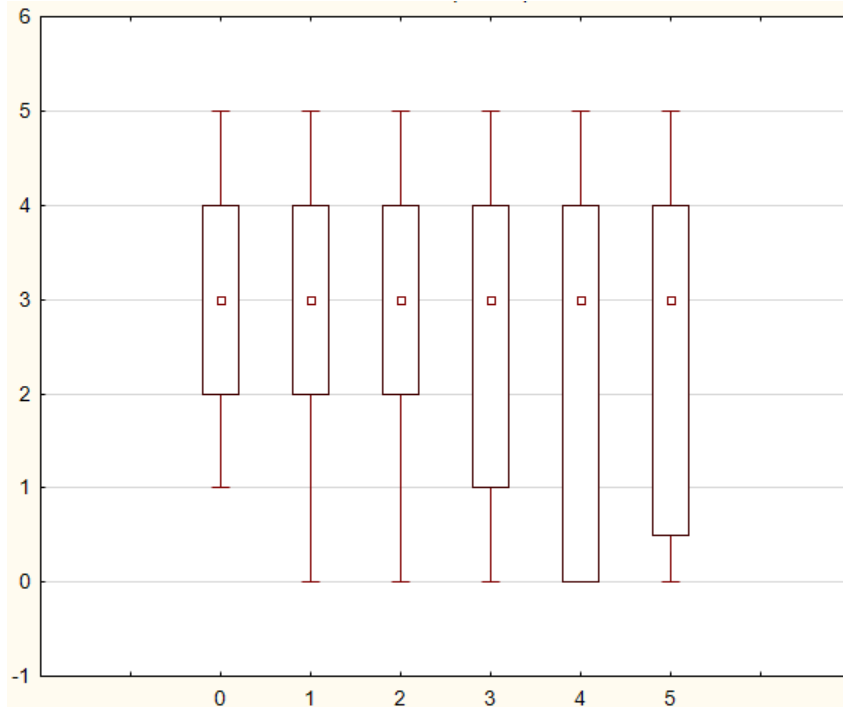
Показник / етапи		Контрольна група (n = 45)	Група дослідження (n = 40)		p
			ЕА (n = 20)	РА (n = 20)	
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л):	Перед операцією	9,8 [5,9; 12,7]	11,5 [10,0; 13,9]	11,7 [6,4; 14,4]	$p^{M-U} > 0,05$
	1 п/о доба	8,9 [5,0; 16,2]	12,2 [9,3; 15,8]	11,2 [7,9; 12,8]	$p^{M-U} > 0,05$
	3 п/о доба	11,4 [7,3; 14,0]	7,3 [5,2; 11,3]	9,8 [7,3; 12,5]	$p^{M-U} > 0,05$
	5 п/о доба	8,0 [6,4; 9,7]	8,2 [7,3; 9,2]	8,8 [5,6; 10,0]	$p^{M-U} > 0,05$

Зниження рівня запалення серед підгрупи ЕА спостерігалось на третю добу після втручання, а серед осіб підгрупи РА та контрольної групи - на п'яту післяопераційну добу. На жодному з етапів вимірювання статистично значимої різниці між геріатричними пацієнтами не визначено ($p > 0,05$).

Значення лейкоцитарного індексу інтоксикації пацієнтів контрольної та дослідницької груп представлені в підрозділі 5.2.

Делірій після операції розвинувся у 5 % пацієнтів ($n = 1$) підгрупи ЕА та у 10 % пацієнтів ($n = 2$) підгрупи РА, коли інцидентність ПОД серед пацієнтів групи контролю склала 36 % ($n = 16$) при $p = 0,02$.

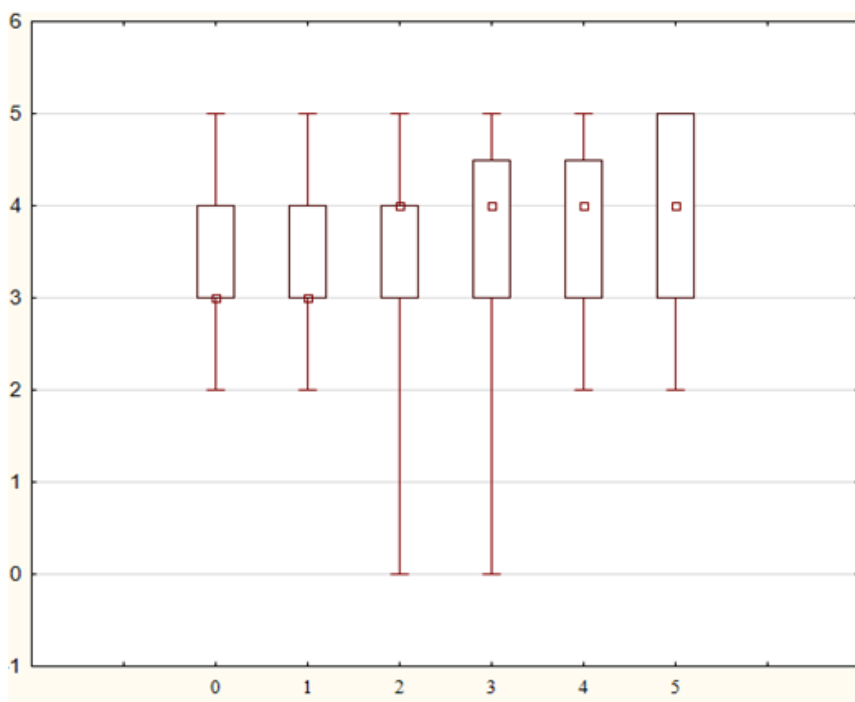
Динаміка когнітивного статусу пацієнтів підгруп ЕА та РА, а також групи контролю представлена на рис 5.1, 5.2, 5.3.



Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана, 25 - 75% кватилі та мінімальне й максимальне значення.

Рисунок 5. 1 - Когнітивний статус пацієнтів групи контролю.

Погіршення когнітивного статусу відносно передопераційної оцінки спостерігалось на другу добу після втручання (3,0 [2,0; 4,0] бали проти 3,0 [2,0; 4,0] бали відповідно при $p^W = 0,02$) та на третю післяопераційну добу (3,0 [1,0; 4,0] бали при $p^W = 0,01$). Відновлення когнітивної функції відбулося на п'яту добу після оперативного втручання, ймовірно зумовлено більшою часткою делірію серед пацієнтів контрольної групи.

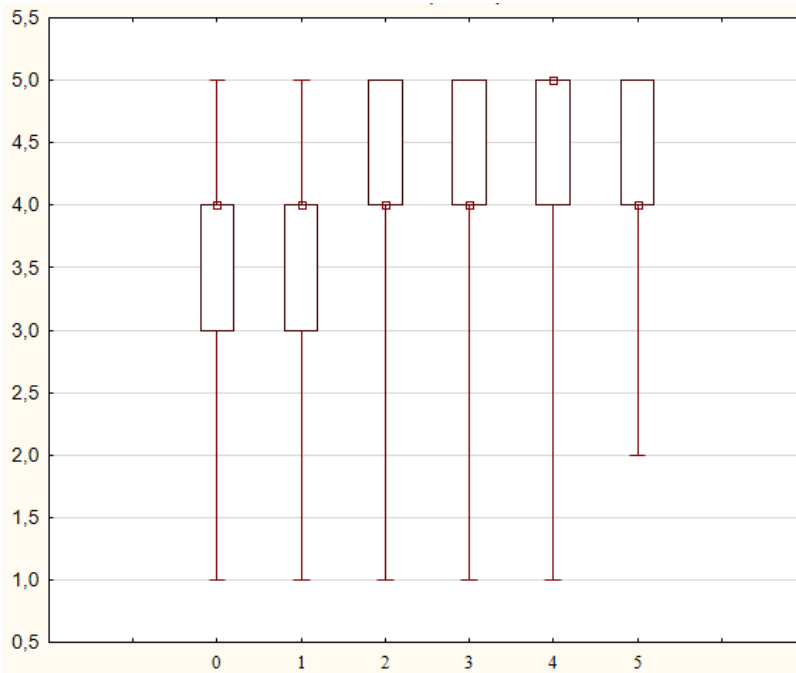


Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана, 25-75% кватилі та мінімальне й максимальне значення.

Рисунок 5. 2 - Когнітивний статус пацієнтів підгрупи ЕА.

Пацієнти підгрупи ЕА за рівнем когнітивних порушень на передопераційному етапі не мали достовірної різниці від пацієнтів контрольної групи (3,0 [2,0; 4,0] бали проти 3,0 [3,0; 4,0] балів відповідно при $p > 0,05$). Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи ЕА також не відрізнявся від рівня порушень когнівної сфери перед операцією у пацієнтів підгрупи РА ($p > 0,05$).

З другої доби після операції у пацієнтів, що отримували подовжену епідуральну аналгезію, розпочалося визначатися покращення когнітивної функції. Статистично значуще поліпшення когнітивної сфери відмічалось на п'яту добу після оперативного втручання (3,0 [3,0; 4,0] бали проти 4,0 [3,0; 5,0] відповідно при $p^W = 0,04$).



Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана, 25-75% квартилі та мінімальне й максимальне значення.

Рисунок 5. 3 - Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА.

Пацієнти підгрупи РА характеризувалися аналогічними порушеннями когнітивних здібностей до операції, як і пацієнти контрольної групи так і підгрупи ЕА (4,0 [3,0; 4,0] бали). Поліпшення в когнітивній сфері розпочалося ще з другої післяопераційної доби та максимальне значення зафіксовано на п'ятий день після втручання 4,0 [4,0; 5,0] ($p^W = 0,01$) бали.

Пацієнти підгруп дослідження мали достовірно кращий когнітивний статус на п'ятий день після втручання, ніж на вихідному етапі ($p^W < 0,05$). Ймовірно, поліпшення пов'язано з нівелюванням вагового тригерного компоненту – болю.

Застосування регіонарних технік знеболення у пацієнтів високого ризику знижує інцидентність ПОД. При використанні епідурального знеболення частота виникнення делірію становила 5 % ($p = 0,01$), при виконанні блокад передньої черевної стінки 10 % ($p = 0,03$). Когнітивний

статус пацієнтів дослідницької групи розпочинав відновлюватися вже на другу добу після операції та на п'ятий день після втручання був краще від вихідного значення ($p < 0,05$).

5.2 Вплив агоністів альфа₂ - адренорецепторів на інцидентність післяопераційного делірію та відновлення когнітивного статусу у геріатричних пацієнтів

До підгрупи РА + Д увійшло 20 пацієнтів, серед яких 10 чоловіків (50 %) та 10 жінок (50 %), віком від 61 років до 90 років, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу гострої кишкової непрохідності ($n = 6$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 3$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киби ($n = 3$), перфорації шлунку або кишечника ($n = 7$), гострого апендициту ($n = 1$). Функціональний статус за ASA пацієнтів третьої підгрупи мав наступне розподілення: III E ($n = 16$) – 80 % , IV E ($n = 4$) – 20 % та достовірно не відрізнявся від статусу пацієнтів підгрупи EA та РА ($p > 0,05$). У 90 % випадків ($n = 18$) анестезіологічне забезпечення полягало у тотальній внутрішньовенній анестезії, а у 10 % ($n = 10$) випадках проводили комбіновану загально-епідуральну анестезію. Клінічна характеристика пацієнтів дослідження представлена в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 - Клінічна характеристика пацієнтів групи дослідження

Показник	Група дослідження ($n = 60$)			p
	EA ($n = 20$)	РА ($n = 20$)	РА +Д ($n = 20$)	
1	2	3	4	5
Вік, роки	72,0 [70,0;80,0]	72,0 [65,0;80]	77,0 [61,0;82]	$p > 0,05$
Зношеність, бали	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,0]	$p^{M-U} > 0,05$
Вихідний рівень когнітивного статусу, бали	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]	$p^{M-U} > 0,05$ $p_{2,3}^{M-U} = 0,04$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
Ризик виникнення делірію, бали	9,0 [8,0;11,0]	9,0 [7,0;11,0]	10,0 [9,0;10,0]	$p^{M-U} > 0,05$
Нь, г/л	132 ± 24	118 ± 35	128 ± 34	$p^{M-U} > 0,05$
Тривалість оперативного втручання, хв	117 ± 60	102 ± 44	121 ± 41	$p^{M-U} > 0,05$
Тривалість перебування на ШВЛ, хв	202 [126; 300]	140 [115; 620]	497 [450; 812]	$p_{1,2}^{M-U} = 0,77$ $p_{2,3}^{M-U} < 0,01$ $p_{1,3}^{M-U} < 0,01$
Тривалість перебування в ВАІТ, год	61 ± 35	15,6 ± 5	84 ± 79	$p^{M-U} > 0,05$ $p_{2,3}^{M-U} < 0,01$
Тривалість перебування в стаціонарі, доба	16,0 [11,0; 21,0]	11,0 [9,0; 13,0]	9,5 [7,0;13,0]	$p^{M-U} > 0,05$ $p_{1,3}^{M-U} = 0,02$
Релапаротомія, п	2	0	1	$p^{M-U} > 0,05$
Інцидентність ПОД, випадки	1	2	3	$p^{M-U} > 0,05$
Госпітальна летальність, випадки	2	1	2	$p^{M-U} > 0,05$

Примітка: $p_{1,2}$ – p – value між пацієнтами підгрупи ЕА та РА, $p_{2,3}$ – p – value між пацієнтами підгрупи РА та РА + Д, $p_{1,3}$ – p – value між пацієнтами підгрупи ЕА та РА + Д.

За віком, рівнем зношеності та ризиком виникнення делірію пацієнти трьох підгруп не мали достовірної різниці між собою. Медіана оцінки за шкалою Frailty сягала 4 балів та свідчила про зношеність організму. Пацієнти групи дослідження мали високий ризик виникнення делірію, медіана оцінки за шкалою Delphi перевищувала порогове значення на 2 – 3 бали (9,0 [8,0; 11,0]; 9,0 [7,0; 11,0]; 10,0 [9,0; 10,0] відповідно при $p < 0,01$). Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА краще від РА + Д (4,0 [3,0; 4,5] проти 3,0 [2,0; 4,0] відповідно при $p = 0,04$) та не відрізнявся від пацієнтів підгрупи ЕА (3,0 [3,0; 4,0] при $p = 0,27$). Достовірних відмінностей між когнітивним статусом пацієнтів підгрупи ЕА та РА+Д не виявлено, значення

відповідало середньо-тяжким розладам (3,0 [3,0; 4,0] проти 3,0 [2,0; 4,0]). Пацієнти репрезентативні за рівнем гемоглобіну та тривалістю оперативного втручання. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів підгрупи РА + Д нижче від пацієнтів підгрупи ЕА (9,5 [7,0; 13,0] проти 16,0 [11,0; 21,0] відповідно при $p = 0,02$) та не відрізняється від підгрупи РА (11,0 [9,0; 13,0] при $p > 0,05$).

Пацієнти підгрупи РА+Д перебували довше на ШВЛ (497,0 [450,0; 812,0] хв. проти 202,0 [126,0; 300,0] хв. та 140,0 [115,0; 620,0] хв. відповідно при $p < 0,01$), ніж пацієнти підгрупи ЕА та РА, що, скоріш за все, пов'язано з седацією дексмететомідіном впродовж доби після оперативного втручання.

Тривалість перебування у ВІТ менша у пацієнтів підгрупи РА від підгрупи РА + Д ($15,6 \pm 5$ проти 84 ± 79 год. при $p = 0,04$), проте достовірно не різнилася з підгрупою ЕА (61 ± 35 год. при $p = 0,27$).

Післяопераційне знеболення пацієнтів підгрупи ЕА полягало в подовженій епідуральній аналгезії в комбінації з системним застосуванням ацетамінофену. Додаткового знеболення наркотичними препаратами потребували 2 пацієнти (10 %). Післяопераційне знеболення пацієнтів групи дослідження зображено на рис. 5.4.

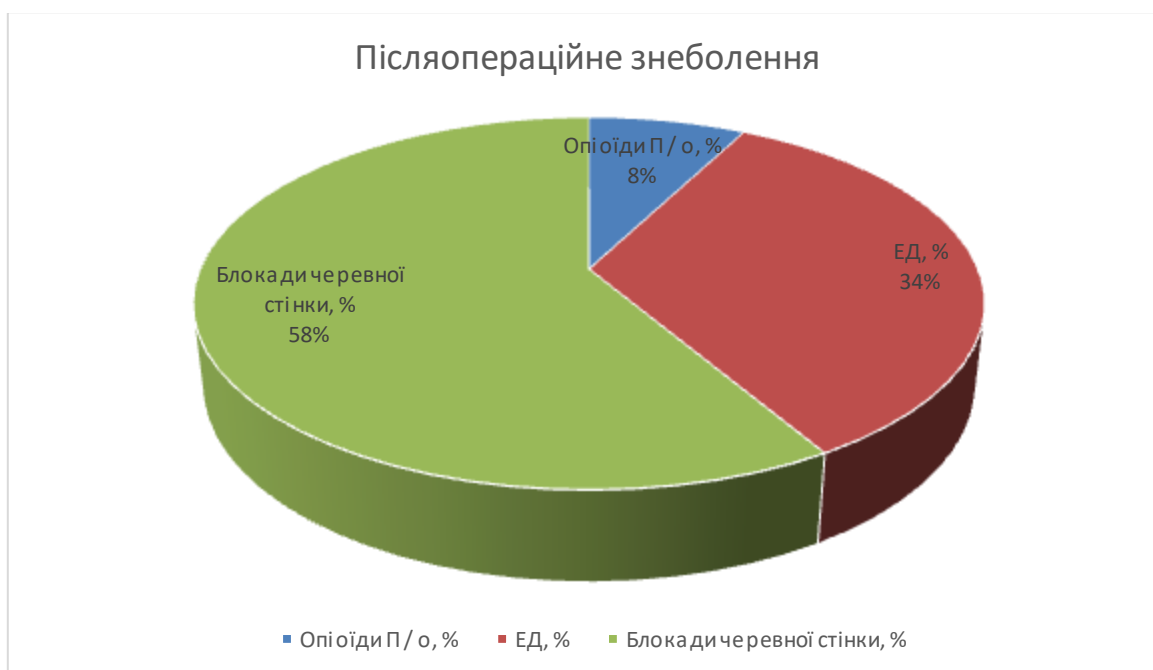


Рисунок 5.4 - Післяопераційне знеболення пацієнтів групи дослідження.

Пацієнтам з підгрупи РА виконували блокади піхв прямих м'язів живота в комбінації з системним застосуванням парацетамолу в стандартному дозуванні. Додаткового знеболення НПВП потребували 2 (10 %) пацієнти, 1 з яких застосовували опіюди. Наркотичні анальгетики застосовувалися пацієнтам підгрупи РА + Д у двох випадках (10 %).

Загальні значення рівня лейкоцитів у пацієнтів групи дослідження представлені в таблиці 5.4.

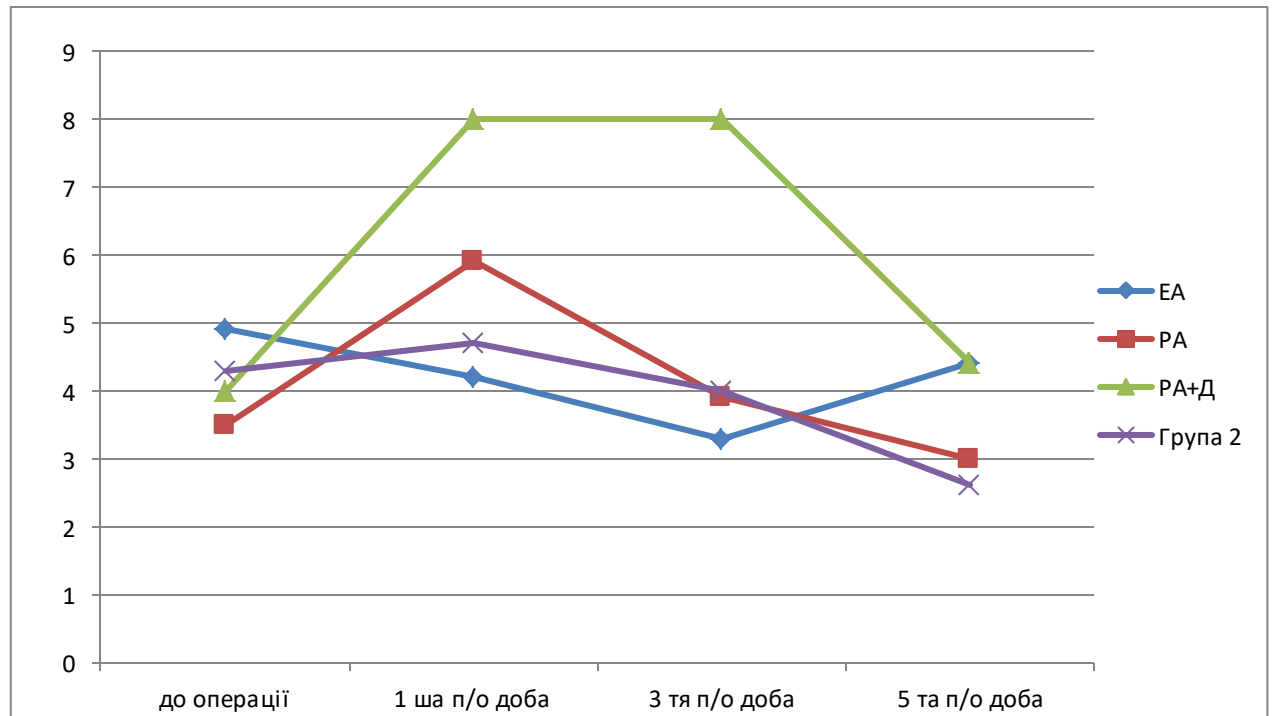
Таблиця 5.4 - Динаміка рівня лейкоцитів у пацієнтів групи дослідження

Показник / етапи		Група дослідження (n = 60)			p
		ЕА (n = 20)	РА (n = 20)	РА + Д (n = 20)	
Лейкоцити ($\times 10^9$):	перед операцією	11,5 [10,0; 13,9]	11,7 [6,4; 14,4]	11,0 [8,2; 13,6]	$p^{M-U} > 0,05$
	1 п/о доба	12,2 [9,3; 15,8]	11,2 [7,9; 12,8]	8,6 [6,3; 11,5]	$p^{M-U} > 0,05$
	3 п/о доба	7,3 [5,2; 11,3]	9,8 [7,3; 12,5]	11,2 [8,9; 14,0]	$p^{M-U} > 0,05$
	5 п/о доба	8,2 [7,3; 9,2]	8,8 [5,6; 10,0]	7,6 [5,4; 12,9]	$p^{M-U} > 0,05$

За рівнем лейкоцитозу на вихідному етапі всі пацієнти мали помірно системне запалення, яке поступово зменшувалося до п'ятої післяопераційної доби. Рівень лейкоцитів у пацієнтів підгрупи ЕА досягнув межі референтного значення вже на третю добу, коли у пацієнтів підгрупи РА на п'ятий день після оперативного втручання. У пацієнтів підгрупи РА + Д показник лейкоцитів повернувся до норми також на п'ятий день після операції. Проте, на жодному з етапів дослідження статистично значимої різниці між групами не виявлено.

За значенням лейкоцитарного індексу інтоксикації у пацієнтів обох груп відзначали виражену запальну реакцію. Вихідне значення ЛІІ у пацієнтів другої групи склало 4,3 [2,2; 5,7] та достовірно не відрізнялося від аналогічного показника у підгрупі ЕА 4,9 [3,1; 6,7] ($p = 0,42$), підгрупі РА - 4 [3,3; 5,25] ($p = 0,72$) та у пацієнтів з підгрупи РА + Д ЛІІ дорівнював 3,5 [2,0; 7,5] при $p = 0,92$.

Динаміка змін значення ЛШ у пацієнтів контрольної групи та групи дослідження представлена на рисунку 5.5.



Примітка. По осі x – етап визначення індексу, по осі y – значення показника, дані зображені як медіана.

Рисунок 5.5- Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації пацієнтів 2 та 3 групи.

У пацієнтів контрольної групи після оперативного втручання відмічалось незначне підвищення ЛШ до 4,7 [2,6; 8,1] ($p^w = 0,63$) та поступове зниження показника на третю та п'яту післяопераційну добу (4,0 [2,1; 5,3] при $p^w = 0,34$ та 2,6 [1,9; 4,5] при $p^w = 0,03$ відповідно).

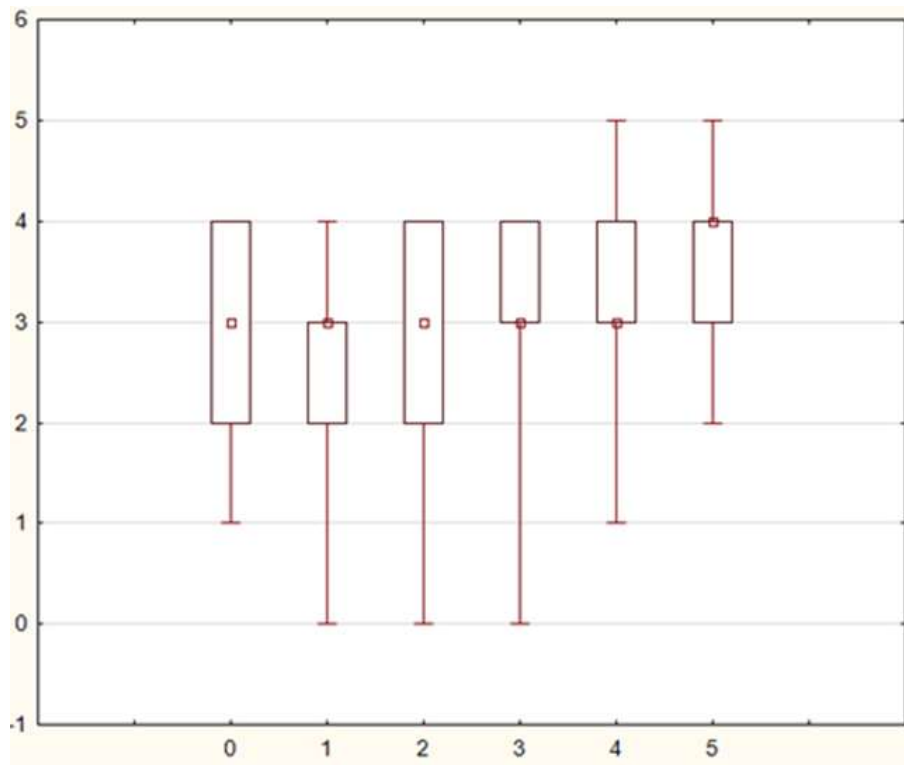
У пацієнтів підгрупи ЕА достовірних відмінностей на жодному з етапів визначення показника не зафіксовано. На першу добу після операції значення ЛШ сягало 4,2 [1,9; 6,14] при $p^w = 0,7$; на третю добу ЛШ дорівнював 3,3 [1,8; 5,25], а на п'яту добу після операції показник мав значення 4,4 [1,9; 6,05].

У пацієнтів підгрупи РА на першу добу значення сягало 5,9 [3,9; 10,1] при $p^w = 0,06$ відносно передопераційної оцінки. До п'ятого дня після операції ЛШ поступово знижувався та досяг значення 3,0 [2,3; 4,2].

У пацієнтів підгрупи РА + Д на першу та на третю добу відзначається достовірне збільшення показника вдвічі відносно вихідного рівня (8,0 [4,8; 10,0] при $p^w < 0,05$), що достовірно перевищувало значення ЛШ як у пацієнтів контрольної групи ($p = 0,03$) так і серед підгруп РА та ЕА ($p < 0,05$). На п'яту післяопераційну добу значення ЛШ повернулося до вихідного рівня (4,4 [3,1; 6,4] при $p^w = 0,28$).

Післяопераційний делірій розвинувся у 5 % ($n = 1$) пацієнтів підгрупи ЕА. Частота виникнення ПОД серед пацієнтів підгрупи РА становила 10 % ($n = 2$), а у пацієнтів підгрупи РА + Д склала 15 % ($n = 3$).

Динаміка когнітивного статусу пацієнтів групи дослідження представлена на рис. 5.2, 5.3 та 5.6.



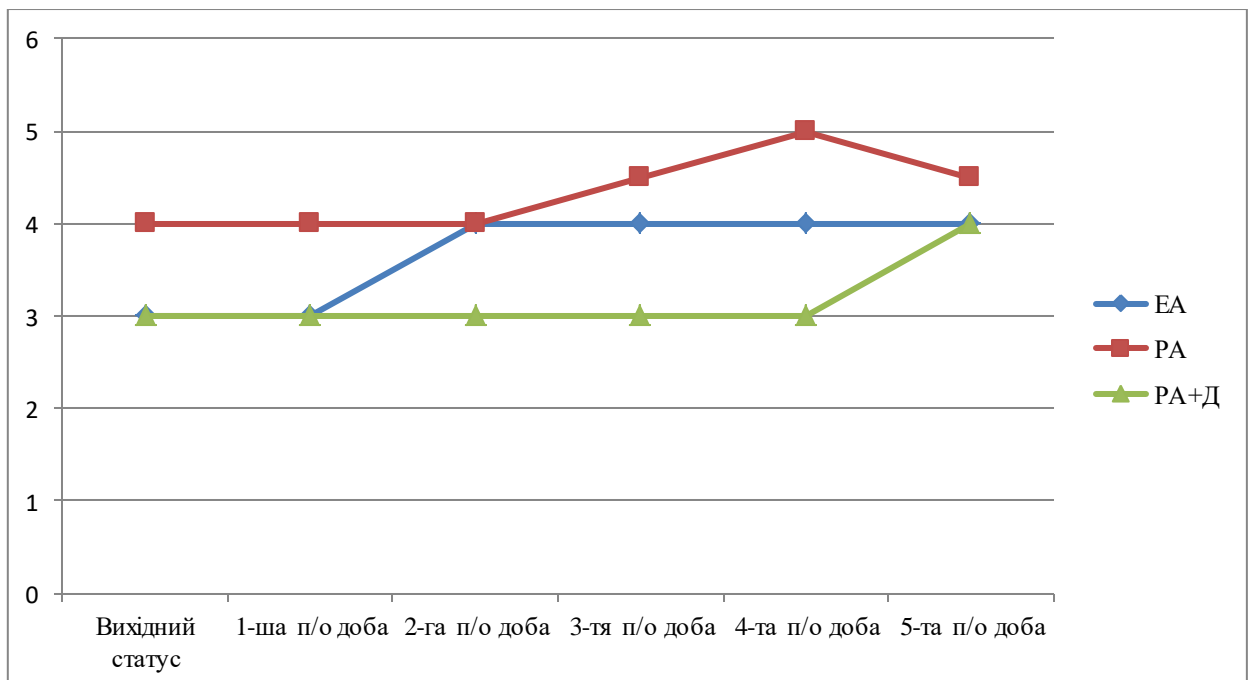
Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. 0- передопераційна оцінка когнітивного статусу, 1- перша доба після операції, 2- друга доба після операції, 3 – третя доба після операції, 4 – четверта доба після операції, 5 – п'ята післяопераційна доба. Дані представлені як медіана, 25 - 75% кватилі та мінімальне й максимальне значення.

Рисунок 5.6 - Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА+Д групи дослідження.

Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА + Д достовірно не відрізнявся від аналогічного показника пацієнтів підгрупи ЕА і склав 3,0 [2,0; 4,0] бали. В подальшому він поступово покращувався, досягнувши 4,0 [3,0; 4,0] ($p^W = 0,04$) бали на п'ятий післяопераційний день.

Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА перед операцією був трохи кращий (4,0 [3,0; 4,5] бали), проте теж достовірно не відрізнявся від аналогічного показника ні в підгрупі ЕА (3,0 [3,0; 4,0]) ні РА + Д (3,0 [2,0; 4,0]). Тенденція до відновлення когнітивної функції почала визначатися вже з другого дня після операції у пацієнтів підгрупи ЕА та РА та з третьої доби у пацієнтів підгрупи РА + Д та досягла максимуму на п'яту добу (4,0 [3,0; 5,0]; 4,0 [4,0; 5,0]; 4,0 [3,0; 4,0] відповідно, при $p^W = 0,01$).

Як виявилось, у пацієнтів групи дослідження когнітивні здібності на 5 - ту добу були навіть кращими, ніж перед операцією ($p^W < 0,05$). Зміни когнітивної функції пацієнтів групи дослідження представлено на рис. 5.7.



Примітка. По осі Y - числова оцінка когнітивного статусу, по осі X - день, в який проводилась оцінка. Вихідний статус - передопераційна оцінка та оцінка в перші 5 днів після операції. Дані представлені як медіана.

Рисунок 5.7 - Когнітивна функція пацієнтів групи дослідження.

Застосування регіонарних технік післяопераційного знеболення в поєднанні з седацією дексмететомідіном знижує інцидентність ПОД на 21 % ($p = 0,09$) відносно контрольної групи. Когнітивний статус відновлюється на третю добу після операції та на п'яту добу перевищує первинну оцінку ($p = 0,01$).

Резюме:

1. Застосування подовженого епідурального знеболення у пацієнтів похилого віку з високим ризиком ПОД після ургентних оперативних втручань на органах черевної порожнини зменшує інцидентність делірію на 30 % ($p = 0,01$).

2. Використання блокад передньої черевної стінки для післяопераційного знеболення пацієнтів похилого віку знижує інцидентність ПОД на 25 % ($p = 0,03$).

3. Застосування регіонарного знеболення в поєднанні з інфузією дексметомініду в першу добу після оперативного втручання не достовірно знижує інцидентність ПОД ($p = 0,09$), збільшує тривалість ШВЛ ($p = 0,01$) та час перебування у ВІТ ($p < 0,05$).

4. Когнітивна функція після оперативного втручання у пацієнтів групи дослідження відновлюється швидше, ніж у пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$).

Результати розділу опубліковані у наступній праці [161, 177].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В країнах Європи проводять близько 80 мільйонів хірургічних втручань щороку, а згідно даних Національного центру статистики Німеччини 1 / 3 з них виконують у осіб доросліше 65 років [5]. Післяопераційний делірій (ПОД) найбільш часте ускладнення геріатричних пацієнтів, що ініціює низку негативних наслідків, а саме: зростання госпітальної летальності [7] та тривалості перебування у ВІТ та стаціонарі [8], виникнення стійких порушень когнітивної сфери після виписки з лікарні [9].

Частота виникнення ПОД неоднорідна, та варіює від 3,6 % після оперативних втручань низького ризику до 53, 3 % у відділеннях ортопедії та травматології. Оцінка факторів ризику делірію, як сприяючих, так і провокуючих, ймовірно призведе до зменшення його інцидентності.

Не існує єдиної думки на рахунок післяопераційної аналгезії геріатричних пацієнтів з метою профілактики ПОД. Згідно літературних даних застосування безопіоїдного знеболення в післяопераційному періоді не викликає депресію дихання, зменшує перебування на ШВЛ та знаходження у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) та прямо чи опосередковано знижує інцидентність ПОД [162, 163]. Проте Morrison R.S. та співавтори [164], вивчаючи частоту розвитку делірію від наркотичного знеболення, дійшли висновку, що застосування низьких доз опіоїдів і, як наслідок, неадекватна аналгезія, збільшують ризик ПОД в 9 разів. Jacqueline M. Leung та співавтори [165], провівши дослідження, в якому взяли участь 335 пацієнтів похилого віку після оперативних втручань, довели, що і больовий синдром, так і застосування наркотичних анагетиків в першу післяопераційну добу ініціюють ПОД ($p = 0,01$).

Актуальними для дослідження залишаються питання інцидентності та прогнозування делірію в абдомінальній хірургії. Потребують подальшого

удосконалення методи профілактики ПОД та післяопераційного знеболення серед пацієнтів похилого віку.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню технологій передопераційного прогнозування делірію та проведення післяопераційної профілактики делірію із застосуванням регіонарних технік знеболення та агоністів альфа₂ – адренорецепторів.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Проаналізувати сучасний стан проблеми післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку після абдомінальних хірургічних втручань.
2. Оцінити інцидентність та вид післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;
3. Визначити взаємозв'язок між зношеністю, віком, когнітивними порушеннями та виникненням післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;
4. Дослідити вплив регіонарних технік знеболення на виникнення післяопераційного делірію у пацієнтів високого ризику;
5. Дослідити вплив альфа₂ - агоністів адренорецепторів на інцидентність післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку;
6. Розробити та впровадити в практику алгоритм пері операційної профілактики ПОД серед пацієнтів похилого віку, адаптованого до використання в багатопрофільних лікарнях.

В одноцентрове проспективне дослідження були послідовно включені 135 пацієнтів похилого віку, котрим виконувалися оперативні втручання на органах черевної порожнини. На першому етапі було досліджено 30 пацієнтів (група порівняння, група 1), котрим хірургічні втручання виконувалися в плановому порядку. На другому етапі досліджено 45 осіб похилого віку (група контролю, група 2), котрим виконувалися ургентні оперативні втручання. На третьому етапі було включено 60 пацієнтів з високим ризиком виникнення ПОД (група дослідження, група 3). В залежності від методу післяопераційного знеболення дослідницька група

розподілена на 3 підгрупи: підгрупа EA (n = 20), де проводилась подовжене епідуральне знеболення, підгрупа PA (n = 20) пацієнти, котрим виконували блокади передньої черевної стінки та підгрупа PA + Д (n = 20), де застосовували один із видів регіонарної блокади в комбінації з седацією дексмететомідіном. Дексмететомідин використовували для досягнення рівня седації 0, -1 бал за шкалою RASS у дозуванні 0,1 мкг / кг / год протягом 24 годин після операції.

Перед оперативним втручанням пацієнтам визначали рівень зношеності і порушень когнітивної сфери, ризик розвитку ПОД та рівень седації та ажитації. За шкалою Frailty [125] проводили визначення зношеності організму, де враховувалися наступні критерії: кількість супутніх захворювань, вихідні когнітивні порушення, рівень альбуміну або загального білку, гематокрит, самостійність при виконанні звичних побутових дій (використання телефону, здатність самостійно придбати товар в магазині, приготування обіду), падіння протягом останніх шести місяців. Для визначення ризику виникнення делірію користувалися шкалою Delphi [154], що включає: вік, фізичну активність, зловживання алкоголем, делірій в анамнезі, порушення слуху, невідкладність втручання, вид оперативного втручання, знаходження у відділенні інтенсивної терапії. Для визначення когнітивних порушень було використано шкалу Mini-Cog [156], в основі якої перевірка короткочасної пам'яті (відтворення слів), мислення і просторової координації (малювання одинника). Оцінка рівня седації та ажитації проводилася за шкалою Річмонда [157], яка складається з 10 рівнів (від -5 до +4). За шкалою Confusion Assessment Method (CAM-ICU) [158] проводили визначення післяопераційного делірію, де враховувались чотири показники, такі як гострота та хвилеподібність змін психічного статусу, порушення уваги, рівень свідомості та оцінка мислення.

Скринінг вищеперерахованих показників проводили до оперативного втручання (вихідний статус) та щоденно на протязі п'яти післяопераційних

дів о дев'ятій годині ранку для створення ідентичних умов оцінки та дотримання добових біоритмів.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету програм Statistica 13.0 («StatsoftInc», № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро - Уїлка. У випадку відхилення нульової гіпотези про нормальність розподілу описову статистику подавали у вигляді Me ($Q1$; $Q3$), де Me – медіана, $Q1$ – перший квантиль (25 - й перцентиль), $Q3$ – третій квантиль (75 - й перцентиль). Достовірність відмінностей між двома незалежними вибірками досліджували використовуючи непараметричну статистику за методом Манна - Уїтні. При вивченні показників у динаміці захворювання достовірність відмінностей між двома залежними показниками вивчали за методом Вілкоксона. Використовуючи рангову кореляцію Спірмена, обчислювали кореляційні зв'язки між показниками. Силу кореляційного зв'язку визначали за шкалою Чеддока, де, значення 0,10 - 0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30 - 0,49 – помірний, 0,50 - 0,69 – значний, 0,70 - 0,89 – сильний, 0,90 - 0,99 – дуже сильний, 1,00 - зв'язок функціональний. Для кількісної оцінки міри зв'язку факторів ризику розраховували відношення шансів (odds ratio, OR). Модель логістичної регресії використовували з метою аналізу взаємозв'язку між залежною якісною ознакою та підмножиною кількісних та якісних ознак. Для реалізації використання рівнянь логістичної регресії у клінічній практиці був застосований ROC - аналіз, на підставі якого визначалася точка відсікання, яка дозволяє прогнозувати відповідний варіант виходу із оптимальним співвідношенням параметрів специфічності (Sp) та чутливості (Se).

В групу порівняння увійшло 17 (56 %) жінок та 13 (44 %) чоловіків, віком від 60 років до 88 років, II - III класу за ASA, які підлягали оперативному лікуванню в плановому порядку з приводу жовчнокам'яної хвороби ($n = 14$), пахової або післяопераційної вентральної киля ($n = 16$) під загальним або регіонарним знеболенням. Інцидентність ПОД після планових

хірургічних втручань становила 3 % ($n = 1$), а когнітивний статус пацієнтів після операції достовірно не змінювався ($p = 0,2$).

В контрольну групу увійшло 23 (51 %) жінки та 22 (49 %) чоловіка, віком від 62 років до 92 років, III - IV класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу пухлини кишечника ($n = 11$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 10$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киби ($n = 14$), перфорації шлунку або кишечника ($n = 10$). Згідно результатів нашого дослідження інцидентність делірію після абдомінальних втручань в ургентних пацієнтів склала 36 %. Robinson T.N. та співавтори дійшли висновку, що при виконанні великих абдомінальних та торакальних оперативних втручань серед геріатричних осіб, ПОД виникає у 44 % пацієнтів [16]. Згідно досліджень Freddi P.A., ургентність хірургії збільшує ризик виникнення делірію та стійких порушень когнітивної функції [166]. За результатами власного дослідження, інцидентність ПОД після ургентних оперативних втручань підвищується у 12 разів. Задля визначення провокуючих та сприяючих чинників розвитку делірію проведено ROC аналіз.

Існує думка, що пацієнти з деменцією та віком доросліше 75 років найвразливіші щодо виникнення післяопераційного делірію [167]. За даними низки досліджень різні вікові діапазони були визначені як фактор ризику виникнення ПОД, наприклад вік ≥ 65 , вік ≥ 70 и вік ≥ 75 років [168-170]. За результатами власного дослідження пацієнти 78 років та більше перебувають в зоні ризику розвитку ПОД ($Se = 56,2$ %, $Sp = 82,1$ %, $AUC = 0,705$ при $p = 0,02$).

Про вплив когнітивного статусу на інцидентність делірію також зазначили Robinson T.N та співавтори, де існуюча когнітивна дисфункція – це найголовніший предиктор розвитку ПОД [16]. В нашому дослідженні передопераційний рівень когнітивних порушень у пацієнтів контрольної групи з ПОД був більш вираженим в порівнянні з пацієнтами без делірію

($p = 0,01$) та відповідає тяжким розладам, точка відсічення склала 3 бали за шкалою Mini-Cog ($Se = 87,5\%$, $Sp = 53,5\%$, $AUC = 0,756$ при $p < 0,01$). На першу добу після оперативного втручання у пацієнтів контрольної групи з делірієм зафіксовано помітне зниження когнітивної функції ($p = 0,02$). Протягом чотирьох днів після операції відмічається стале погіршення, а до вихідного рівня оцінка за шкалою Mini-Cog повернулася лише на п'яту добу після операції ($p = 0,08$). У пацієнтів групи контролю без ПОД оцінка когнітивних здібностей на першу добу після оперативного втручання декілька знизилася, проте різниця не достовірна ($p = 0,1$). Починаючи з другої доби статус повернувся до вихідного рівня, а на п'яту добу когнітивний статус краще, ніж в передопераційному періоді ($p = 0,03$).

Kim M.Y. та співавтори за даними літератури розробили шкалу прогнозу ПОД на основі потенційних факторів ризику, як передопераційних так і ранніх післяопераційних. Провівши дослідження 533 пацієнтів, прийшли до висновку, що бальне значення рівне 6,5 є пороговим для розвитку делірії ($Se = 80,8\%$, $Sp = 92,5\%$, $AUC = 0,91$; 95% ДІ: 0,88 – 0,94). Враховуючи особливості ведення пацієнтів в клініці та результати регресійного аналізу, ми замінили один з передвісників ПОД, а саме передопераційний рівень C - реактивного білку на рівень лейкоцитів [155]. Згідно власних даних оцінка за шкалою Delphi, сформована шляхом логістичної регресії, 7 балів є точкою відсічення для розвитку ПОД ($Se = 81,25\%$, $Sp = 78,57\%$, $AUC = 0,8$ при $p < 0,01$).

Bettelli G прийшов до висновку, що знижений функціональний статус та зношеність є одними з основних чинників, що негативно впливають на післяопераційне відновлення через схильність пацієнта до ускладнень [13].

За результатами ROC – аналізу, рівень зношеності 3 бали - порогове значення для розвитку ПОД ($Se = 68,7\%$, $Sp = 53,5\%$, $AUC = 0,647$ при $p = 0,06$). Рівень зношеності пацієнтів групи порівняння не відрізнявся від аналогічного показника у пацієнтів контрольної групи без делірії ($p = 0,6$) та був нижче від зношеності пацієнтів з делірієм ($p = 0,04$).

Шляхом регресійного аналізу визначено оптимальний передопераційний рівень лейкоцитів для розвитку ПОД, що дорівнює $13,4 \times 10^9$ од./л з чутливістю 57,1 % та специфічністю 85,2 %. Крива ROC с площею під кривою 0,698 ($p = 0,03$). Пацієнти контрольної групи з делірієм мали достовірно більший рівень лейкоцитів, ніж пацієнти без делірію ($p = 0,01$), коли у пацієнтів групи порівняння лейкоцитоз не був зафіксований на жодному з визначень. Встановлено помірний кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитозу та ПОД ($r = 0,45$ при $p < 0,05$).

Отже, пацієнти після абдомінальних оперативних втручань знаходяться в групі ризику розвитку ПОД особливо тоді, коли їх вік ≥ 78 років ($Se = 56,2$ %, $Sp = 82,1$ %, $p = 0,02$, $AUC = 0,705$), мають порушення когнітивної функції ($Se = 87,5$ %, $Sp = 53,5$ %, $p = 0,01$, $AUC = 0,756$), оцінка за шкалою Delphi ≥ 7 балів ($Se = 81,25$ %, $Sp = 78,57$ %, $AUC = 0,8$, $p < 0,001$), оцінка зношеності за Frailty ≥ 3 балів ($Se = 68,7$ %, $Sp = 53,5$ %, $AUC = 0,647$, $p = 0,06$), а рівень лейкоцитів сягає $13,4 \times 10^9$ од. / л ($Se = 57,1$ % $Sp = 85,2$ %, $AUC = 0,698$, $p = 0,03$)

Про поліетілогічність післяопераційного делірію свідчать низка досліджень в різних областях хірургії. Наприклад, після абдомінальних операцій, у пацієнтів похилого віку, незалежними предикторами de Castro S. M. та співавтори визначили деменцію, рівень лейкоцитів $\geq 10,0 \times 10^9$ од. / л, концентрацію сечовини $> 7,5$ ммоль/л та наявність уретрального катетера. ПОД достовірно збільшував тривалість перебування в стаціонарі майже в 2 рази ($p = 0,02$) [88]. В ортопедії за даними Chen - guang Wang та співавторів вік доросліше 75 років, цукровий діабет в анамнезі та оцінка за ASA $> II$ сприяють частому розвитку делірію [171].

В некардіальній хірургії вік більше 75 років та вихідні когнітивні порушення роблять пацієнтів найбільш вразливими до ПОД [172]. За результатами логістичного регресійного аналізу T.L. Janssen та співавторів після великих втручань в абдомінальній хірургії факторами ризику виступали наступні: порушення функції нирок (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2 – 4,3), когнітивні

порушення (ВШ 4,1; 95 % ДІ 1,8 – 9,2), оцінка за ASA \geq III (ВШ 2,0; 95 % ДІ 1,0 – 3,9), перебування у ВІТ (ВШ 7,1; 95% ДІ 3,5 – 14,3), гемотрансфузія (ВШ 2,4; 95 % ДІ 1,2 – 4,9), вживання тютюну (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,3 – 5,8) та діагноз колоректальний рак (ВШ 4,0; 95 % ДІ 1,7 – 9,6) [173].

Щодо застосування опіоїдів в післяопераційному періоді дані авторів різняться. За даними Morrison R.S та співавторів, недостатнє знеболення через використання наркотичних препаратів в низьких дозуваннях або застосування безопіодної аналгезії підвищує ризик делірію [165].

За результатами Leung J.M. та співавторів однаково як сильний біль (недостатня аналгезія), так і високі дози наркотичних препаратів збільшують інцидентність ПОД у пацієнтів як з низьким, так і з високим ризиком [174]. Аналіз результатів нашого дослідження підтвердив, що використання опіодних анальгетиків за традиційною схемою в післяопераційному періоді збільшує інцидентність ПОД в 6 разів (ВШ 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5).

Згідно даних літератури, післяопераційний делірій провокує низку негативних наслідків, таких як: збільшення часу штучної вентиляції легень, подовження терміну перебування у ВІТ, збільшення тривалості госпітального лікування, втрати функціональної самостійності, зниження когнітивних функцій, неповного відновлення, збільшення післяопераційної летальності.

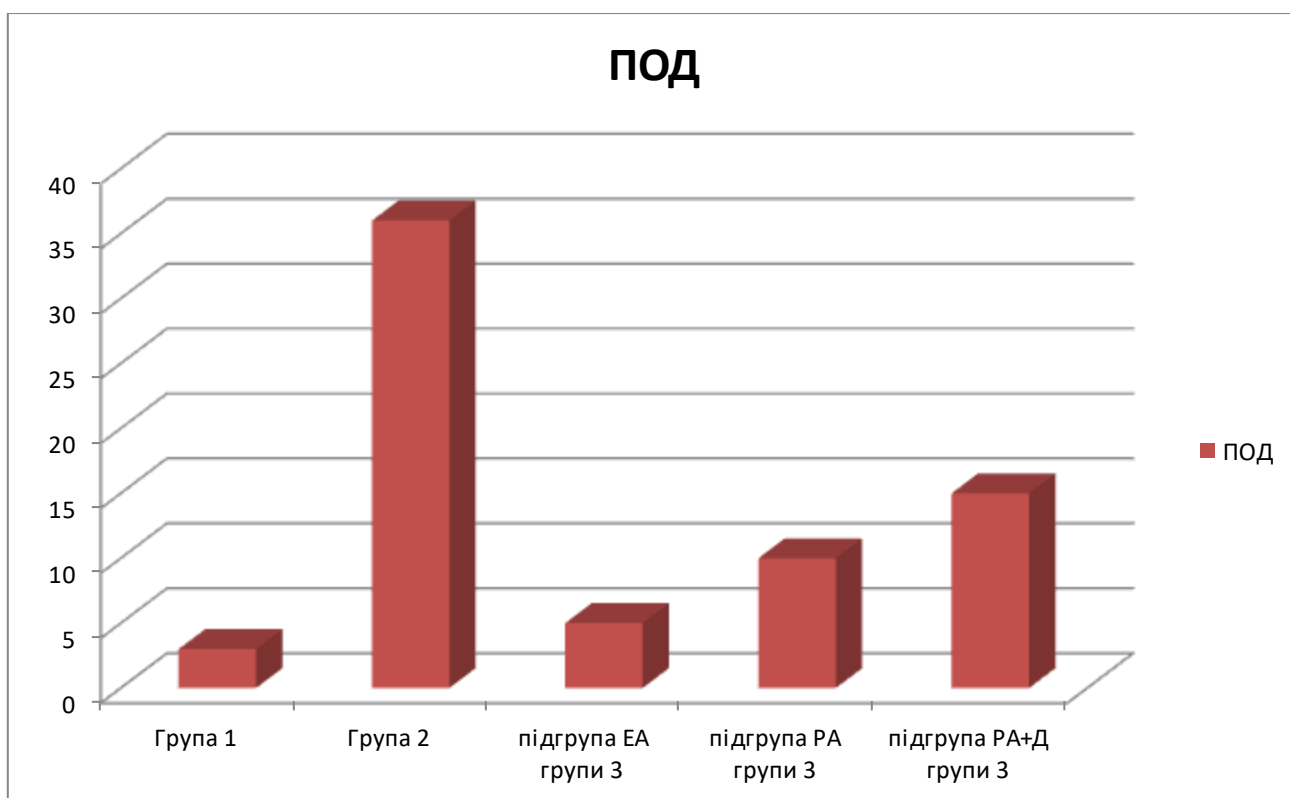
За результатами власного дослідження ПОД призводить до збільшення тривалості ШВЛ ($p = 0,02$), перебування у ВІТ ($p = 0,01$), зниженню та сповільненому відновленню когнітивної функції ($p < 0,05$) та підвищує післяопераційну смертність ($p < 0,05$).

Отже, за результатами двох етапів дослідження, ургентність оперативного втручання підвищує інцидентність ПОД в абдомінальній хірургії, а післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками – це один із головних провокуючих факторів.

На третьому етапі в дослідження увійшли ургентні пацієнти високого ризику, котрим використовували регіонарні техніки післяопераційного знеболення з метою профілактики ПОД. Серед них 32 пацієнта жіночої статі

(53 %) та 28 пацієнтів чоловічої (47 %), віком від 60 до 90 років, яким виконувались оперативні втручання в ургентному порядку з приводу пухлини кишечника (n = 25), жовчнокам'яної хвороби (n = 8), защемлення пахової або післяопераційної вентральної киля (n = 12), перфорації шлунку або кишечника (n = 15).

Інцидентність ПОД у пацієнтів підгрупи ЕА склала 5 % (n = 1), підгрупи РА була 10 % (n = 2), а серед підгрупи РА + Д була 15 % (n = 3). Графічне зображення частоти виникнення ПОД у пацієнтів власного дослідження представлено на рис.6.1.



Примітка. По вісі x – інцидентність ПОД у %, по вісі y – групи пацієнтів дослідження.

Рисунок 6. 1 - Інцидентність ПОД серед пацієнтів дослідження.

Відмічається достовірне зниження ПОД серед геріатричних пацієнтів високого ризику розвитку делірію при використанні, на фоні немедикаментозних методів профілактики, знеболення подовженого епідурального знеболення та регіонарних блокад передньої черевної стінки

($p = 0,01$ та $p = 0,03$ відповідно). При використанні поєднання регіонарних блокад (підгрупа РА + Д) з інфузією дексметомідину протягом 24 год після оперативного втручання в дозуванні $0,1 \text{ мкг} / \text{кг} / \text{год}$, інцидентність ПОД нижча від групи контролю, проте різниця недостовірна ($p = 0,09$).

Згідно результатів низки дослідників [126 - 137] седація агоністом альфа₂- адренорецепторів також знижує інцидентність ПОД, але немає стандарту дозування та тривалості седації. Враховуючи те, що переважна більшість геріатричних пацієнтів має гіпоактивний тип делірію, скоріш за все, седація дексметомідином необхідна лише тим, хто має оцінку за RASS ≥ 1 бали.

Передопераційний рівень когнітивних порушень пацієнтів з підгрупи ЕА достовірно не відрізнявся від когнітивного статусу з групи контролю та пацієнтів підгрупи РА + Д і склав $3,0 [3,0; 4,0]$ бали. В подальшому він поступово покращувався, досягнувши $4,0 [3,0; 5,0]$ ($p = 0,04$) бали на п'ятий день після втручання. Передопераційна оцінка когнітивної функції пацієнтів з підгрупи РА була декілька краще ($4,0 [3,0; 4,5]$ бали), проте теж достовірно не відрізнялася від аналогічного показника ані в групі контролю ані в підгрупі ЕА та РА + Д.

Відновлення когнітивного статусу розпочалося вже з другого дня після операції і досягло максимуму на п'яту добу – $4,0 [3,0; 5,0]$ ($p = 0,01$) бали. На відміну від контрольної групи, де відновлення когнітивних здібностей зафіксовано лише на п'яту добу після операції ($p < 0,05$).

Пацієнти підгруп дослідження мали достовірно кращий когнітивний статус на п'яту добу після операції, ніж на вихідному етапі ($p^W < 0,05$). Ймовірно, поліпшення пов'язано з нівелюванням вагомого фактору, що провокує когнітивну дисфункцію – болю, а також позитивною динамікою основного захворювання.

Перед оперативним втручанням всі пацієнти групи дослідження мали помірно системне запалення, яке поступово зменшувалося до п'ятої післяопераційної доби. Зниження рівня запалення серед підгрупи ЕА

спостерігалось на третю добу після втручання, а серед осіб підгрупи РА та контрольної групи - на п'яту післяопераційну добу. На жодному з етапів вимірювання статистично значущої різниці між геріатричними пацієнтами не визначено ($p > 0,05$). Пацієнти як контрольної так і дослідницької груп згідно значення ЛПІ на вихідному етапі мали тяжке системне запалення та не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). На першу та на третю добу після оперативного втручання показник перевищував аналогічний майже вдвічі у пацієнтів підгрупи РА + Д в порівнянні з контрольною групою та підгрупами ЕА та РА ($p < 0,05$). На п'яту добу значення ЛПІ серед контрольної групи не відрізнялося від аналогічного показника у підгрупі РА (при $p = 0,5$) та в 1,5 рази було нижче відносно підгрупи РА + Д (при $p = 0,04$).

Згідно даних Ya - Wei Li та співавторів, використання епідуральної аналгезії в інтра та післяопераційному періоді у геріатричних пацієнтів при торако – абдомінальних оперативних втручаннях призводить до зменшення тривалості госпітального лікування, тридцятиденної летальності та когнітивних порушень після операції, в тому числі ПОД [175].

За результатами дослідження Tudor E. C. та співавторів [87] післяопераційна активізація пацієнтів при виконанні блокад передньої черевної стінки відбувається майже вдвічі швидше від пацієнтів з епідуральною аналгезією при однаково ефективному знеболенні. За результатами нашого дослідження пацієнти, яким проводили післяопераційне знеболення, використовуючи блокади передньої черевної стінки, перебували у відділенні інтенсивної терапії майже на 1,5 доби менше від пацієнтів з подовженою епідуральною аналгезією ($p > 0,05$). Такий вплив може бути пов'язаний з впливом епідурального знеболення на гемодинаміку пацієнтів.

Ми отримали схожий результат, застосовуючи регіонарні техніки післяопераційного знеболення в ургентній абдомінальній хірургії серед геріатричних хворих. Тривалість перебування у ВІТ менша у пацієнтів підгрупи РА від контрольної групи ($p = 0,02$) та від підгрупи РА + Д ($p =$

0,04), проте достовірно не різниться з підгрупою ЕА ($p = 0,07$). Тривалість перебування у стаціонарі нижче серед пацієнтів підгрупи РА та РА + Д, ніж пацієнтів групи контролю ($p = 0,02$).

Згідно результатів деяких дослідників, інцидентність післяопераційного делірію збільшується при використанні опіоїдів з метою седації пацієнтів, що перебувають на ШВЛ [169, 170]. В дослідженні MENDS дійшли результату, що седация пацієнтів на ШВЛ дексмететомідіном більш прогнозована, а частота делірію вдвічі нижча в порівнянні з пацієнтами, котрим використовували лоразепам [176].

У нашому дослідженні відмічається зниження інцидентності делірію серед пацієнтів з регіональним знеболенням, яким застосовували альфа₂ – агоніст (дексмететомідин) в порівнянні з пацієнтами контрольної групи ($p = 0,09$). Але ПОД реєстрували частіше у пацієнтів з післяопераційною седациєю (РА + Д), ніж серед підгруп виключно з регіонарними техніками знеболення (ЕА та РА), останні також мали нижчу тривалість ШВЛ ($p < 0,01$). Таким чином і тривалість перебування у ВІТ серед підгрупи РА + Д більша ($p = 0,02$), ніж підгрупи РА, проте не відрізняється від ЕА ($p > 0,05$). Загальна тривалість перебування у стаціонарі осіб підгрупи РА + Д нижче в порівнянні з пацієнтами підгрупи ЕА ($p = 0,02$) але не відрізняється від РА ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Щороку збільшується кількість оперативних втручань серед пацієнтів похилого віку. Геріатричні хворі – це особлива когорта пацієнтів, що має підвищену вразливість до виникнення післяопераційних ускладнень, в тому числі і розвитку післяопераційного делірію. У дисертації здійснено теоретичне узагальнення і запропоновані практичні шляхи розв'язання наукової задачі сучасної анестезіології - покращення результатів лікування хворих похилого віку шляхом періопераційного використання методів попередження делірію.

1. Післяопераційний делірій одне з найпоширеніших ускладнень серед геріатричних пацієнтів. Його розвиток асоційований зі збільшенням летальності, терміну госпіталізації та виникненням тривалих когнітивних порушень після виписки зі стаціонару. Пацієнти похилого віку мають підвищений ризик виникнення делірію за рахунок зношеності, мультиморбідності, поліпрагмазії та когнітивних порушень. Велика поширеність ПОД серед пацієнтів похилого віку, численні негативні наслідки та недостатньо вивчене питання профілактики делірію після абдомінальних втручань зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

2. Інцидентність ПОД серед пацієнтів похилого віку в абдомінальній хірургії після планових оперативних втручань становить 3 %. Ризик ПОД серед ургентних пацієнтів вище, частота його розвитку сягає 36 % ($p < 0,05$) та переважає гіпоактивний тип делірію ($p < 0,05$). Післяопераційний делірій збільшує час ШВЛ ($p = 0,02$), тривалість перебування у ВІТ ($p = 0,01$) та госпітальну летальність ($p < 0,05$). Когнітивна функція пацієнтів похилого віку після планових оперативних втручань повертається до вихідного рівня вже на другу добу ($p < 0,05$). Коли відновлення когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли ПОД відбувається лише на п'ятий день після втручання ($p < 0,05$).

3. Однофакторний аналіз визначив, що вік ($r = 0,35$ при $p < 0,05$), вихідний когнітивний дефіцит ($r = 0,47$ при $p < 0,05$), зношеність ($r = 0,33$ при $p < 0,05$), лейкоцитоз ($r = 0,52$ при $p < 0,05$) та післяопераційне знеболення наркотичними анальгетиками (відношення шансів 6,6 95 %, ДІ 1,62 - 27,5) впливають на інцидентність делірію. Геріатричні пацієнти знаходяться в групі ризику розвитку ПОД особливо тоді, коли їх вік ≥ 78 років ($Se = 56,2$ %, $Sp = 82,1$ %, $p = 0,02$, $AUC = 0,705$), оцінка за Mini - Cog ≤ 3 бали ($Se = 87,5$ %, $Sp = 53,5$ %, $p = 0,01$, $AUC = 0,756$), оцінка за шкалою Delphi ≥ 7 балів ($Se = 81,25$ %, $Sp = 78,57$ %, $AUC = 0,8$, $p < 0,001$), оцінка зношеності за Frailty ≥ 3 бали ($Se = 68,7$ %, $Sp = 53,5$ %, $AUC = 0,647$, $p = 0,06$), а рівень лейкоцитів сягає $13,4 * 10^9 / л$ ($Se = 57,1$ % $Sp = 85,2$ %, $AUC = 0,698$, $p = 0,03$).

4. Інцидентність ПОД серед пацієнтів похилого віку з високим ризиком ПОД, котрим застосовували подовжене епідуральне знеболення після ургентних оперативних втручань на органах черевної порожнини становить 5% ($n = 5$), що на 31 % нижче від пацієнтів зі стандартним знеболенням опіюдами ($p = 0,01$). Використання блокад передньої черевної стінки для післяопераційного знеболення пацієнтів похилого віку знижує інцидентність ПОД на 26 % ($p = 0,03$), інцидентність делірію у них складає 10% ($n = 2$).

5. Регіонарне знеболення передньої черевної стінки в поєднанні з інфузією дексмедетомідину в дозуванні 0,1 мкг / кг / год протягом 24 год після оперативного втручання недостовірно знижує інцидентність ПОД ($p = 0,09$), яка складає 15% ($n = 3$) серед геріатричних пацієнтів високого ризику та збільшує тривалість ШВЛ ($p = 0,01$) та час перебування у ВІТ ($p < 0,05$).

6. Впровадження запропонованого алгоритму попередження та лікування післяопераційного делірію у хворих похилого віку, оперованих ургентно з приводу гострої абдомінальної хірургічної патології, зменшує інцидентність післяопераційного делірію на 16 – 31 %, за рахунок чого прискорюється відновлення після оперативного втручання, скорочується час перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На передопераційному етапі разом із загально - клінічним та лабораторним обстеженням пацієнтів слід рутинно проводити оцінку рівня зношеності та вихідних когнітивних порушень.

2. Задля визначення пацієнтів групи ризику та тактики їх періопераційного ведення слід проводити оцінку ризику розвитку ПОД за модифікованою шкалою Delphi з урахуванням віку, повсякденної фізичної активності, алкоголізму в анамнезі, перенесеного делірію, порушення слуху, невідкладності та типу оперативного втручання, перебування у ВІТ та рівня лейкоцитів.

3. Пацієнтам з низьким ризиком розвитку ПОД (оцінка за шкалою Delphi < 7 балів) використовувати немедикаментозні методи профілактики ПОД, а саме: уникати бензодіазепінів та антихолінергічних препаратів, мінімізувати період рідинного голодування перед операцією, підтримувати добовий біоритм «день – ніч», проводили адекватний контроль за болем, орієнтувати пацієнтів в часі та забезпечити повернення окулярів та слухових апаратів, якщо їх використовував пацієнт в повсякденному житті. А також забезпечити зменшення шуму та світлових подразників у ВІТ задля нормалізації сну, за можливості, уникати постійних катетерів, проводити раннє харчування та мобілізацію пацієнтів, задіяти родину в процесі відновлення.

4. Пацієнтам з високим ризиком розвитку післяопераційного делірію (оцінка за шкалою Delphi \geq 7 балів) в поєднанні з немедикаментозними методами профілактики ПОД, слід уникати післяопераційного знеболення наркотичними анальгетиками та використовувати одну з регіонарних технік знеболення передньої черевної стінки (TAP – блок або RshBl) або подовжену епідуральну аналгезію.

5. Геріатричним пацієнтам з високим ризиком розвитку ПОД та оцінкою за RASS > 0 балів, слід розглянути комбінацію вищеперерахованих

методів з інфузією дексмететомедіну протягом 24 годин після оперативного втручання в дозуванні 0,1 мкг / кг / год.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016 [cited 2021 Jun 07]. 121 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>
2. Global elderly care in crisis. *Lancet*. 2014;383(9921):927. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60463-3.
3. National Audit Office (NAO). Report by the Comptroller and Auditor General. Emergency admissions to hospital: managing the demand [Internet]. National Audit Office; 2013 Oct 30 [cited 2021 Jun 07]. Available from: <https://www.nao.org.uk/report/emergency-admissions-hospitals-managing-demand/>
4. Morganti KG, Bauhoff S, Blanchard JC, Abir M, Iyer N, Smith A, et al. The Evolving Role of Emergency Departments in the United States. *Rand Health Q*. 2013 Jun 1;3(2):3.
5. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO; 2015 [cited 2021 Jun 07]. 260 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1
6. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1202-11. doi:10.1213/ANE.0b013e3182147f6d
7. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol*. 2010;67(3):338-44. doi: 10.1002/ana.21899.
8. Bramley P, McArthur K, Blayney A, McCullagh I. Risk factors for postoperative delirium: An umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;93:106063. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.106063.

9. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(4):221-7. doi: 10.1159/000091022.
10. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):210-20. doi: 10.1038/nrneurol.2009.24.
11. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26-31. doi:10.1159/000140804.
12. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1373-1381. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2273.
13. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, 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;62(7):1335-40. doi: 10.1111/jgs.12885.
14. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):197-214. doi:10.1017/S104161020600425X
15. Ahn EJ, Bang SR. Risk factors associated with treatment of hyperactive postoperative delirium in elderly patients following hip fracture surgery under regional anesthesia: a nationwide population-based study. *Braz J Anesthesiol*. 2021:S0104-0014(21)00160-3. doi: 10.1016/j.bjane.2021.03.020.
16. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249(1):173-8. doi:10.1097/SLA.0b013e31818e4776
17. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. 2010;97(2):273-80. doi: 10.1002/bjs.6843.

18. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.
19. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594.
20. Abelha FJ, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Santos A, Machado JC, et al. Apolipoprotein E e4 allele does not increase the risk of early postoperative delirium after major surgery. *J Anesth*. 2012. doi: 10.1007/s00540-012-1326-5.
21. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium: erratum. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(9):718-9. doi: 10.1097/EJA.0000000000000872.
22. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD006211. doi: 10.1002/14651858.CD006211.
23. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852-7.
24. Hsieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):512-20. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7779.
25. Korc-Grodzicki B, Root JC, Alici Y. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(1):60-9. doi: 10.1016/j.jgo.2014.10.002
26. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Anesthesiol Clin*. 2011;29:721-7.

27. Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26-31. doi:10.1159/000140804
28. Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Shotwell MS, Feng X, Wilson JE, et al. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021;133(5):1152-61. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544.
29. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2467-73.
30. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*. 2012;308:73-81.
31. Marcantonio ER. In the clinic. Delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154(11). doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-01006.
32. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Післяопераційний делірій у планових пацієнтів похилого віку. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2019;1(2):134-7. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-134-137.
33. Milstein A, Barak Y, Kleinman G, Pollack G, et al. The incidence of delirium immediately following cataract removal surgery: A prospective study in the elderly. *Aging Mental Health* 2001; 4:178-81. doi: 10.1080/13607860050008709
34. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):516-22. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49108.x.
35. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249(1):173-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818e4776.
36. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):197-214. doi: 10.1017/S104161020600425X.

37. Ahn EJ, Kim HJ, Kim KW, Choi HR, Kang H, Bang SR. Comparison of general anaesthesia and regional anaesthesia in terms of mortality and complications in elderly patients with hip fracture: a nationwide population-based study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e029245. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029245
38. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. 2010;97(2):273-80. doi: 10.1002/bjs.6843.
39. Segal-Gidan F. Postoperative confusion in older adults. *JAAPA*. 2017;30(4):12-16. doi: 10.1097/01.JAA.0000513345.29384.39.
40. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.
41. Cavaliere F, D'Ambrosio F, Volpe C, Masieri S. Postoperative delirium. *Curr Drug Targets*. 2005;6:807-14.
42. Anand A, MacLulich AMJ. Delirium in older adults. *Medicine*. 2021;49(1):26-31. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.10.002
43. Agostini JV, Inouye SK. Delirium. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1503-15.
44. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1-20.
45. Figueroa-Ramos M, Arroyo-Novoa C, Lee K, Padilla G, Puntillo K. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35:781-95.
46. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit*. 2019 3;25:3262-70. doi: 10.12659/MSM.914435.
47. John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, et al. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with

postoperative delirium. *J Intensive Care*. 2017;5:29. doi: 10.1186/s40560-017-0224-1.

48. Müller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, et al. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):114-22. doi: 10.1097/EJA.0000000000000888.

49. American Geriatrics Society. Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults [Internet]. American Geriatrics Society; 2014 Oct 10 [cited 2021 Jun 07]. Available from: http://www.geriatricscareonline.org/toc/postoperative_deliriumCL018

50. Sieber F, Pauline R. Geriatric anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2015. p. 2412-4.

51. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162:457-63.

52. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res*. 2011 Dec;71(6):395-403. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.06.001.

53. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg*. 2011;146(3):295-300. doi: 10.1001/archsurg.2011.14.

54. Angles EM, Robinson TN, Biffl WL, Johnson J, Moss M, Tran ZV, et al. Risk factors for delirium after major trauma. *Am J Surg*. 2008;196(6):864-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.037.

55. Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ, Ma D, Maze M. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *BMJ*. 2011;343:4331.

56. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med.* 2001;161(20):2467-73.
57. Damuleviciene G, Lesauskaite V, Macijauskiene J. Postoperative cognitive dysfunction of older surgical patients. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(3):169-75.
58. Inouye SK, Growdon M, Fong T. Delirium. In: Halter JB., Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et al., editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology* [Internet]. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2017 [cited 2021 Jun 07]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1923>
59. Трембач НВ. Анестезия у пациентов с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии.* 2017;3:19-34. doi: 10.21320/1818-474X-2017-3-19-34
60. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2012;215(4):453-66. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017.
61. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(4):1471-81. doi: 10.3233/JAD-180416.
62. Aceto P, Antonelli Incalzi R, Bettelli G, Carron M, Chiumiento F, Corcione A, et al. Perioperative Management of Elderly patients (PriME): recommendations from an Italian intersociety consensus. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(9):1647-73. doi: 10.1007/s40520-020-01624-x.

63. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive «vital signs» measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-7.
64. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*. 2019;131(3):477-491. doi: 10.1097/ALN.0000000000002729.
65. Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth*. 2012;59(3):304-20. English, French. doi: 10.1007/s12630-011-9658-4.
66. Mistraletti G, Carloni E, Cigada M, Zambrelli E, Taverna M, Sabbatini G, et al. Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva anesthesiol*. 2008;74(6):329-33.
67. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. *Sleep*. 2006;29:707-16.
68. De Geer L, Fredrikson M, Tibblin AO. Frailty predicts 30-day mortality in intensive care patients: A prospective prediction study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(11):1058-65. doi: 10.1097/EJA.0000000000001156.
69. Hubbard RE, Peel NM, Samanta M, Gray LC, Mitnitski A, Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes. *Age Ageing*. 2017;46(5):801-6. doi:10.1093/ageing/afx081
70. Ushida T, Yokoyama T, Kishida Y, Hosokawa M, Taniguchi S, Inoue S, et al. Incidence and risk factors of postoperative delirium in cervical spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(23):2500-4. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b321e6.
71. Dovjak P, Iglseder B, Mikosch P, Gosch M, Müller E, Pinter G, et al. Treatment and prevention of postoperative complications in hip fracture patients: infections and delirium. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(19-20):448-54. doi: 10.1007/s10354-013-0228-y.

72. Kip MJ, Neumann T, Jugel C, Kleinwaechter R, Weiss-Gerlach E, Guill MM, et al. New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital. *Anesthesiology*. 2008;109(2):171-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817f5be3.
73. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015 Sep;115(3):418-26. doi: 10.1093/bja/aeu458.
74. Zhou Y, Li Y, Wang K. Bispectral Index Monitoring During Anesthesia Promotes Early Postoperative Recovery of Cognitive Function and Reduces Acute Delirium in Elderly Patients with Colon Carcinoma: A Prospective Controlled Study using the Attention Network Test. *Med Sci Monit*. 2018;24:7785-7793. doi: 10.12659/MSM.910124.
75. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 ;22(7):492-9. doi: 10.1017/s0265021505000840.
76. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;22 Suppl 3:67-79. doi: 10.3233/JAD-2010-101086.
77. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(5):651-7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
78. Ely EW. The ABCDEF Bundle: Science and Philosophy of How ICU Liberation Serves Patients and Families. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):321-330. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
79. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals:

Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med.* 2017;45(2):171-178. doi: 10.1097/CCM.0000000000002149.

80. Miller MA, Govindan S, Watson SR, Hyzy RC, Iwashyna TJ. ABCDE, but in that order? A cross-sectional survey of Michigan intensive care unit sedation, delirium, and early mobility practices. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Jul;12(7):1066-71. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-066OC.

81. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Feb;17(1):43-9. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283427243.

82. Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, Byrum DG, Kumar VK, Devlin JW, et al. Improving Health Care for Critically Ill Patients Using an Evidence-Based Collaborative Approach to ABCDEF Bundle Dissemination and Implementation. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15(3):206-16. doi: 10.1111/wvn.12290.

83. Shafer SL, Billard V. Pharmacologie des agents anesthésiques chez les patients âgés. *Age.* 2000;70(65):60.

84. Heo DY, Hwang BM. Intravenous Patient-controlled Analgesia Has a Positive Effect on the Prognosis of Delirium in Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *Korean J Pain.* 2014;27(3):271-7. doi: 10.3344/kjp.2014.27.3.271.

85. Kartalov A, Jankulovski N, Kuzmanovska B, Zdravkovska M, Shosholcheva M, Tolevska M, et al. The Effect of Rectus Sheath Block as a Supplement of General Anesthesia on Postoperative Analgesia in Adult Patient Undergoing Umbilical Hernia Repair. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017;38(3):135-42. doi: 10.2478/prilozi-2018-0014.

86. Godden AR, Marshall MJ, Grice AS, Daniels IR. Ultrasonography guided rectus sheath catheters versus epidural analgesia for open colorectal cancer surgery in a single centre. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(8):591-4. doi: 10.1308/003588413x13629960049270

87. Tudor EC, Yang W, Brown R, Mackey PM. Rectus sheath catheters provide equivalent analgesia to epidurals following laparotomy for colorectal surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(7):530-3. doi: 10.1308/rcsann.2015.0018
88. De Castro SM, Ünlü Ç, Tuynman JB, Honig A, van Wagenveld BA, Steller EP, et al. Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient. *Am J Surg.* 2014;208(1):26-32. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.029.
89. Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, Vijitmala K, Danpornprasert P, Toaditthep P, et al. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):39. doi: 10.1186/s12871-019-0694-x. Erratum in: *BMC Anesthesiol.* 2019 Apr 22;19(1):58.
90. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO; 2015 [cited 2021 Jun 07]. 260 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1
91. National Institute of Statistics. Demographic. Indicators Estimates for the year 2018 [Internet]. Italian National Institute of Statistics; 2019 Feb 7 [cited 2021 Jun 07]. Available from: https://www.istat.it/it/files//2019/02/Indicatoridemografici2018_EN.pdf.
92. Cohen JE. Human population: the next half century. *Science.* 2003 Nov 14;302(5648):1172-5. doi: 10.1126/science.1088665.
93. World Health Organization. World Health Statistics. Global Health Observatory Data Repository. Life tables [Internet]. World Health Organization; No date [cited 2021 Jun 07]. Available from: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=720>
94. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374(9696):1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
95. Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):505-16. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.007.

96. Aalami OO, Song HM, Fang TD, Nacamuli RP. Physiological features of aging persons. *Arch Surg.* 2003;138(10):1068-76.
97. Barbagallo M, Dominguez LJ, Cucinotta D. The place of frailty and vulnerability in the surgical risk assessment: should we move from complexity to simplicity? *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(3):237-9. doi: 10.1007/s40520-017-0887-4.
98. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2012;215(4):453-66. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017.
99. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
100. Sousa RM, Cleusa CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet.* 2009;374(9794):1821-30.
101. Bettelli G. Preoperative evaluation of the elderly surgical patient and anesthesia challenges in the XXI century. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(3):229-235. doi: 10.1007/s40520-018-0896-y.
102. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(6):637-46. PMID: 21617627.
103. Marengoni A, Bonometti F, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, et al. In-hospital death and adverse clinical events in elderly patients according to disease clustering: the REPOSI study. *Rejuvenation Res.* 2010;13(4):469-77. doi: 10.1089/rej.2009.1002.

104. Gorup E, Rifel J, Petek Šter M. Anticholinergic Burden and Most Common Anticholinergic-acting Medicines in Older General Practice Patients. *Zdr Varst.* 2018;57(3):140-7. doi: 10.2478/sjph-2018-0018.
105. Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2016;222(5):930-47. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.026.
106. Zhang X, Zhou S, Pan K, Li X, Zhao X, Zhou Y, et al. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1697-703. doi: 10.2147/CIA.S146009.
107. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
108. World Health Department. Department of Mental Health and Substance Abuse. *Dementia: a public health priority.* Geneva: WHO; 2012.
109. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(10):1723-32.
110. de Lange E, Verhaak P, van der Meer K. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(2):127-34. doi: 10.1002/gps.3814
111. Морган ДЭ, Михаил МС. Клиническая анестезиология. Том 2. Физиологические основы проведения анестезии. Москва: БИНОМ; 2004. 357с.
112. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhesi J, Foo I, Goodall J, et al. Perioperative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2014;69(Suppl 1):81-98. doi: 10.1111/anae.12524.

113. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-74. doi: 10.1001/jama.2017.12067.
114. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367:30-9.
115. Oh ES, Li M, Fafowora TM, Inouye SK, Chen CH, Rosman LM, et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(9):900-10. doi: 10.1002/gps.4233.
116. Björkelund KB, Hommel A, Thorngren KG, Gustafson L, Larsson S, Lundberg D. Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(6):678-88. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02232.x.
117. Zaubler TS, Murphy K, Rizzuto L, Santos R, Skotzko C, Giordano J. Quality improvement and cost savings with multi component delirium interventions: Replication of the Hospital Elder Life Program in a community hospital. *Psychosomatics*. 2013;54:219-26.
118. Robinson S, Vollmer C. Undermedication for pain and precipitation of delirium. *Medsurg Nurs*. 2010;19:79-83.
119. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006;67:1251-3.
120. Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, Bogø S, Søballe K, Kehlet H. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2012;108:607-11.
121. Mouzopoulos G, Vasiliadis G, Lasanianos N, Nikolaras G, Morakis E, Kaminaris M. Fascia iliaca block prophylaxis for hip fracture patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Orthop Traumatol*. 2009 Sep;10(3):127-33. doi: 10.1007/s10195-009-0062-6.

122. Kinjo S, Lim E, Sands LP, Bozic KJ, Leung JM. Does using a femoral nerve block for total knee replacement decrease postoperative delirium? *BMC Anesthesiol.* 2012;12:4.
123. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1338-44.
124. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, 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;29:1370-9. doi:10.1097/00003246-200107000-00012
125. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *J. Pain Symptom Manage.* 2005;29:368-75.
126. Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today.* 2017;47(7):815-26. doi: 10.1007/s00595-016-1441-2.
127. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21-6. doi: 10.1097/00000542-200601000-00005.
128. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489-99. doi: 10.1001/jama.2009.56.
129. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R38. doi: 10.1186/cc8916.

130. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47(6):869-76. doi: 10.1345/aph.1AR708.

131. Geng J, Qian J, Cheng H, Ji F, Liu H. The Influence of Perioperative Dexmedetomidine on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152829. doi: 10.1371/journal.pone.0152829.

132. Liu X, Xie G, Zhang K, Song S, Song F, Jin Y, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2017;38:190-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.026.

133. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* 2009;111(5):1075-84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b6a783.

134. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30580-3.

135. Li X, Yang J, Nie XL, Zhang Y, Li XY, Li LH, et al. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170757. doi: 10.1371/journal.pone.0170757.

136. Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33(5):940-5. doi: 10.1097/01.ccm.0000162565.18193.e5.

137. Priye S, Jagannath S, Singh D, Shivaprakash S, Reddy DP. Dexmedetomidine as an adjunct in postoperative analgesia following cardiac

surgery: A randomized, double-blind study. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(4):353-8. doi: 10.4103/1658-354X.154715.

138. Balkanay OO, Goksedef D, Omeroglu SN, Ipek G. The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(2):209-14. doi: 10.1093/icvts/ivu367.

139. Li CJ, Wang BJ, Mu DL, Hu J, Guo C, Li XY, Ma D, Wang DX. Randomized clinical trial of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Surg.* 2020 Jan;107(2):e123-e132. doi: 10.1002/bjs.11354.

140. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152(8):e171505. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1505.

141. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2018;121(2):384-97. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.046.

142. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40(3):731-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182376e4f.

143. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):515-23. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70166-8.

144. Avidan MS, Fritz BA, Maybrier HR, Muench MR, Escallier KE, Chen Y, et al. The Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments (PODCAST) study: protocol for an international multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005651. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005651.
145. Al-aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687-94.
146. Artemiou P, Bily B, Bilecova-Rabajdova M, Sabol F, Torok P, Kolarcik P, et al. Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015;12(2):126-33. doi: 10.5114/kitp.2015.52853.
147. Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2016;86:20-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.05.005.
148. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Melatonin secretion after surgery. *Lancet*. 2000;356(9237):1244-5.
149. Scholtens RM, de Rooij SE, Vellekoop AE, Vrouwenraets BC, van Munster BC. Preoperative CSF Melatonin Concentrations and the Occurrence of Delirium in Older Hip Fracture Patients: A Preliminary Study. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167621. doi: 10.1371/journal.pone.0167621.
150. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС, Гудзь ДП. Профілактика та періопераційний скринінг післяопераційного делірію серед ургентних пацієнтів похилого віку. *Вісн. пробл. біології і медицини*. 2020;2:22-6. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-22-26
151. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB, Camu F; Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(1):149-59. doi: 10.1016/j.bpa.2006.12.001.

152. Макаров СВ, Островский ВК, Машенко АВ, Янголенко ДВ. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. Клинич. лаб. диагностика. 2006;6:50-3.

153. Kerminen H, Huhtala H, Jäntti P, Valvanne J, Jämsen E. Frailty Index and functional level upon admission predict hospital outcomes: an interRAI-based cohort study of older patients in post-acute care hospitals. BMC Geriatr. 2020;20(1):160. doi: 10.1186/s12877-020-01550-7.

154. Точило СА. Прогностическая ценность уровней общего белка и альбумина у пациентов в абдоминальной хирургии. Новости хирургии. 2020;(2):180-7. doi: 10.18484/2305-0047.2020.2.180

155. Kim MY, Park UJ, Kim HT, Cho WH. DELirium Prediction Based on Hospital Information (Delphi) in General Surgery Patients. Medicine (Baltimore). 2016;95(12):e3072. doi:10.1097/MD.0000000000003072

156. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, винахідники; Запорізький державний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку. Патент України No 144118. 2020 Верес. 10.

157. Соловьева АП, Горячев ДВ, Архипов ВВ. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(4):218-30. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230

158. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. Crit Care Clin. 2017;33(2):225-43. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.005

159. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, 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;29:1370-9. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012

160. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Фактори ризику післяопераційного делірію в некардіальній хірургії. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;4:108-13. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-108-113
161. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Післяопераційний делірій і когнітивні порушення при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання. Медицина невідкладних станів. 2020;16(7-8):60-6. doi: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223705.
162. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77. doi: 10.1186/cc7892.
163. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009;37(1):177-83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fcf9.
164. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(1):76-81. doi: 10.1093/gerona/58.1.m76.
165. Leung JM, Sands LP, Paul S, Joseph T, Kinjo S, Tsai T. Does postoperative delirium limit the use of patient-controlled analgesia in older surgical patients? *Anesthesiology*. 2009;111(3):625-31. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181acf7e6.
166. Segal-Gidan F. Postoperative confusion in older adults. *JAAPA*. 2017;30(4):12-16. doi: 10.1097/01.JAA.0000513345.29384.39.
167. Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-Arunsumrit P, Wiwatnodom N, Rewuri N, Chaiwat O. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):40. doi: 10.1186/s12877-020-1449-8.
168. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Delirium: prevention, diagnosis and management. (Clinical guideline 103) [Internet]. London

(UK); 2010 [cited 2021 Jun 07]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>.

169. Wang CG, Qin YF, Wan X, Song LC, Li ZJ, Li H. Incidence and risk factors of postoperative delirium in the elderly patients with hip fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):186. doi: 10.1186/s13018-018-0897-8.

170. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1578-89.

171. Wang CG, Qin YF, Wan X, Song LC, Li ZJ, Li H. Incidence and risk factors of postoperative delirium in the elderly patients with hip fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):186. doi: 10.1186/s13018-018-0897-8.

172. Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-Arunsumrit P, Wiwatnodom N, Rewuri N, Chaiwat O. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):40. doi: 10.1186/s12877-020-1449-8.

173. Janssen TL, Steyerberg EW, Faes MC, Wijsman JH, Gobardhan PD, Ho GH, et al. Risk factors for postoperative delirium after elective major abdominal surgery in elderly patients: A cohort study. *Int J Surg*. 2019;71:29-35. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.09.011.

174. Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(10):946-56. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.069

175. Li YW, Li HJ, Li HJ, Feng Y, Yu Y, Guo XY, et al. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:144. doi: 10.1186/s12871-015-0118-5.

176. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain

dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA. 2007;298(22):2644-53. doi: 10.1001/jama.298.22.2644.

177. Демитер ІМ, Доля ОС, Гудзь ДП, Данилюк МБ, Воротинцев СІ. Удосконалення технологій періопераційної профілактики делірію у пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1:47-53. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-47-53.

ДОДАТОК А1


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ТОВ «INTO-SANA»
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «20» березня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демитер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01, №u201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік в ТОВ «INTO-SANA», відділення Анестезіології та ІТ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 15/09/2020 року по 15/03/2021 року
6. Загальна кількість спостережень³ 40
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання серед пацієнтів похилого віку.
8. Зауваження, додатки² немає

«20» березня 2021 р.

Відповідальний за впровадження
 Зав. відділення Анестезіології та ІТ
 ТОВ «INTO-SANA»

(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



ДОДАТОК А2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва протоколу для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демитер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її повна назва, пр. ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку; пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01, №201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, великі дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 роки в КНП «МЛЕтаШМД» ЗМР відділення інтенсивної терапії на 15 ліжок
(назва лікарсько-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 15/09/2020 року по 15/03/2021 року
6. Загальна кількість спостережень¹ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання серед пацієнтів похилого віку.
8. Зауваження, додатки² немає

«18» 03 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
зав. відділенням інтенсивної
терапії на 15 ліжок
КНП «МЛЕтаШМД» ЗМР

Петренко Ю.М.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводить впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК АЗ


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КНП «МОКЛ» МОП
 Рямар П.І.
 (керівник установи, на якій здійснюється впровадження)
 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демитер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01, №u201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17, 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік в КНП «Миколаївська Обласна Клінічна Лікарня» МОП, відділення анестезіології, інтенсивної терапії
(назва лікувально-профілактичної установи)²
5. Строки впровадження² з 15/09/2020 року по 15/12/2020 року
6. Загальна кількість спостережень³ 30
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання серед пацієнтів похилого віку.
8. Зауваження, додатки² немає

« 18 » грудня 20 20 р.

Відповідальний за впровадження:
 в.о. зав. відділенням анестезіології та інтенсивної терапії
 КНП «МОКЛ» МОП



Закерничний В.І.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демитер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01, №u201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17, 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 роки в КНП «МЛетаШМД» ЗМР відділення анестезіології з операційним блоком
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 15/09/2020 року по 15/03/2021 року
6. Загальна кількість спостережень³ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання серед пацієнтів похилого віку.
8. Зауваження, додатки² немає

«02» 03 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

зав. відділенням анестезіології з операційним блоком
КНП «МЛетаШМД» ЗМР

Назаренко О.М.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор ТОВ «Візус»
 Завгородній С. М.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 22 » 12 20 20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демітер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку; пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01. №u201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік в ТОВ «ВІЗУС», лікувально-діагностичне відділення №3
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 15/09/2020 року по 15/12/2020 року
6. Загальна кількість спостережень³ 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання хворих.
8. Зауваження, додатки² немає

« 22 » 12 20 20 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. лікувально-діагностичним
 відділенням №3
 ТОВ «Візус»



Данилюк М. Б.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
 Софілканіч М. М.
 (керівник установи, в якій проводиться впровадження)
 12 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Демітер Інна Миколаївна, Воротинцев Сергій Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку: пат. 144118 Україна: МПК G01N 33/50 A61B 5/01, №u201911452; заявл. 26.11.19; опубл. 10.09.20, Бюл. №17. 4 с.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 рік в ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 15/09/2020 року по 15/12/2020 року
6. Загальна кількість спостережень³ 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується зменшення інцидентності післяопераційного делірію та прискорення одужання хворих.
8. Зауваження, додатки² немає

«12» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. каф. факультетської хірургії ЗДМУ
 д. мед. н., проф.



Клименко А. В.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Післяопераційний делірій у планових пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2019;1(2):134-7. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-134-137.

(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Demyter I, Gudz D, Vorotyntsev S. Incidence of postoperative delirium according to cognitive status, improved responsiveness and inflammatory response at elderly patients in urgent abdominal surgery. J Educ Health Sport. 2019;9(11):163-73. doi: 10.12775/JEHS.2019.09.11.013

(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз даних, інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті).

3. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС, Гудзь ДП. Профілактика та періопераційний скринінг післяопераційного делірію серед ургентних пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;2:22-6. doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-22-26.

(Дисертантом проведено вивчення та аналіз літератури, оформлення статті).

4. Демитер ІМ., Воротинцев СІ., Доля ОС. Фактори ризику післяопераційного делірію в некардіальній хірургії. Вісн. пробл. біології і медицини. 2020;4:108-13. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-108-113.

(Дисертантом проведено проведено вивчення та аналіз літератури відбір, клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Післяопераційний делірій і когнітивні порушення при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання. Медицина невідкладних станів. 2020;16(7-8):60-6. doi: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223705.

(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистичний аналіз даних, інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті).

6. Демитер ІМ, Доля ОС, Гудзь ДП, Данилюк МБ, Воротинцев СІ. Удосконалення технологій періопераційної профілактики делірію у пацієнтів похилого віку. Вісн. пробл. біології і медицини. 2021;1:47-53. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-47-53.

(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Геріатрична анестезіологія: найцікавіші публікації 2016 - 2017 років. Матеріали конференцій Асоціації анестезіологів Запорізької області «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії»; 2017 Верес 08-09; Бердянськ. Бердянськ; 2017. с. 10-4.

(Дисертантом проведено вивчення та аналіз літератури, написання тез).

8. Момот НВ, Воротинцев СІ, Демитер ІМ, Гриценко КВ. ТАП - блок для післяопераційного знеболювання в ургентній абдомінальній хірургії. Тези одинадцятого Британо-українського симпозіуму «Інноваційні

технології та методики в анестезіології та ІТ»; 2019 Квіт 17-20; Київ. Київ; 2019. с. 241.

(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, клінічне обстеження та лікування, оформлення тез).

9. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС, Гудзь ДП. Інцидентність ПОД та рівень когнітивних порушень при застосуванні регіонарних технік для післяопераційного знеболення в ургентній абдомінальній хірургії. Тези доп. конгресу анестезіологів України «Pain, anaesthesia and intensive care»; 2020 Верес 25-26; Київ. Київ; 2020. с. 78.

(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Демитер ІМ, Воротинцев СІ. Фактори ризику післяопераційного делірію в некардіальній хірургії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання»; 2020 Жовт 15-17; Київ. Київ; 2020. с. 14.

(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, клінічне обстеження, лікування, статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення тез).

11. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, Доля ОС. Інцидентність післяопераційного делірію та когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку при планових оперативних втручаннях. Тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2018»; 2018 Квіт 18-25, Трав 30; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. с. 50-1.

(Здобувач провела збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистичну обробку, написання тез).

12. Демитер ІМ, Воротинцев СІ, винахідники; Запорізький державний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку. Патент України No 144118. 2020 Верес. 10.

(Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, формування формули винаходу та підготовка корисної моделі до патентування)

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Доповідь на конференції Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії «Геріатрична анестезіологія: найцікавіші публікації 2016-2017 років», м. Бердянськ, 2017.

2. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Післяопераційний делірій у пацієнтів похилого віку після планових оперативних втручань», м. Запоріжжя, 2018.

3. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019», «Післяопераційний делірій у пацієнтів похилого віку», м. Запоріжжя, 2019.

4. Доповідь на Конгресі анестезіологів України 2019 «Післяопераційний делірій у пацієнтів похилого віку в ургентній абдомінальній хірургії», м. Київ, 2019.

5. Доповідь на IV міжнародному симпозіумі «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» « Як зменшити ризик післяопераційного делірію у літніх хворих?», 29-30 жовтня 2020 року, Дніпро.

6. Доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» «Удосконалення періопераційної профілактики делірію серед пацієнтів похилого віку», on-line, м. Запоріжжя, 2021.

ДОДАТОК Г
ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ



(11) **144118**(19) **UA**(51) **МПК***G01N 33/50 (2006.01)*(21) Номер заявки: **u 2019 11452**(22) Дата подання заявки: **26.11.2019**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.09.2020**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.09.2020, Бюл. № 17**

(72) Винахідники:

**Демитер Інна Миколаївна, UA,
Воротинцев Сергій Іванович, UA**

(73) Власники:

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA,
Демитер Інна Миколаївна, вул. Незалежної України, 39-г, кв. 53, м. Запоріжжя, 69035, UA,
Воротинцев Сергій Іванович, вул. Кіяшко, 57, кв. 16, м. Запоріжжя, 69068, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ВИБОРУ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІУ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб вибору профілактики післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку шляхом використання бальної шкали Delphi (max - 15 балів, min - 0 балів), при цьому оцінюють вік, фізичну активність, наявність алкоголізму, порушення слуху, наявність делірію в анамнезі, ургентність оперативного втручання, об'єм оперативного втручання, необхідність перебування у відділенні інтенсивної терапії, а також рівень запальної відповіді, який відрізняється тим, що рівень запальної відповіді визначають за рівнем лейкоцитів (1 бал) і при сумарній кількості балів <7 проводять немедикаментозну профілактику, а саме розвішують настінні годинники в палаті, нормалізують чергування сну та неспання, повертають у використання предмети для покращення зору та слуху (окуляри, слухові апарати), якомога раніше видаляють дренажі та катетери, інтубаційні трубки, не фіксують пацієнтів, забезпечують знаходження рідних поруч в післяопераційному періоді, а при сумі балів ≥ 7 поєднують немедикаментозні та фармакологічні методи профілактики, а саме застосовують бупівакаїн для епідурального знеболення в інтра- та післяопераційному періоді або застосовують блокади поперечного простору живота бупівакаїном з дексаметазоном для післяопераційного знеболення.

ДОДАТОК Д
АЛГОРИТМ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО
ВІКУ

