Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

На правах рукописи

Пантелеев Олег Олегович

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕЛИРИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ…… 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 13
1.1 Концептуальные проблемы исследований делирия…… 13
1.1.1 Текущее состояние исследований делирия у пациентов с инфарктом миокарда…… 13
1.1.2 Терминологическая неопределённость и сложности диагностики делирия …… 15
1.2 Этиология и патогенез делирия…… 18
1.2.1 Теории развития делирия…… 18
1.2.2 Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе делирия…… 21
1.2.3 Биомаркеры повреждения головного мозга у пациентов с делирием…… 22
1.3 Особенности делирия при инфаркте миокарда…… 23
1.4 Профилактика делирия…… 25
1.5 Лечение делирия…… 27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 30
2.1 Объект и схема исследования…… 30
2.2. Методы исследования…… 35
2.2.1 Диагностика делирия …… 36
2.2.2 Эхокардиография…… 37
2.2.3 Гематологические исследования…… 39
2.2.4 Гематологические индексы системного воспаления…… 39
2.2.5 Получение и подготовка образцов…… 40
2.2.6 Иммуноферментный анализ…… 40
2.2.6.1 Определение концентрации IL-1β…… 40
2.2.6.2 Определение концентрации IL-6…… 41
2.2.6.3 Определение концентрации IL-10…… 41

2.2.6.4 Определение концентрации IL-17……..……..……..…… 41
2.2.6.5 Определение концентрации TNF-α.…….…….... 42
2.2.6.6 Определение концентрации прокальцитонина.…….…… 42
2.2.6.7 Определение концентрации нейронспецифической энолазы……. 42
2.2.7 Статистическая обработка данных……..……..……..... 43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..……..……..…… 45
3.1 Распространённость, основные клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные ассоциации и исходы у пациентов с делирием при инфаркте миокарда...……... 45
3.1.1 Основные характеристики исследуемой популяции и пациентов с инфарктом миокарда, осложнившимся делирием……..……..…….. 45
3.1.2 Динамика основных характеристик исследуемой популяции за 2012 – 2022 гг. Парадокс «распространённость/летальность»……..... 47
3.1.3 Клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные ассоциации делирия у пациентов с инфарктом миокарда ……..… 52
3.2 Адъювантное назначение маннитола для профилактики развития делирия пациентам с ИМ……... 61
3.2.1 Клинико-анамнестическая, лабораторная и функциональная характеристика субъектов исследования ……..……. 61
3.2.2 Характеристика лечения ИМ и интенсивной терапии у субъектов исследования ……... 66
3.2.3 Конечные точки и исходы лечения……..…..…… 69
3.2.4 Взаимосвязь клинико-анамнестических, лабораторных и функциональных параметров с развитием делирия ……..……..….. 70
3.3. Особенности системной воспалительной реакции у пациентов с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия……. 74
3.3.1 Характеристики лейкоцитарной формулы, интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов основной и контрольной групп…….…….. 74
3.3.2 Особенности лейкоцитарной формулы, уровня интерлейкинов и

прокальцитонина у пациентов с развившимся делирием …… 78
3.3.3 Динамика гематологических индексов системного воспаления, интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия ……... 82
3.4 Повреждение головного мозга у пациентов с высоким риском развития делирия на фоне инфаркта миокарда……. 87
3.4.1 Ассоциация повреждения головного мозга и системной воспалительной реакции у пациентов с инфарктом миокарда …… 87
3.4.2 Динамическая характеристика повреждения головного мозга у пациентов основной и контрольной групп…… 88
3.4.3 Динамика повреждения головного мозга у пациентов основной и контрольной групп…….. 89
3.4.4 Потенциал использования нейронспецифической энолазы и С-реактивного белка в качестве предиктора развития делирия на фоне инфаркта миокарда…….. 91
3.4.5 Связь исходных значений нейронспецифической энолазы и С-реактивного белка с длительностью делирия на фоне инфаркта миокарда 95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……... 98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..……..…..... 116
ВЫВОДЫ……. 118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..……...……... 119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…… 120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ……...…...……..…….. 125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти, на которую приходится около 35% от всех смертей. Большинство смертей связано с инфарктом миокарда (ИМ) или инсультом и их осложнениями [124]. Среди экстракардиальных осложнений ИМ значительное место занимает делирий. Ввиду ассоциации с большей 30-дневной и 6-месячной летальностью, и более высокой частотой повторных госпитализаций [34] профилактика и лечение ИМ-ассоциированного делирия имеют высокую научную и клиническую значимость.

Несмотря на известность делирия с античных времён, длительное время не существовало универсального определения делирия. Опубликованный в 2020 году консенсус экспертов десяти научных сообществ по обновлённой номенклатуре делирия и острой энцефалопатии [135] с одной стороны позволяет систематизировать перспективные исследования в этом направлении, с другой – обуславливает необходимость переоценки накопленных ранее данных.

Исследования ИМ-ассоциированного делирия немногочисленны и имеют в основном ретроспективный характер. Ретроспективные исследования М.Л. Гринберга и Я.Л. Габинского (2006 г.), а так же А.И. Максимова (2011 г.) содержат не противоречащие друг другу данные об эпидемиологии делирия при ИМ, клинической характеристике больных ИМ, осложнённого делирием, однако не рассматривают вопросы патогенеза этого состояния. Проспективное исследование А.А. Витик и Н.П. Шень [2] и ретроспективное регистровое исследование M. Jäckel et al. [65] не выявили ИМ-специфические предикторы делирия.

Методы профилактики и лечения делирия многочисленны и разнообразны, но не вполне эффективны. Нефармакологические воздействия хотя и позволяют снизить суммарную продолжительность и общее количество эпизодов делирия, не влияют на тяжесть уже развившегося делирия и не эффективны в 2/3 случаев [106].

Профилактическое назначение галоперидола показало отсутствие влияния на частоту развития делирия [94]. Профилактическое назначение

дексмедетомидина снижало частоту развития делирия (вероятно, за счёт невозможности его диагностики по причине угнетения высшей нервной деятельности), однако было эффективно лишь в ряде исследований [2, 134]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования антипсихотических препаратов для лечения делирия не выявили эффективный препарат для лечения уже развившегося делирия. Дексмедетомидин, назначенный с целью купирования развившегося делирия, не влиял на продолжительность делирия, летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), госпитальную летальность и летальность на 30-е сутки. Таким образом, можно признать, что современная стратегия профилактики и лечения делирия исчерпала себя, и не демонстрирует удовлетворительной эффективности.

Патогенез делирия не изучен окончательно. Существующие на сегодняшний день представления о механизмах развития делирия объединены в ряд теорий: нейровоспалительную теорию, теорию окислительного стресса, теорию дефицита нейротрансмиттеров, нейроэндокринную теорию, теорию нарушения суточной регуляции, теорию сетевого разъединения и теорию старения нейронов [96]. Ввиду полиэтиологичности этого синдрома, каждый конкретный клинический случай делирия является результатом воздействия уникального сочетания взаимодополняющих факторов и процессов [97]. При этом механизмы, лежащие в основе большей части теорий развития делирия, одновременно являются патогенетическими звеньями течения ИМ. Полиэтиологичность делирия и единообразие его клинических проявлений при различных нозологиях позволяют предположить наличие общего для различных патогенетических путей процесса, приводящих к развитию делирия. В роли одного из таких процессов может выступать отёк головного мозга (ОГМ).

Исследования фармакологических способов воздействия на протекающий субклинический отёк головного мозга с целью профилактики развития делирия единичны. В исследовании M. Hamiko et al., включавшем 259 пациентов, подвергшихся операции протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения (ИК), получены данные о позитивном влиянии

превентивного применения маннитола на частоту развития послеоперационного делирия. Больные основной группы получали маннитол разово в дозе 500 мг/кг в составе первичного объёма заполнения контура аппарата ИК. Длительность госпитализации и затраты на лечение были значимо ниже в группе, получавшей маннитол. Частота послеоперационного делирия у больных основной группы составила 13,8% против 33,8% в контрольной (p = 0,001) [47]. Исследования профилактического назначения маннитола с целью предупреждения развития делирия у пациентов с ИМ не проводились.

Приведённые данные послужили предпосылками для проведения настоящего исследования.

Гипотеза исследования

Адьювантное назначение маннитола у пациентов с острым инфарктом миокарда позволяет профилактировать развитие делирия.

Цель работы

Изучить нейропротективные эффекты адьювантного назначения маннитола у больных инфарктом миокарда с высоким риском развития делирия.

Задачи исследования

1. Изучить портрет пациента с делирием на фоне ИМ, выявить клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики, ассоциированные с делирием. Оценить распространённость делирия у больных с ИМ.

2. Выявить высокочувствительные и высокоспецифичные клинические, лабораторные и инструментальные предикторы развития делирия у пациентов с инфарктом миокарда.

3. Изучить динамику маркеров повреждения головного мозга и системного воспаления у пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия, в том числе в зависимости от профилактического назначения маннитола.

4. Изучить влияние адьювантного назначения маннитола на частоту развития делирия у больных ИМ.

Научная новизна

Впервые в крупной одноцентровой когорте пациентов с инфарктом миокарда проведён комплексный анализ факторов, ассоциированных с развитием делирия, с оценкой динамики их распространённости и исходов в течение 11-летнего периода.

Впервые показано, что развитие делирия на фоне инфаркта миокарда в большей степени ассоциировано с выраженностью системной воспалительной реакции и инфекционной коморбидностью, чем с традиционными характеристиками инфаркта миокарда.

Разработана модель ранней стратификации риска развития делирия, проведена её внутренняя валидация.

Получены предварительные данные о потенциальной эффективности и приемлемом профиле безопасности адъювантного профилактического применения маннитола у пациентов с инфарктом миокарда.

Получены данные, согласующиеся с концепцией роли системного воспаления и нарушения церебрального метаболического гомеостаза в патогенезе делирия.

Продемонстрирована клиническая применимость ранней стратификации риска развития делирия в условиях отделения интенсивной терапии.

Обоснована концепция таргетной профилактики делирия в структуре интенсивной терапии пациентов с инфарктом миокарда.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены новые данные, демонстрирующие, что развитие делирия у пациентов с ИМ в большей степени ассоциировано с системным воспалительным ответом (маркер — СРБ) и острой инфекционной коморбидностью, чем с характеристиками самого ИМ (фенотип, размер, время реперфузии, насосная функция). Это смещает фокус с кардиоцентричной на общесоматическую и воспалительную модель развития делирия.

Теоретически обоснован и подтверждён ретроспективными данными феномен, при котором рост инвазивной активности (увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)) при ИМ ведёт к снижению

распространённости делирия, но не улучшает прогноз у тех пациентов, у которых делирий всё же развивается. Это указывает на необходимость целенаправленной, а не опосредованной профилактики данного осложнения.

Работа вносит вклад в понимание взаимосвязи между острым повреждением миокарда, системным воспалением и функциональным состоянием центральной нервной системы (ЦНС), которая реализуется в виде развитие делирия.

Разработана и валидирована простая и воспроизводимая прогностическая модель для раннего выявления пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия на основе комбинации уровня С-реактивного белка (> 25 мг/л) и наличия инфекционной коморбидности (AUC = 0,82). Модель пригодна для использования в клинической практике кардиологических отделений и ОРИТ.

Предложена, апробирована и доказана эффективность схемы адъювантного профилактического применения маннитола (болюс 250 мг/кг + инфузия 66,6 мг/кг/час до суммарной дозы 1000 мг/кг) у пациентов группы риска развития делирия. Метод позволяет существенно снизить частоту развития делирия. Практические рекомендации, разработанные по итогам исследования, внедрены в рутинную практику отделения неотложной кардиологии и реанимации Томского НИМЦ. Оформленные патенты РФ и зарегистрированные базы данных подтверждают новизну и готовность результатов к практическому применению.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведены одноцентровое ретроспективное регистровое исследование и одноцентровое рандомизированное проспективное исследование. В рамках одноцентрового ретроспективного регистрового исследования проведён анализ данных 13178 госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом в период с 01.01.2012 по 31.12.2022.

После исключения пациентов с нестабильной стенокардией и хроническим коронарным синдромом дальнейшее исследование включено 10819 пациентов с ИМ, среди которых пациентов с делирием было 510. На основании данных о госпитализации пациентов была сформирована база данных, включающая 170 клинических, лабораторных и функциональных параметров, при анализе которых

описан «портрет» пациента с ИМ-ассоциированным делирием, оценена динамика распространённости делирия при ИМ, влияние изменений в характеристиках популяции больных с ИМ и изменений в лечебно-диагностическом процессе на распространённость делирия и ассоциированную с ним летальность. Проведён поиск предикторов развития делирия и их пороговых значений у пациентов с ИМ.

В рамках открытого пилотного одноцентрового рандомизированного проспективного исследования, в соответствии с результатами ретроспективного исследования, были обследованы 40 пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия. Пациенты были разделены с использованием генератора случайных чисел на основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Пациенты контрольной группы получали стандартное лечение ИМ в соответствии с актуальными рекомендациями ESC и РКО. Пациентам основной группы в дополнение к стандартной рекомендованной терапии ИМ, адьювантно назначали маннитол парентерально в суммарной дозе 1000 мг/кг по схеме: болюс 250 мг/кг + инфузия 66,6 мг/кг/час до достижения суммарной суточной дозы 1000 мг/кг.

Пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторное обследование: эхокардиография (ЭхоКГ), инвазивная коронарная ангиография (иКАГ), магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга (ОФЭКТ ГМ), а так же забор крови для анализа уровня маркеров повреждения головного мозга и маркеров, характеризующих течение синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространённость делирия у больных с ИМ составила 4,71%. Пациенты с делирием на фоне ИМ старше 65 лет, чаще поступают с повторным острым коронарным событием, имеют коморбидный фон в виде СД 2 типа и почечную дисфункцию, а также чаще получают консервативное лечение основного заболевания. В популяции пациентов с ИМ наблюдается парадоксальная диссоциация: рост частоты ЧКВ был ассоциирован со снижением распространённости делирия, но не оказал влияние на госпитальную летальность у пациентов с развившимся делирием.

2. Развитие делирия преимущественно ассоциировано с уровнем СРБ >25 мг/л и инфекционной коморбидностью (прежде всего острых и обострившихся хронических инфекций дыхательных и мочевыводящих путей).

3. Адъювантное профилактическое назначение маннитола пациентам с ИМ и высоким риском развития делирия ассоциировано со снижением частоты развития делирия.

4. Делирий у пациентов с ИМ ассоциирован с дезадаптивным синдромом системной воспалительной реакции и признаками продолжающегося повреждения головного мозга.

Личный вклад

Личное участие автора заключалось в участии в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, формировании и анализе ретроспективных данных, формировании баз данных, статистической обработке полученных результатов, написании тезисов, научных статей, оформлении патентов РФ, выступлении с устными докладами на ведущих российских конгрессах по теме диссертационного исследования, во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, внедрены в рутинную практику группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии – филиала Томского Национального Исследовательского Медицинского Центра и в образовательный процесс на кафедре кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. По результатам проделанной работы получен один патент и зарегистрировано три базы данных, а также внедрена одна новая медицинская технология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром клинико-лабораторных и инструментальных исследований, соответствием дизайна исследования поставленным целям и

задачам. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации полностью основаны на полученных в исследовании фактических данных. В ходе анализа данных применялись современные методы статистической обработки данных. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции «Механическая поддержка кровообращения при чрескожных коронарных вмешательствах высокого риска», г. Томск, 9 – 10 ноября 2023 г.; XVI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии - 2023» г. Москва, 15 – 16 ноября 2023 г.; Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2025), г. Москва, 4 – 6 октября 2025 г.

Публикации

Основное содержание работы и её результатов полностью отражено в 8 научных работах, из них - 2 статьи, рекомендованные ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени (из них - 2 статьи в журналах, индексируемых в Scopus; одна статья в журнале, индексируемом в Web of Science), опубликованы 2 тезиса по материалам конференций. Протокол исследования и его результаты под названием «MAD» (NCT06759259) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov. Получен один патент РФ на изобретение и 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, а также внедрена одна новая медицинская технология.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и содержит 44 таблицы. Список литературы включает 170 источников литературы (7 отечественных и 163 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Концептуальные проблемы исследования делирия

1.1.1 Текущее состояние исследований делирия у пациентов с ИМ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире, на которую приходится около 35% (17,9 миллионов человек в год) от всех смертей [10]. Большинство смертей связано с инфарктом миокарда (ИМ) или инсультом [124]. Среди экстракардиальных осложнений ИМ одним из наиболее значимых и наименее изученным является делирий.

Ассоциированный с ИМ делирий является предиктором худшего течения основного заболевания [99, 118]. Исследование DELIRIUM CORDIS продемонстрировало высокую клиническую и прогностическую значимость делирия: у пациентов с делирием, госпитализированных по поводу острой нехирургической патологии сердца (49,8% - больные с ОКС), госпитальная, 30-дневная и 6-месячная летальность, а также частота повторных госпитализаций оказались выше в сравнении с больными без делирия на 14,5%, 25%, 46% и 18,4% соответственно [34].

Частота развития делирия среди больных ИМ, госпитализированных по экстренным показаниям составляет 10-20%. Оценка актуальной распространённости данного синдрома, как и изменение этого параметра в динамике, затруднительна в силу ряда факторов. На частоту выявления делирия оказывают влияние проблемы с его идентификацией, с существовавшей до недавнего времени терминологической неопределённостью, с систематической ошибкой отбора и разной частотой встречаемости делирия в различных субпопуляциях больных.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) не оказали достаточного влияния на клиническую практику в виду гетерогенности популяции включённых в исследования больных, полиэтиологичности делирия [50] и недостаточного понимания патогенеза делирия. Отсутствие полноценного

понимания патогенеза делирия подкрепляется ограниченными возможностями методов исследования структурного и функционального состояния головного мозга у больных с развёрнутой клиникой делирия. Большинство РКИ по делирию выполнено у больных кардиохирургического и общего профиля. РКИ с нейровизуализацией головного мозга малочисленны и, как правило, являются ретроспективными [139].

Несмотря на более высокую, чем в странах Европы и США заболеваемость ИМ в РФ [3] и высокий (до 15%) процент осложнения течения ИМ развитием делирия [42], в актуальной литературе отсутствуют данные, описывающие функциональные и структурные изменения в головном мозге (ГМ) у больных в острой фазе ИМ, осложнившегося развитием делирия. В частности, трудность проведения МРТ головного мозга у больных в острой фазе ИМ может быть обусловлена тяжестью состояния, гипоксемией, зависимостью от электрокардиостимуляции (ЭКС) и механической поддержки кровообращения (МПК) и потребностью в инфузии инотропных препаратов.

Работы Гринберга М.Л. и Габинского Я.Л. (2006 г.), а также Максимова А.И. (2011 г.) содержат непротиворечащие друг другу данные об эпидемиологии делирия при ИМ и клиническую характеристику больных ИМ, осложнённого делирием. Однако патогенез делирия при ИМ в этих работах не рассматривается. По данным Максимова А.И., больные с осложнённым делирием ИМ не отличались от больных ИМ, неосложнённого делирием, по таким значимым параметрам системной и внутрисердечной гемодинамики как КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, УО, МОК и СДПЖ, что не добавляет ясности в вопрос об особенностях патогенеза делирия при ИМ.

Работы Витик А.А. и Шень Н.П. посвящены прогнозированию развития делирия при ИМ с помощью математического моделирования, а также профилактике и лечению делирия с использованием агониста α2-адренорецепторов дексмедетомидин [1, 2]. В этой работе отмечается предиктивная по отношению к делирию значимость снижения ФВ ЛЖ и наличия СД 2 типа. Оценка отличий параметров системной гемодинамики в основной и

контрольной группах (УО, СВ, МОК, СИ, СДПЖ) в работе не проводилась. Также продемонстрирована большая, чем в предыдущих исследованиях, распространённость делирия при ИМ (23,5%). У больных группы высокого риска развития делирия при применении профилактической седации дексмедетомидином частота развития делирия составила 25%. В группе без профилактической седации частота развития делирия составила 85%. Таким образом, дексмедетомидин показал себя как препарат, позволяющий снизить частоту развития делирия при ИМ, но не позволяющий полностью предотвратить это осложнение.

Данные ретроспективного регистрового исследования Jäckel M. et al, включавшего информацию о 624 пациентов с ИМ не выявили связи делирия с фенотипом и размером ИМ, но обнаружили ассоциацию с клинической нестабильностью, коморбидностью и возрастом [65].

Таким образом, на сегодняшний день данные о распространённости делирия носят несистемный, разрозненный характер, а отсутствие достаточного понимания патогенеза делирия [50] у больных в острой фазе ИМ определяет отсутствие позитивных изменений в эпидемиологии, диагностике и лечении делирия [143].

1.1.2 Терминологическая неопределённость и сложности в диагностике делирия

Несмотря на известность такого явления, как делирий, с античных времён, длительное время отсутствовало универсальное определение делирия. При анализе научной литературы, посвящённой исследованию делирия, можно встретить такие термины как «острое спутанное состояние» [45], «острое изменение ментального статуса» [30], «изменённый ментальный статус» [122], «органический мозговой синдром» [20], «обратимая деменция» [164], «токсико-метаболическая энцефалопатия» [87], что длительное время затрудняло накопление и систематизацию данных о делирии.

Согласованная в 2020 г. десятью экспертными сообществами обновлённая номенклатура делирия и острой энцефалопатии поставила точку в вопросе определения делирия. Согласно данной номенклатуре, в настоящее время «делирий» определяется как клиническое состояние, определяемое комбинацией характеристик, описанных в Руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) [135]. Оно было разработано 69 лет назад (1952 г.) Американской психиатрической ассоциацией и подвергалось неоднократному пересмотру. В последнем пересмотре – DSM-5 (2013 г.), унифицирован термин делирий и исключено употребление других его названий, ключевым для диагностики делирия моментом стали снижение внимания и/или возбуждение. Были выделены 3 формы: гипоактивный, гиперактивный и смешанный. Так же было прекращено использование термина «сознание» [33]. Диагностические критерии делирия по DSM-5 следующие:

1) нарушение внимания (снижение способности сосредотачивать, поддерживать и переключать внимание) и сознания (нарушение ориентирования)

2) острое развитие (в течение нескольких часов или дней) с тенденцией к волнообразному течению на протяжении суток

3) расстройство когнитивного функционирования (памяти, ориентировки, речи) или восприятия, которые не могут быть объяснены деменцией

4) критерии 1 и 3 не объясняются другим, уже имеющимся нейрокогнитивным нарушением и не возникают в контексте тяжелого снижения уровня бодрствования, например комы

5) существует обоснование (история болезни, лабораторные данные), что причинами расстройства послужили другие заболевания, интоксикация, отмена препарата или множественная этиология.

Принципиальным моментом в предлагаемой номенклатуре является разграничение понятий «энцефалопатия» и «делирий»: в первом случае патологический процесс, приведший к нарушению процессов познания и внимания, локализован в центральной нервной системе, во втором случае - нарушение высшей нервной деятельности обусловлено локализованным

экстрацеребрально патологическим процессом и развивается вторично по отношению к нему.

Наиболее распространёнными клиническими проявлениями делирия, идентифицированными в DSM-5, являются нарушение внимания (97%), долгосрочное (89%) и кратковременное (88%) нарушение памяти, дезориентация (76%), снижение визуально-пространственных способностей (87%), речевые нарушения (57%), нарушения восприятия (50%) [43]. Клинически делирий может проявляться разными фенотипами: гиперактивным, гипоактивным и смешанным [65], также в актуальной научной литературе обсуждается концепция субсиндромального делирия, являющегося промежуточным состоянием между делирием и неделириозным состоянием [36]. Интерес к этому состоянию вызван тем, что около 30% пациентов с субсиндромальным делирием демонстрируют более высокую госпитальную летальность и длительность госпитализации по сравнению с пациентами без делирия [127, 141].

Диагностика делирия, особенно при гипоактивном фенотипе сложна [18]. Наиболее распространёнными инструментами для диагностики делирия являются диагностические шкалы:

- Монреальская когнитивная шкала (MoCA) обеспечивает оценку функций лобной коры, включая исполнительные функции, абстрактное мышление и генерацию слов [26].

- Методика оценки спутанности в модификации для отделений интенсивной терапии (CAM-ICU) наиболее проста и может быть использована средним медицинским персоналом [103]. Требует предварительной оценки уровня сознания по шкале RASS [136]. Применяется для скрининга при большом количестве пациентов в непсихиатрических областях медицины.

- Шкала скрининга делирия ICDSC представляет собой контрольный список из восьми пунктов на основе DSM и особенностей делирия: изменённый уровень сознания, невнимательность, дезориентация, галлюцинации или бред, психомоторное возбуждение или заторможенность, несоответствующее настроение или речь, нарушение цикла сна/бодрствования и колебания

ментального статуса [19]. Позволяет выявлять делирий у пациентов, контакт с которыми затруднён.

Проведённый ранее мета-анализ показал высокую чувствительность (80%) и специфичность (95,9%) CAM-ICU и несколько меньшую чувствительность (74%) и специфичность (81,9%) ICDSC у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии в отделении реанимации.

Таким образом, несмотря на решение вопроса об определении делирия, диагностика некоторых форм делирия остаётся сложной, а наиболее чувствительный инструмент для диагностики делирия (CAM-ICU) допускает ошибку в каждом пятом случае, что создаёт определённые трудности при оценке результатов клинических исследований делирия.

1.2 Этиология и патогенез делирия

1.2.1 Теории развития делирия

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

- предрасполагающие факторы;
- инициирующие факторы;
- лекарственные факторы.

К предрасполагающим факторам относятся пожилой возраст, мужской пол, нарушение зрения, деменция, функциональная зависимость, иммобилизация, алкоголизм на фоне обезвоживания, инсульт, расстройства метаболизма.

К инициирующим факторам можно причислить употребление и/или отмену наркотических, токсических и других психотропных веществ, тяжёлое острое заболевание, инфекцию мочевыводящих путей, гипоксемию, гипонатриемию, шок, анемию, болевой синдром, катетеризацию мочевого пузыря, ортопедические операции, кардиохирургические вмешательства, экстракардиальные

хирургические вмешательства, поступление в ОРИТ, большое количество лечебных манипуляций.

Среди лекарственных факторов выделяют назначение препаратов с антихолинергической активностью: антипсихотики, некоторые антибиотики, кодеин, циметидин, каптоприл, дипиридамол, гипотиазид, дигоксин, фуросемид, изосорбида динитрат, нифедипин, преднизолон, теофиллин, трициклические антидепрессанты; и прочие препараты: антипаркинсонические препараты, препараты белладонны, бензодиазепины, хлорфенирамин, дифенгидрамин, галоперидол, слабительные, наркотические препараты, НПВС, ранитидин и варфарин [80].

Общепринятого представления о патогенезе делирия на сегодняшний день нет [155]. Существующие представления о механизмах развития делирия объединены в ряд теорий.

Нейровоспалительная теория предполагает, что системные воспалительные процессы на фоне инфекционного заболевания или хирургической травмы могут вызывать вторичные воспалительные процессы в ГМ. Повышенный уровень цитокинов у больных делирием, даже после купирования инфекционного процесса и когнитивных расстройств и вовлеченность иммунокомпетентных клеток ЦНС в нейроэндокринные взаимодействия, влияющие на проницаемость церебральных сосудов в рамках неспецифических патологических процессов, подтверждают эту теорию. Положительная корреляция между пролиферацией CD 68+ макрофагов в ЦНС и миокарде у больных ИМ в первые 3 суток от начала заболевания [5] позволяют предполагать значимый вклад системных воспалительных процессов в патогенез делирия при ИМ.

Теория оксидативного стресса характеризует делирий как проявление фундаментального нарушения мозгового метаболизма с недостаточной оксигенацией ГМ, что в результате приводит к когнитивной дисфункции. Гипоксические и ишемические состояния, сопровождающие ИМ, вызывают прогрессирующую дисфункцию гематоэнцефалического барьера, нарушая трансэндотелиальный транспорт ионов и повышая поступление

высокомолекулярных гидрофильных молекул из плазмы в периваскулярное пространство, приводя сначала к ионному, а затем к вазогенному отёку ГМ [82].

Теория дефицита нейротрансмиттера описывает делирий как состояние, возникающее в ответ на нарушение обмена нейромедиаторов, а именно - вследствие дефицита ацетилхолина и избытка дофамина. Теория находит подтверждение в клинической практике: как правило, фармакологическое лечение делирия начинается с отмены антихолинергических препаратов и назначения антипсихотических препаратов, блокирующих дофамин.

Нейроэндокринная гипотеза фокусируется на негативных эффектах повышенных уровней глюкокортикоидов, наблюдаемых во время физиологического стресса. Данная теория развития делирия тесно ассоциирована с ИМ: течение этого заболевания является стрессом для больного, связано с выраженным болевым синдромом, вегетативными реакциями, чувством нехватки воздуха и страхом смерти. Гиперкортизолемия, сопровождающая стресс, может вызывать длительное изменение пластичности и структурной целостности гиппокампа и префронтальной коры, приводя к нарушениям памяти, внимания и процессов познания, а так же усугублять связанное с воспалением нервное повреждение [54].

Теория суточной дисрегуляции указывает на связь между делирием и нарушенным сном, т.к. плохой сон обычно предшествует появлению делирия. Госпитализация в ОРИТ с диагнозом ИМ, часто приводит к нарушению цикла сна и бодрствования в виду специфики функционирования таких отделений.

Теория сетевого разъединения применяет системный нейробиологический подход к объяснению патофизиологии делирия и включает доказательства аномальной координации между областями мозга, полученные с помощью современных методов визуализации, включая функциональную МРТ [116].

Теория старения нейронов объединяет в себе ряд аспектов, перечисленных выше гипотез, и формирует патофизиологический базис, позволяющий объяснить большую подверженность делирию больных пожилого возраста и более старших возрастных групп.

Процессы, лежащие в основе большей части этих теорий, одновременно являются патогенетическими звеньями течения ИМ или возникают в ходе его лечения. В каждом конкретном клиническом случае имеет место сочетание аспектов разных теорий. Вероятно, что процессы нейровоспаления, нарушения оскислительного метаболизма ГМ и нейроэндокринной дисрегуляции результируются в виде нарушения водно-электролитного обмена ГМ.

Таким образом, этиология и патогенез делирия остаются не до конца изученными. Большая часть исследований, посвящённых делирию, направлены на оценку эффективности различных медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики и лечения этого состояния. В проанализированной научной литературе отсутствуют исследования, направленные на поиск фактов, подтверждающих или опровергающих существующие теории развития делирия.

1.2.2 Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе делирия

За последние годы накоплено значительное количество данных, подтверждающих значительную роль ССВР в развитии делирия [57, 160]. Концептуально делирий всё чаще рассматривается как церебральное проявление ССВР [91, 109].

Современные исследования демонстрируют, что различные системные триггеры – хирургическое вмешательство, травма, инфекция, ИМ – запускают каскад реакций, ведущих к воспалению [79]. При инфаркте миокарда, повреждённые ткани высвобождают молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP’s). Эти молекулы активируют паттерн-распознающие рецепторы (TLR), инициируя продукцию провоспалительных цитокинов. Важно отметить, что в определённых ситуациях иммунная система может неадекватно реагировать на выброс DAMP’s, что приводит к избыточной активации воспалительного ответа.

Ключевым событием, связывающим ССВР с церебральной дисфункцией, является дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [12]. Повышенная проницаемость ГЭБ позволяет провоспалительным медиаторам проникать в центральную нервную систему, где они активируют резидентные иммунные клетки – микроглию и астроциты, индуцируя в них выработку собственных провоспалительных цитокинов, создавая порочный круг нейровоспаления. Этот процесс приводит к повреждению нейронов через нарушение синтеза тау-белка и высвобождение интерлейкина-6 (IL-6), синаптической дисфункции и разрушению сетей неронов, за счёт нарушения функций астроцитов, накопления глутамата и эксайтотоксичности. Эти патологические эффекты приводят к когнитивным нарушениям и расстройствам поведения. В исследованиях цитокинового профиля у пациентов с делирием наиболее тесная связь установлена для IL-6. В целом, для пациентов с делирием отмечается повышение уровней IL-6, TNF-α, IL-10, IL-17 и С-реактивного белка (СРБ) [17, 73, 104].

Таким образом, ССВР является одним из ключевых патологических процессов в патогенезе делирия. Особенности ССВР, на фоне которой у пациентов с ИМ развивается делирий не описаны в современной литературе и должны быть изучены в рамках проспективных исследований.

1.2.3. Биомаркеры повреждения головного мозга у пациентов с делирием

Понимание молекулярных механизмов, связывающих ИМ, ССВР и результирующее в виде делирия повреждение головного мозга может открыть новые возможности для ранней диагностики делирия, его профилактики и таргетной терапии. Современные исследования сосредоточены на поиске биомаркеров, способных отразить субклиническое и клинически значимое повреждение головного мозга.

В исследовании Brown и соавторов повышенный базальный уровень лёгкой цепи нейрофиламентов (NfL) ассоциировался с большей частотой послеоперационного делирия [16]. Маркер астроцитарной активации и

повреждения – глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), в отличие от NfL в исследовании Abe и соавторов не выявил связи между тяжестью сердечно-сосудистой патологии и повреждением головного мозга [8]. Протеомный анализ Spence и соавторов выявил 26 биомаркеров, ассоциированных с делирием, однако не выявил между делирием и классическими биомаркерами повреждения головного мозга у пациентов, перенёсших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения. Это исследование подчёркивает гетерогенность делирия и возможные различия в патогенетических механизмах его развития в зависимости от клинического контекста.

Нейронспецифическая энолаза (γ-энолаза, NSE) – цитоплазматический фермент нейронов, имеющий высокую специфичность для нервной ткани и нейроэндокринных клетках [59]. Проведённые ранее исследования на когортах пациентов после остановки кровообращения [86, 137] и кардиохирургических вмешательств [57] подтвердили связь уровня NSE с неврологическими исходами заболевания. Исследования динамики NSE у пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия ранее не проводились.

Таким образом, несмотря на прогресс в понимании молекулярных механизмов, связывающих ИМ, ССВР и повреждение ГМ, сохраняется значительный пробел в знаниях. Исследования динамики NSE в когорте пациентов с ИМ и высоким риском развития делирия ранее не проводились, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области для разработки эффективных стратегий прогнозирования, ранней диагностики, профилактики и таргетной терапии данного осложнения ИМ.

1.3 Особенности делирия при инфаркте миокарда

Частота делирия может варьироваться от 5,7% у пациентов с острым ИМ, поступивших в коронарное ОРИТ [63]. Частота этого осложнения зависит от ряда факторов, в том числе от тяжести заболевания, характеристики пациента и использованного метода диагностики [18]. Проблема гиподиагностики делирия,

особенно в гипоактивной форме искажает представление об его эпидемиологии [65].

Ретроспективное регистровое исследование ИМ-ассоциированного делирия M. Jäckel et al., включившее 624 пациента, выявило в качестве независимых предикторов делирия возраст, деменцию, злоупотребление алкоголем, гипотензию и лейкоцитоз. При этом корреляции вероятности развития делирия с размером и фенотипом ИМ не выявлено [65].

Профиль пациентов коронарных ОРИТ в последние годы стал более сложным и разнообразным [55], при этом частота делирия существенно увеличилась [42] и стала сравнима с ОРИТ других профилей. Однако последние публикации были посвящены в основном больным в ОРИТ общего профиля и кардиохирургических ОРИТ. Делирий практически не изучен у пациентов ОРИТ с острой нехирургической кардиологической патологией, в частности при ИМ.

Пациенты, поступающие в коронарные ОРИТ как правило пожилые, часто с острой сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом или после остановки кровообращения [63]. Возрастает частота поступления пациентов старческого возраста после трансаортальной замены аортального клапана. Часто эти пациенты имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения и находятся в условиях полипрагмазии, что, наряду с преклонным возрастом, является факторами риска делирия [144]. Кроме того, в коронарных ОРИТ больше «текучесть» пациентов и меньше продолжительность пребывания, по сравнению с ОРИТ общего профиля. С одной стороны, это потенциально полезно, за счет сокращения времени воздействия факторов риска делирия, с другой - создаёт трудности в реализации стратегий профилактики делирия.

Ведение делирия в коронарных ОРИТ имеет ряд особенностей. Больные, которым необходима временная ЭКС или чрескожная МПК, могут испытывать тревогу, находясь в ясном сознании. Любое внезапное или неконтролируемое движение больного может привести к серьезным осложнениям, включая остановку кровообращения, смерть в результате дислокации устройства, фатального кровотечения, тромбоза или повреждения сосудов. В таких ситуациях

делирий, особенно в гиперактивной форме, требует эффективных методов прогнозирования и быстрого контроля для предотвращения осложнений.

Таким образом, проведённые ранее исследования достоверно не выявили «специфические» для ИМ предикторы делирия. Вероятно, более широкое внедрение в клиническую практику более чувствительных, чем ФВ ЛЖ, функциональных маркёров сердечной дисфункции, позволит выявить эти предикторы в перспективных исследованиях.

1.4 Профилактика делирия

С помощью ряда нефармакологических воздействий, включающих частую переориентацию, участие в когнитивно-стимулирующих действиях, применение нефармакологических средств, способствующих засыпанию, среды, способствующей наступлению сна, поощрения физической активности, использования визуальных и слуховых средств и раннего лечения обезвоживания можно добиться снижения частоты развития делирия, снизить суммарную продолжительность и общее количество эпизодов делирия [115].

В исследованиях Inouye S. K. et al., отмечается снижение частоты развития делирия в ответ на применение немедикаментозных методов профилактики, снижение суммарной длительности эпизодов делирия и уменьшение их количества [115]. Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа, проведённого Woodhouse R. et al. [157]. В этих работах отмечается слабое влияние нефармакологических интервенций на тяжесть делирия и их меньшую эффективность при тяжёлых хронических и онкологических заболеваниях. Предотвращение делирия у этой группы больных было достигнуто менее чем в 30% случаев. Ограничивающим данные исследования фактором был профиль включённых больных. Аналогичных исследований на популяции больных ИМ не проводилось.

Проведено много РКИ, посвящённых медикаментозной профилактике делирия в общей популяции. Есть данные о снижении частоты делирия у

хирургических больных с помощью профилактического применения галоперидола. В других исследованиях по галоперидолу обнаружено только сокращение продолжительности и тяжести делирия [157]. Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвящённое сравнению эффективности применения кетамина и галоперидола для профилактики делирия в ОРИТ не показало отличий в частоте развития делирия в сравнении с плацебо [56].

Применение галоперидола у больных на инвазивной ИВЛ не привело к снижению продолжительности делирия (Page V.J. et al, 2013), также как и профилактическое применения галоперидола по сравнению с плацебо [147].

Мета-анализ данных РКИ из баз PubMed, Embase, и Cochrane Library, опубликованных в 2019 г., показал отсутствие влияния профилактического назначения галоперидола на развитие делирия, в сравнении с плацебо [94].

В последние годы активно обсуждается применение агонистов мелатонина для профилактики и лечения делирия. В исследовании Tareef-Al-Aama et al. профилактическое применение низких доз экзогенного мелатонина у пожилых больных в отделении интенсивной терапии ассоциировалось с более чем двукратным снижением частоты делирия. Однако последующие РКИ и мета-анализы показали высокую вариативность получаемого клинического эффекта [151], неоднородность РКИ и низкую достоверность доказательств ряда исследований с потенциальной ошибкой рода II [111].

Дексмедетомидин в отечественных и зарубежных исследованиях показал себя как средство, снижающее вероятность развития делирия, в том числе у больных ИМ (Витик А.А., Шень Н.П., 2018) [2].

Плейотропность противовоспалительных эффектов статинов в отношении делирия неоднократно демонстрировалась в небольших одноцентровых исследованиях. В РКИ Xu X.Q. et al. назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут снижало более чем в 2 раза частоту послеоперационного делирия, не увеличивая частоту печёночной гиперферментемии и рабдомиолиза [161]. Взаимосвязь между назначением и дозированием статинов при ИМ с частотой развития ИМ-ассоциированного делирия предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Новым направлением в немедикаментозной профилактике и лечении делирия является применение методик виртуальной реальности (VR) [108]. Aileen C. Naef et al. предлагают использовать VR для изучения влияния иммерсивной стимуляции виртуальной реальности на частоту возникновения делирия в ОРИТ. Предлагается использовать датчики движения для выявления предиктивных для делирия паттернов движений пациента.

Изучение эффективности и безопасности фармакологических и нефармакологических методов профилактики делирия, такие как политика открытых посещений в ОРИТ, контакт с семьей или друзьями (в т. ч. цифровой), применение VR имеет важное значение для улучшения исходов у больных в ОРИТ. Требуются более эффективные стратегии для значительного снижения шума, особенно в ночное время для улучшения сна, ранней мобилизации пациентов, как можно более качественного и раннего многопрофильного ухода. Необходимо эффективное и безопасное лечение уже развившегося делирия, а также стратегии ускорения когнитивного и функционального восстановления после развития делирия [24].

Профилактика делирия в рамках концепции повышения проницаемости ГЭБ как основной причины делирия рассматривалась в ретроспективном исследовании у пациентов, перенёсших открытое протезирование аортального клапана в условиях ИК [47]. У пациентов, получавших осмотический диуретик маннитол в составе первичного объёма заполнения аппарата ИК, делирий развивался в 13,8% против 33,8% у пациентов, не получавших маннитол ($p = 0,001$). Аналогичные исследования у пациентов с ИМ не проводились.

1.5 Лечение делирия

При верификации делирия необходимо максимально быстро выявить и устранить его причины. Кроме этого, используются препараты для устранения симптомов делирия. Назначение симптоматической терапии позволяет обезопасить пациента и персонал ОРИТ, способствует улучшению долгосрочного

прогноза и восстановлению ментальных функций [76] и, что снижет потребность в кислороде за счёт снижения уровня возбуждения.

Чаще всего для симптоматического лечения делирия используют антипсихотики. Наиболее часто используется обладающий выраженным антагонизмом к дофамину и слабым антихолинергическим эффектом препарат галоперидол. Преимуществами галоперидола являются возможность парентерального введения и слабый вегетативный ответ на введение препарата. Однако сравнение антипсихотических препаратов не выявил значимой разницы в их клиническом эффекте [131].

Значимых различий между оланзапином и галоперидолом или рисперидоном в проведённых ранее одинарных слепых РКИ выявлено не было. Хлорпромазин, галоперидол и рисперидон не показали значимой разницы в рамках двойного слепого РКИ [62]. Кветиапин уменьшал продолжительность делирия в сравнении с плацебо в двойном слепом РКИ [28]. В нерандомизированном открытом исследовании не было обнаружено значительной разницы между арипипразолом и галоперидолом [15].

С момента одобрения FDA в 2008 г. дексмедетомидина для седации у неинтубированных пациентов ОРИТ, началось активное внедрение данного препарата в клиническую практику, в том числе для седации пациентов в состоянии делирия. Согласно данным мета-анализа исследований применения дексмедетомидина для профилактики и лечения делирия в условиях ОРИТ, проведённого в 2020 г. Shuo Wang et al., дексмедетомидин снижал частоту развития делирия в ОРИТ, продолжительность нахождения в ОРИТ и продолжительность инвазивной ИВЛ. При этом, дексмедетомидин не влиял на летальность в ОРИТ, госпитальную летальность, летальность на 30-е сутки и продолжительность делирия [153].

В 2016-2017 гг. Shivji S. et al. проведён ретроспективный анализ лечения делирия в ОРИТ общего и хирургического профиля. 76% больных, включённых в исследование, получали для профилактики и купирования делирия дексмедетомидин, галоперидол и кветиапин. Частота купирования делирия была

статистически значимо выше в группе, не получавшей фармакологической терапии делирия. Продолжительность делирия не различалась у больных, получавших, и не получавших превентивную терапию делирия [28]. Кроме этого, более чем у ¼ больных в этом исследовании отмечены побочные эффекты в виде гипотонии и брадикардии, что говорит о необходимости крайне осторожного назначения психотропных препаратов у больных с ИМ-ассоциированным делирием в виду исходно скомпрометированной гемодинамики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и схема исследования

Набор клинического материала проводили в период с 2012 по 2024 гг. на базе НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (директор – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН Попов Сергей Валентинович). Клинической базой, на которой проводился набор материала, было отделение неотложной кардиологии (заведующий – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Рябов Вячеслав Валерьевич) НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Выполнено ретро-проспективное исследование, состоящее из двух этапов.

Первый этап заключался в проведении ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии с 01.01.2012 по 31.12.2022 с диагнозом ИМ. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с Третьим (до 2018 года) и Четвёртым (с 2018 года) универсальным определением ИМ [6, 7]. В исследование включались пациенты с инфарктом I типа. Реперфузионная терапия и прочие методы лечения ИМ проводились в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) и Европейского общества кардиологов (ЕОК), актуальными на момент поступления пациента.

Для решения 1 – 3 задач исследования проанализирована медицинская документация о 13187 госпитализациях в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), произошедших в период с 01.01.2012 по 31.12.2022. В последующий анализ, после исключения пациентов с хроническим коронарным синдромом и нестабильной стенокардией включены данные о 10819 госпитализациях по поводу ИМ. Включённые в анализ пациенты разделены на две группы: пациентов с ИМ, не осложнённым делирием, и пациентов с ИМ, осложнившимся делирием. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИМ, госпитализированных с 01.01.2012 по 31.12.2022

Показатель	Пациенты с ИМ (n=10819)
Мужчины, n (%)	8107 (75,52)
Возраст, лет, M±SD	65,09±11,72
Гипертоническая болезнь, n (%)	10495 (96,67)
Курение, n (%)	4311 (39,85)
Ожирение, n (%)	3633 (33,58)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2609 (24,11)
Дислипидемия, n (%)	7982 (73,78)
Повторный ИМ, n (%)	3045 (28,14)
рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	2999 (27,72)
GRACE v. 1.0, %, Me [Q1; Q3]	2 [1; 7]
ИМспST, n (%)	7708 (71,25)
Время «боль-дверь» 0 – 2 часов, n (%)	1225 (16,24)
Время «боль-дверь» 0 – 24 часов, n (%)	6303 (81,77)
Время «боль-дверь» > 24 часов, n (%)	1433 (18,59)
Экстренная ангиопластика, n (%)	1444 (18,59)
Фармакоинвазивная стратегия, n (%)	1408 (18,27)
Консервативная стратегия, n (%)	421 (3,89)
ЧКВ, n (%)	7857 (72,62)
Спонтанная реперфузия ИСКА, n (%)	824 (7,62)
АКШ, n (%)	240 (2,22)
Тромболизис, n (%)	1833 (23,78)
Эффективный тромболизис, n (%)	1180 (66,78)
ДААТ, n (%)	10268 (95,07)

Все пациенты при поступлении осматривались кардиологом с целью верификации диагноза ОКС. Тактика реперфузионной терапии у пациентов с ИМ со стойкой элевацией сегмента ST (ИМспST) определялась кардиологом в процессе осмотра пациента в приёмном отделении и зависела от клинических характеристик ИМ, длительности ишемии миокарда, наличия косвенных признаков реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), выполнения тромболитической терапии (ТДТ) на догоспитальном этапе (ДГЭ) оказания помощи, а так же от сопутствующих заболеваний. Тактика реваскуляризации у пациентов с ИМ без стойкой элевации сегмента ST (ИМбпST) определялась после определения группы риска и наличия сопутствующих заболеваний и оценки соотношения риск/польза.

Диагностика делирия осуществлялась на основании положительного результата теста CAM-ICU [51], осмотра невролога для исключения острой неврологической патологии. Верификация делирия проводилась в ходе осмотра психиатра.

Терапия делирия, с учётом отсутствия общепринятых рекомендаций по его лечению, проводилась в соответствии с локальным протоколом его ведения: при необходимости и в зависимости от кардиопульмонального статуса проводилась медикаментозная седация пропофолом или дексмедетомидином, при RASS > 1 осуществлялась мягкая фиксация [52]. Так же, проводилась рекомендованная неврологом и психиатром терапия.

Второй этап заключался в проведении одноцентрового пилотного рандомизированного клинического исследования профилактики развития делирия у пациентов с ИМ путём адьювантного назначения маннитола. Протокол исследования зарегистрирован на сайте Clinicaltrial.gov (NCT06759259). Исследование проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» в редакции 2013 г. и «Правил надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 266. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (выписка из протокола №231 от 21 сентября 2022 г.).

Схема исследования представлена на рисунке 1.

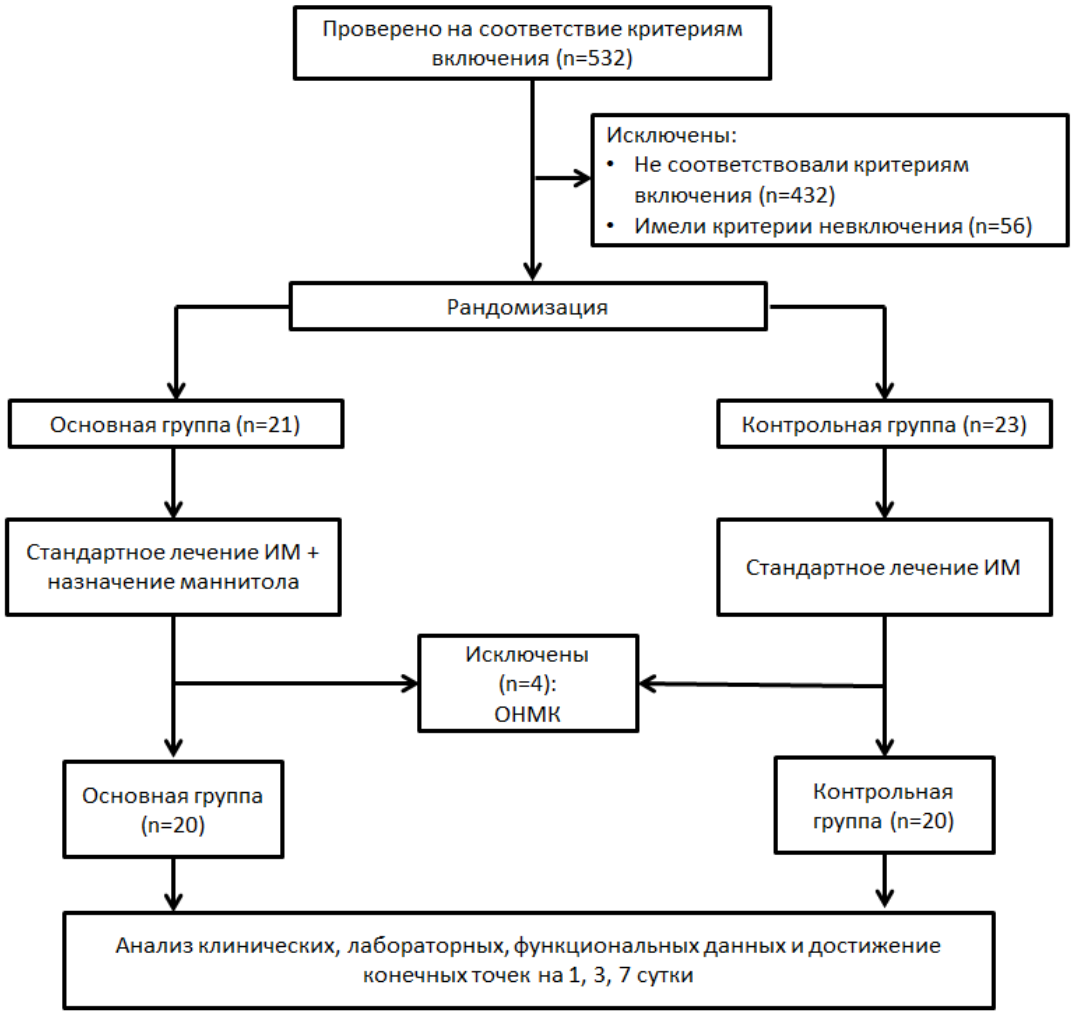


Рисунок 1 – Схема исследования

Критериями включения были:

1) Подписанное информированное согласие.

2) ИМ давностью не более 24 часов.

3) Возраст ≥ 65 лет.

4) Уровень сывороточного СРБ > 25 мг/л.

Критериями невключения были:

1) Документированная информация о наличии патологического процесса в головном мозге.

2) Невозможность проведения теста CAM-ICU при поступлении.

3) Аллергическая реакция на маннитол в анамнезе.

4) Алкогольная и/или наркотическая зависимость.

5) Наличие анамнеза нейропсихиатрического расстройства.

6) Приём психоактивных препаратов.

Критерий исключения:

1) Острое нарушение мозгового кровообращения.

При поступлении пациенты подвергались рутинному обследованию, включавшему сбор анамнестических данных, клиническому, лабораторному и функциональному обследованию

Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 с помощью генератора случайных чисел: основную группа (стандартная терапия ИМ + адъювантное профилактическое назначение маннитола) и контрольную группа (стандартная терапия ИМ). Маннитол вводился сразу после подписания информированного согласия болюсно в дозе 250 мг/кг (1/4 от минимальной терапевтической дозы) с последующей инфузией, учитывая клиренс маннитола со скоростью 66,6 мг/кг/ч (период полувыведения около 90 минут), до достижения кумулятивной дозы 1000 мг/кг.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Пациенты с положительным результатом теста CAM-ICU были определены как пациенты, у которых развился делирий. С целью исключения органического субстрата нарушения психического статуса и с учётом рекомендаций невролога, при наличии возможности, проводилась КТ и/или мультимодальная МРТ + ОФЭКТ нейровизуализация. В случае положительного результата теста CAM-ICU и отсутствия острой неврологической патологии пациенты осматривались психиатром для определения наличия или отсутствия делирия. У больных с развившимся делирием также оценивали его фенотип (гиперактивный, гипоактивный, смешанный).

Первичной конечной точкой была частота развития делирия.

Вторичными конечными точками были длительность лечения в отделении интенсивной терапии, длительность госпитализации и госпитальная летальность.

Точками безопасности были прогрессирование застойной сердечной недостаточности, анурия, электролитные расстройства, гиповолемия.

Таблица 2 – Факторы риска и характеристики ИМ у пациентов основной и контрольной групп

Параметр	Основная группа, n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Мужчины, n (%)	8 (40%)	11 (55%)	0,527
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	75,5 [70; 79]	71 [68,75; 85]	0,533
Рост, м, M±SD	1,66±0,08	1,66±0,08	0,78
Вес, кг, M±SD	80,45±13,29	82,15±12,86	0,683
ИМТ, кг/м^2, Me [Q1; Q3]	29,88 [27,75; 31,2]	28,22 [26,59; 32,07]	0,882
ГБ, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	1,0
Курение, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	1,0
СД 2 типа, n (%)	15 (75%)	6 (30%)	0,01
Повторный ИМ, n (%)	13 (65%)	11 (55%)	0,748
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, M±SD	64,22±19,59	63,7±26,28	0,943
Время «боль-дверь», мин, Me [Q1; Q3]	246,5 [183; 445,5]	270 [137,5; 802]	0,715
ИМспST, n (%)	8 (40%)	8 (40%)	1,0
Передний ИМ, n (%)	11 (55%)	11 (55%)	0,342
Нижний ИМ, (%)	4 (20%)	4 (20%)	
ИМ неуточнённой локализации, n (%)	1 (5%)	4 (20%)	
Killip I, n (%)	10 (50%)	14 (70%)	0,191
Killip II, n (%)	1 (5%)	3 (15%)	
Killip III, n (%)	5 (25%)	2 (10%)	
Killip IV, n (%)	4 (20%)	1 (5%)	
GRACE, Me [Q1; Q3]	167,5 [148; 196]	172,5 [138,5; 190]	0,935
CRUSADE, Me [Q1; Q3]	9,9 [7,82; 9,9]	9,9 [6,12; 11,9]	0,32
Примечание: СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации			

2.2 Методы исследования

В ходе ретроспективного этапа работы с целью оценки распространённости делирия при ИМ и выявления клинико-анамнестических, лабораторных и функциональных ассоциаций мы ретроспективно разделили 10819 пациентов, наблюдавшихся в КО№1 в период с 01.01.2012 по 31.12.2022 на две группы в зависимости от наличия делирия. Оценивались изменения в распространённости делирия и различия в клинико-анамнестических, лабораторных и функциональных характеристиках ИМ у пациентов с делирием и без него.

В ходе проспективного этапа работы оценку на соответствие критериям включения в исследование прошло 532 пациента. В рамках оценки проводился рутинный сбор анамнестических, клинических, объективных, лабораторных и функциональных данных. Пациенты основной группы, дополнительно к этому обследованию оценивались на предмет наличия нежелательных явлений, связанных с назначением маннитола. Первичной конечной точкой было развитие делирия. Вторичными конечными точками были длительность нахождение в ОРИТ, длительность госпитализации и госпитальная летальность. Точками безопасности были прогрессирование застойной сердечной недостаточности, анурия, электролитные расстройства, гиповолемия.

2.2.1 Диагностика делирия

Диагностика делирия при поступлении и на всём протяжении госпитализации осуществлялась на основании положительного результата теста CAM-ICU [51]. Диагностический тест CAM-ICU состоял из четырёхэтапной оценки характеристик сознания. На первом этапе проводили оценку остроты начала изменения сознания и устойчивость нарушений. Затем оценивается наличие снижения внимания. Третьим этапом производится оценка ажитации и седации по шкале RASS [52]. В случае наличия, если Значение RASS = 0, четвёртым этапом проводится оценка организованности мышления (рисунок 2).

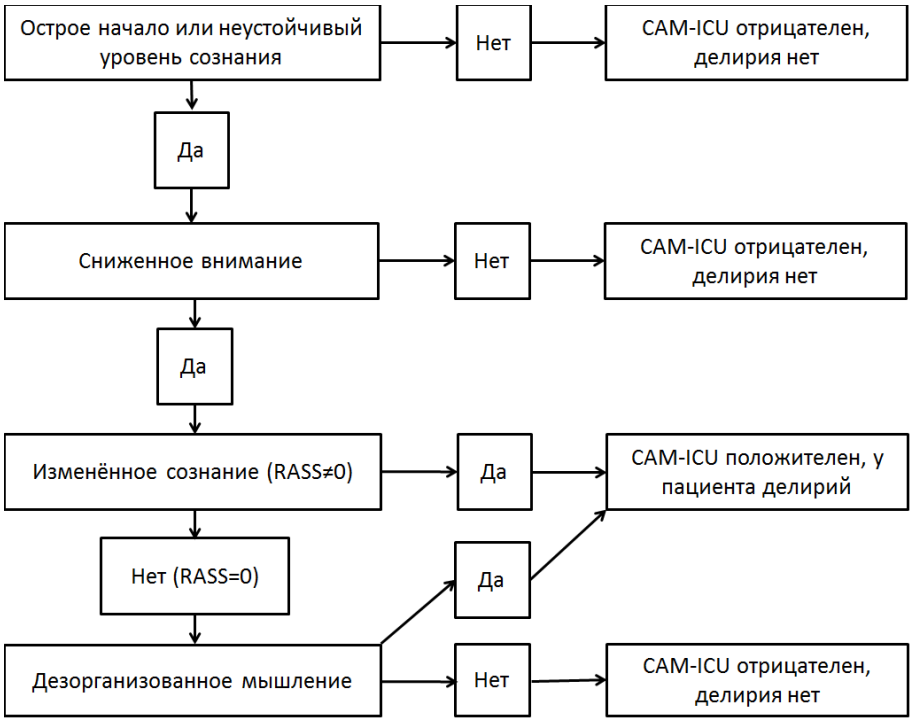


Рисунок 2 – Схема проведения теста CAM-ICU

При положительном результате теста CAM-ICU пациенту проводился осмотр невролога для исключения острой неврологической патологии. В случае её отсутствия — проводился осмотр психиатра, имевший подтверждающее значения для диагностики делирия.

2.2.2 Эхокардиография

Всем пациентам основной и контрольной группы в день поступления, а также на 3-и и 7-е сутки исследования выполнялась стандартная эхокардиография на ультразвуковой системе Affinity 70 с синхронизированной ЭКГ, АД (Phillips, США) и секторным датчиком S5-1 (1 – 5 MHz).

Исследование выполняли в положении пациента лёжа на левом боку с приподнятым головным концом кушетки. Перед каждым исследованием измеряли ЧСС и АД по методу Короткова. В ходе исследования регистрировались цифровые сигналы изображения сердца из парастернальной позиции по короткой и длинной оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц и митрального клапана, из апикальной позиции регистрировались изображения в 2-, 4- и 5-камерных

позициях. Оценку структурно-функциональных параметров ЛЖ проводили с использованием показателей ЭхоКГ, характеризующих сократительную, насосную и диастолическую функции. Измерение параметров, отражающих геометрию и контрактильность ЛЖ выполняли в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии [23].

Нарушение сократительной функции ЛЖ оценивали за счёт больной оценки нарушения сократимости в каждом из 16 сегментов согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла. Количественно нарушение сократимости определяли по индексу нарушения локальной сократимости (ИНЛС), равному сумме баллов во всех сегментах, делённое на количество сегментов (в норме ИНЛС = 1).

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями ASE [123]. Тяжесть нарушения наполнения левого желудочка оценивалась с помощью анализа трансмитрального потока (E/A). Первая степень нарушения (нарушение релаксации) устанавливалась при соотношении $E/A \leq 0,8$ (и $E \leq 50$ см/с). Вторая степень нарушения (псевдонормальный паттерн) устанавливался при значении E/A в диапазоне от 0,8 до 2,0 при наличии двух из четырёх дополнительных критериев – скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e') < 7 см/с, среднее E/e' > 14, ЛПИ > 34 мл/м^2, TR > 2,8 м/с. Третья степень нарушения (рестриктивный паттерн) устанавливался при значении E/A > 2,0 [85].

Ударный объём определяли в импульсно-волновом допплерографическом режиме в 2-х-камерной позиции с учётом интеграла линейной скорости в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) и площади сечения ВОЛЖ.

Систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) определяли в импульсно-волновом допплерографическом режиме в 4х-камерной позиции с суммированием градиента давления потока трикуспидальной регургитации в систолу правого желудочка и давления в правом предсердии.

Давление заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА) рассчитывалось с учётом отношения максимальной скорости быстрого наполнения левого предсердия (E),

измеренного в импульсно-волновом допплерографическом режиме в 4х-камерной позиции к скорости раннего диастолического движения кольца митрального отверстия, измеренного в тканевом допплерографическом режиме по формуле, предложенной Ф. Нагуэ (F. Nagueh) [84].

2.2.3 Гематологическое исследование

Гематологическое исследование выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 Sysmex Corporation (Кобе, Япония) методом проточной флуорисцентной цитометрии с дифференциальным подсчётом лейкоцитов.

2.2.4 Гематологические индексы системного воспаления

Расчёт гематологических индексов системного воспаления проводился на основании данных, полученных на гематологическом анализаторе по следующим формулам:

1) NLR = NEU/LYMPH
2) LMR = LYMPH/MON
3) PLR = PLT/LYMPH (1)
4) SII = (NEU*PLT)/LYMPH
5) SIRI = (NEU*MON)/LYMPH
6) AISI = (NEU*MON*PLT)/LYMPH,

где NEU – абсолютное значение нейтрофилов*10^9/л, LYMPH - абсолютное значение лимфоцитов*10^9/л, MON - абсолютное значение моноцитов*10^9/л, PLT - абсолютное значение тромбоцитов*10^9/л. NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, LMR – лимфоцитарно-моноцитарное соотношение, PLR – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, SII – индекс системного воспаления, SIRI – индекс системного воспалительного ответа, AISI – совокупный индекс системного воспаления.

2.2.5 Получение и подготовка образцов

Отбор образцов крови проводился в 1 сутки госпитализации (сразу после рандомизации) и на 7 сутки госпитализации натощак. Образцы крови для проведения исследования получали из центрального венозного катетера, установленного в общую ярёмную или подключичную вену. Кровь помещали в вакуумные пробирки объёмом 6 мл с активатором свёртывания для исследования уровней интерлейкинов, нейронспецифической энолазы и прокальцитонина. Пробирки в течение 30 минут после забора крови подвергались центрифугированию в течение 15 минут при частоте вращения центрифуги 3000 об/мин. После центрифугирования, сыворотка из пробирок отбиралась пипеточным дозатором порциями по 500 мкл и помещалась в микропробирки типа Эппендорф. Микропробирки, после нанесения на них маркировки, помещались в морозильную камеру с температурой - 80^0С для биобанкирования и последующего анализа.

2.2.6 Иммуноферментный анализ

В работе использовали твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Антитела к одному из эпитопов определяемого антигена были сорбированы на твердой фазе (лунка 96-луночного полистирольного планшета). Анализируемую пробу добавляли к твердой фазе, инкубировали и отмывали. После отмывки вносили конъюгат антител ко второму эпитопу антигена с ферментом. После инкубации и отмывки добавляли субстратный реагент. Интенсивность окрашивания продукта ферментативной реакции регистрировалась фотометрически и была прямо пропорциональна содержанию антигена в пробе [142].

2.2.6.1 Определение концентрации IL-1β

Концентрацию IL-1β определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов А-8766 Интерлейкин-1 бета – ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Результаты учитывали фотометрически с помощью автоматического иммуноферментного анализатора Infinite F50 (Tecan, Австрия). Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация IL-1β определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в пг/мл. Референсное значение составляло до 11 пг/мл.

2.2.6.2 Определение концентрации IL-6

Концентрацию IL-6 определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов А-8768 Интерлейкин-6 – ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация IL-1β определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в пг/мл. Референсное значение составляло до 10 пг/мл.

2.2.6.3 Определение концентрации IL-10

Концентрацию IL-10 определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов А-8774 Интерлейкин-10 – ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация IL-10 определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в пг/мл. Референсное значение составляло до 20 пг/мл.

2.2.6.4 Определение концентрации IL-17

Концентрацию IL-10 определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов А-8778 Интерлейкин-17 – ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация IL-17 определялась по

калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в пг/мл. Референсное значение составляло до 5 пг/мл.

2.2.6.5 Определение концентрации TNF-α

Концентрацию TNF-α определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов А-8756 альфа-ФНО – ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация TNF-α определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в пг/мл. Референсное значение составляло до 6 пг/мл.

2.2.6.6 Определение концентрации прокальцитонина

Концентрацию прокальцитонина определяли в сыворотке с помощью набора реагентов А-9004 Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация прокальцитонина определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в нг/мл. Референсное значение составляло до 0,1 нг/мл.

2.2.6.7 Определение концентрации нейронспецифической энолазы

Концентрацию нейронспецифической энолазы (NSE) определяли в сыворотке с помощью набора реагентов EH0370-HS (FineTest, Китай).

Концентрации рассчитывали с помощью прилагающегося к прибору пакета программного обеспечения Magellan v 6.6. Концентрация NSE определялась по калибровочной кривой и была прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Результаты выражали в нг/мл. Референсное значение составляло до 16,3 нг/мл.

2.2.7 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался

непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространённость, основные клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные ассоциации и исходы у пациентов с делирием при инфаркте миокарда

3.1.1 Основные характеристики исследуемой популяции и пациентов с инфарктом миокарда, осложнившимся делирием

Из 10819 пациентов с ИМ, наблюдавшихся в КО №1 в период с 01.01.2012 по 31.12.2022 делирий диагностирован у 510 пациентов. Таким образом, частота развития делирия при ИМ составила 4,71%.

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМ, осложнившимся развитием делирия и пациентам с ИМ, у которых основное заболевание не осложнилось развитием делирия, представлены в таблице 3. Пациенты с ИМ и делирием были значимо старше – 75,5±10,27 против 64,97±12,46 лет (p = 0,0001). В группе пациентов с ИМ и делирием количество мужчин статистически не отличалось от количества женщин (p = 0,211). Частоты встречаемости курения и ожирения были значимо ниже у пациентов с ИМ и делирием – 24,5% против 40,6% (p = 0,0001) и 27% против 33,9% (p = 0,0014) соответственно. У пациентов с ИМ без делирия чаще диагностировали дислипидемию – 69% против 74% (p = 0,0125), сахарный диабет 2 типа – 28,4% против 23,9% (p = 0,0195). У пациентов с делирием чаще в анамнезе был постинфарктный кардиосклероз: 37% против 27,7% (p = 0,0001), сниженная рСКФ < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ – 65,9% против 37,5% (p = 0,001), и более высокий риск летального исхода по GRACE: 8 (4;16) против 2 (1; 6) по сравнению с пациентами без делирия.

Фенотипических различий ИМ у пациентов с делирием и без – не наблюдалось: частота ИМспST 71,1% у пациентов с делирием против 71,5% у пациентов без делирия (p = 0,827). Значимых различий по длительности ишемии миокарда между группами не было.

Таблица 3 – Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМ, осложнившимся развитием делирия и пациентам с ИМ без делирия

Показатель	**ИМ без делирия (n=10309)**	**ИМ + делирий (n=510)**	**p**
Мужчины, n (%)	7905 (62,8)	265 (52)	0,0001
Возраст, лет, M±SD	64,97±12,46	75,5±10,27	0,0001
Гипертоническая болезнь, n (%)	9949 (96,5)	510 (100)	0,981
Курение, n (%)	4186 (40,6)	125 (24,5)	0,0001
Ожирение, n (%)	3495 (33,9)	138 (27)	0,0014
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2464 (23,9)	145 (28,4)	0,0195
Дислипидемия, n (%)	7630 (74)	352 (69)	0,0125
Повторный ИМ, n (%)	2856 (27,7)	189 (37)	0,0001
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	2729 (37,5)	270 (65,9)	0,001
GRACE v 1.0, %, Me [Q1; Q3]	2 [1; 6]	8 [4;16]	0,0001
ИМспST, n (%)	7372 (71,5)	336 (71,1)	0,872
Время «боль-дверь» 0 – 2 часов, n (%)	1194 (16,2)	58 (16)	0,911
Время «боль-дверь» 0 – 24 часов, n (%)	6009 (81,5)	294 (80,9)	0,879
Время «боль-дверь» > 24 часов, n (%)	1364 (18,5)	69 (19,1)	0,822
Экстренная ангиопластика, n (%)	1364 (20,1)	80 (21,9)	0,368
Фармако-инвазивная стратегия, n (%)	1363(18,5)	45 (12,5)	0,003
Консервативная стратегия, n (%)	347 (4,7)	74 (20,5)	0,0001
ЧКВ, n (%)	7609 (73,8)	248 (48,6)	0,0001
Спонтанная реперфузия ИСКА, n (%)	789 (10,7)	35(9,6)	0,521
АКШ, n (%)	227 (2,2)	13 (2,5)	0,721
Тромболизис, n (%)	1772 (24,5)	61 (16,8)	0,0008
Эффективный тромболизис, n (%)	1180 (75,5)	44 (73,2)	0,912
ДААТ, n (%)	9816 (95,2)	470 (92,2)	0,841
Госпитальная летальность, n (%)	973 (9,06)	68 (7,14)	0,0009
Госпитальная летальность без учёта досуточной летальности, n (%)	568 (5,53)	68 (7,14)	0,00001

Пациенты с делирием реже получали тромболитическую терапию – 16,8% против 24,5% (p = 0,0008), фармакоинвазивное лечение – 12,5% против 18,5% (p = 0,003) и ЧКВ – 48,6% против 73,8% (p = 0,0001). Соответственно, пациенты с делирием значимо чаще получали лечение в рамках консервативной стратегии – 20,5% против 4,7% (p = 0,0001).

Различий в частоте экстренной ангиопластики, спонтанной реперфузии ИСКА, АКШ, а так же в эффективности ТЛТ между группами не обнаружено.

Частота назначения ДААТ пациентам с делирием и без него составила 92,2% против 95,2% соответственно (p = 0,841).

Госпитальная летальность у пациентов с ИМ без делирия была значимо выше, чем у пациентов с ИМ и делирием – 9,06% против 7,14% (p = 0,0009). После исключения из анализа летальности всех пациентов, погибших в первые сутки госпитализации от кардиогенного шока, летальность от ИМ с делирием стала значимо выше, чем при ИМ без делирия – 5,53% против 7,14% (p = 0,00001).

Таким образом, пациенты с делирием, развившимся на фоне ИМ, относятся к более старшей возрастной группе, чаще поступают с повторным острым коронарным событием, чаще имеют коморбидный фон в виде СД 2 типа, имеют более тяжёлую почечную дисфункцию и чаще получают консервативное лечение основного заболевания.

3.1.2 Динамика основных характеристик исследуемой популяции за 2012 – 2022 гг. Парадокс «распространённость/летальность»

Динамика основных клинико-анамнестических показателей пациентов с ИМ и пациентов с ИМ и делирием по годам представлена в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Динамика основных клинико-анамнестических показателей пациентов с ИМ

Заболеваемость/летальность												
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p
ОКС	1050	926	1034	1070	1097	1191	1304	1375	1252	1389	1499	
ИМ	841	739	804	943	997	1081	1210	1201	961	918	1124	
ИМ + Делирий, n (%)	31(3,69)	43 (5,82)	58 (7,21)	44 (4,67)	72 (7,22)	50 (4,63)	54 (4,46)	61 (5,08)	39 (4,06)	27 (2,94)	31 (2,76)	<0,0001
ИМ умершие, n (%)	77 (9,16)	73 (9,88)	79 (9,83)	79 (8,38)	86 (8,63)	90 (8,33)	108 (8,93)	96 (7,99)	90 (9,37)	94 (10,24)	101 (8,99)	0,56
ИМ умершие позже 1 сут, n (%)	43 (5,33)	50 (6,89)	52 (6,69)	40 (4,42)	52 (5,4)	51 (4,89)	61 (5,25)	54 (4,66)	56 (6,04)	50 (5,72)	59 (5,45)	0,19
ИМ + Делирий умершие, n (%)	3 (9,67)	4 (9,3)	13 (22,41)	6 (13,63)	11 (15,27)	6 (12,0)	5 (9,25)	6 (9,83)	6 (15,38)	2 (7,4)	6 (19,35)	0,48
Характеристики пациентов с ИМ												
Мужчины, n (%)	642 (61,14)	549 (59,29)	651 (62,96)	678 (63,36)	698 (63,63)	750 (62,97)	836 (64,11)	909 (66,11)	787 (62,86)	878 (63,21)	917 (61,17)	0,014
Возраст, M±SD	64,22 ±12,3	64,49 ±12,7	64,99 ±12,7	64,74 ±12,6	65 ±12,6	64,78 ±12,2	64,61 ±12,58	65,32 ±12,4	65,1 ±12,26	64,88 ±12,07	64,57 ±12,64	0,87
ГБ	96,4%	97,2%	95,0%	94,5%	94,2%	96,9%	96,7%	98,0%	98,7%	99,0%	98,1%	0,76
Курение	40,0%	39,1%	41,5%	39,9%	40,5%	39,7%	43,1%	42,9%	40,0%	40,1%	39,9%	0,72
Ожирение	32,3%	32,8%	32,3%	32,8%	32,9%	34,9%	32,1%	32,9%	36,1%	38,7%	35,5%	0,59
СД	22,1%	21,9%	23,2%	21,3%	21,7%	24,6%	23,4%	24,8%	25,3%	27,7%	26,7%	0,53
Дислипидемия	29,9%	62,7%	69,2%	77,1%	69,5%	71,4%	70,1%	77,6%	92,7%	96,9%	96,5%	0,043
ПИКС	23,3%	24,3%	26,7%	26,5%	28,6%	27,6%	28,2%	30,8%	31,0%	29,8%	27,4%	0,74
ХБП	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	78,6%	80,6%	80,3%	78,9%	84,7%	76,6%	0,81
GRACE, %, Me [Q1; Q3]	2 [1; 7]	2 [1; 6]	2 [1; 6]	2 [1; 7]	3 [1; 8]	3 [1; 6]	3 [1; 6]	3 [1; 7]	2 [1; 6]	2 [1; 4]	2 [1; 6]	0,84
Характеристики ИМ												
STEMI	65,9%	70,2%	65,4%	65,8%	73,6%	77,8%	77,7%	80,2%	75,2%	69,9%	64,9%	<0,0001
0-2 часа	24,8%	20,9%	18,5%	20,5%	17,4%	18,1%	14,3%	13,3%	10,7%	9,0%	10,4%	<0,0001
0-24 часа	80,3%	79,7%	78,4%	79,9%	78,6%	82,7%	81,8%	82,5%	85,5%	81,9%	83,1%	0,83
позднее 24 часов	19,7%	20,3%	21,6%	20,1%	21,4%	17,3%	18,2%	17,5%	14,5%	18,1%	16,9%	0,12

Продолжение таблицы 4

Лечение												
Первично-инвазивная стратегия	21,1%	17,7%	12,4%	15,2%	15,9%	19,4%	18,3%	18,6%	27,7%	24,6%	27,9%	0,37
Фармакоинвазивная стратегия	12,7%	15,4%	17,5%	21,3%	21,8%	24,6%	22,6%	18,1%	20,4%	17,3%	12,9%	0,27
Консервативная стратегия	13,4%	16,7%	10,0%	7,2%	4,0%	1,6%	0,9%	0,6%	0,2%	0,2%	0,9%	0,029
ЧКВ	55,5%	53,5%	48,0%	53,4%	59,0%	82,5%	84,2%	87,8%	91,7%	87,6%	88,6%	0,036
Спонтанная реперфузия ИСКА	11,1%	13,5%	9,3%	7,6%	12,1%	8,9%	12,3%	12,5%	8,9%	11,0%	10,6%	0,74
АКШ	2,0%	1,3%	3,4%	3,4%	2,7%	2,4%	1,4%	0,9%	1,3%	2,7%	2,4%	0,42
ТЛТ	21,5%	23,6%	26,6%	30,5%	29,1%	31,8%	27,6%	21,8%	18,1%	18,7%	15,4%	0,12
ТЛТ на ДГЭ	72,3%	77,7%	73,3%	78,4%	87,2%	94,3%	97,9%	97,3%	95,8%	96,5%	94,2%	<0,0001
Эффективная ТЛТ	72,3%	70,8%	69,6%	81,2%	75,9%	78,4%	80,0%	75,6%	75,6%	70,3%	74,1%	0,79
ДААТ	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	94,3%	97,0%	95,4%	93,4%	93,7%	97,4%	0,85

Таблица 5 – Динамика основных клинико-анамнестических показателей пациентов с ИМ и делирием

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p
ИМ+Делирий, n	31	43	58	44	72	50	54	61	39	27	31	
Характеристи пациентов с ИМ+Делирий												
Мужчины, n (%)	17 (58,4)	17 (39,5)	31 (53,4)	23 (54,3)	37 (51,4)	29 (58)	28 (51,9)	38 (62,3)	20 (51,3)	13 (48,1)	12 (38,7)	
Возраст, M±SD	76,7±7,43	73,7±11,15	72,2±12,61	75,4±8,88	75,9±9,9	75,8±8,89	75,6±8,71	75,9±10,73	76,3±11,81	76,6±9,75	78,4±9,41	0,87
ГБ	100%	100%	100%	100%	98,6%	98,0%	96,2%	98,3%	100%	100%	100%	0,89
Курение	19,3%	30,2%	31,0%	22,7%	23,6%	22,0%	36,0%	27,8%	12,8%	25,9%	9,6%	0,71
Ожирение	29,0%	20,9%	24,1%	20,4%	34,7%	30,0%	33,0%	19,6%	20,5%	37,0%	29,0%	0,63
СД	29,0%	20,9%	31,0%	29,5%	22,2%	32,0%	20,3%	29,5%	28,2%	51,8%	32,2%	0,23
Дислипидемия	35,4%	44,1%	53,4%	88,6%	68,0%	66,0%	48,1%	81,9%	94,8%	96,2%	100%	0,047
ПИКС	25,8%	16,2%	29,3%	34,0%	44,4%	52,0%	35,1%	42,6%	25,6%	62,9%	38,7%	0,039
ХБП	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	94,0%	90,7%	96,7%	97,4%	100,0%	100,0%	0,91
GRACE, %, Me [Q1; Q3]	10 (4;22)	7 (3; 17)	8 (4;20)	6 (1,5;16,5)	9 (5;17,5)	6,5 (3;12)	8 (5;13)	9 (5;15)	8 (3;18)	7 (2;19)	6 (4;15)	0,86
Характеристики ИМ												
STEMI	51,6%	81,3%	68,9%	70,4%	72,2%	72,0%	75,9%	75,4%	71,7%	66,6%	64,5%	0,73
0-2 часа	12,9%	9,3%	10,3%	34,0%	9,7%	14,0%	16,6%	21,3%	15,3%	14,8%	22,5%	0,78
0-24 часа	80,6%	86,0%	81,0%	86,3%	76,3%	72,0%	75,9%	83,6%	92,3%	85,1%	77,4%	0,84
позднее 24 часов	19,4%	14,0%	19,0%	15,7%	24,7%	28,0%	24,1%	16,4%	7,7%	14,9%	22,6%	0,94
Лечение												
Первично-инвазивная стратегия	16,1%	20,9%	24,1%	27,2%	12,5%	12,0%	25,9%	11,4%	41,0%	33,3%	35,4%	0,24
Фармакоинвазивная стратегия	19,3%	20,9%	17,2%	15,9%	2,7%	10,0%	14,8%	13,1%	7,6%	11,1%	9,6%	0,023
Консервативная стратегия	9,6%	7,3%	20,6%	17,2%	41,6%	34,0%	18,5%	24,5%	7,6%	11,1%	6,4%	0,043
ЧКВ	29,0%	48,8%	43,1%	45,4%	31,9%	44,0%	57,4%	49,1%	71,7%	59,2%	74,1%	0,037
Спонтанная реперфузия ИСКА	9,6%	13,9%	5,1%	6,8%	18,0%	8,0%	5,5%	14,7%	0,0%	7,6%	6,4%	0,52
АКШ	6,4%	4,6%	0,0%	4,5%	2,7%	4,0%	0,0%	1,6%	2,5%	0,0%	3,2%	0,58
ТЛТ	19,3%	23,2%	22,4%	27,2%	12,5%	12,0%	20,3%	18,0%	7,6%	11,1%	9,6%	0,26
ТЛТ на ДГЭ	50,0%	70,0%	61,5%	43,7%	66,6%	100,0%	81,8%	90,9%	100,0%	100,0%	100,0%	0,74
ДААТ	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	94,0%	94,4%	96,7%	89,7%	81,4%	96,7%	0,93

Частота диагностики делирия значимо возрастала с 3,69% в 2012 году до 7,22% в 2016 году, в дальнейшем наблюдалось снижение частоты диагностики делирия до 2,76% в 2022 году (p = 0,00001) (рисунок 3).

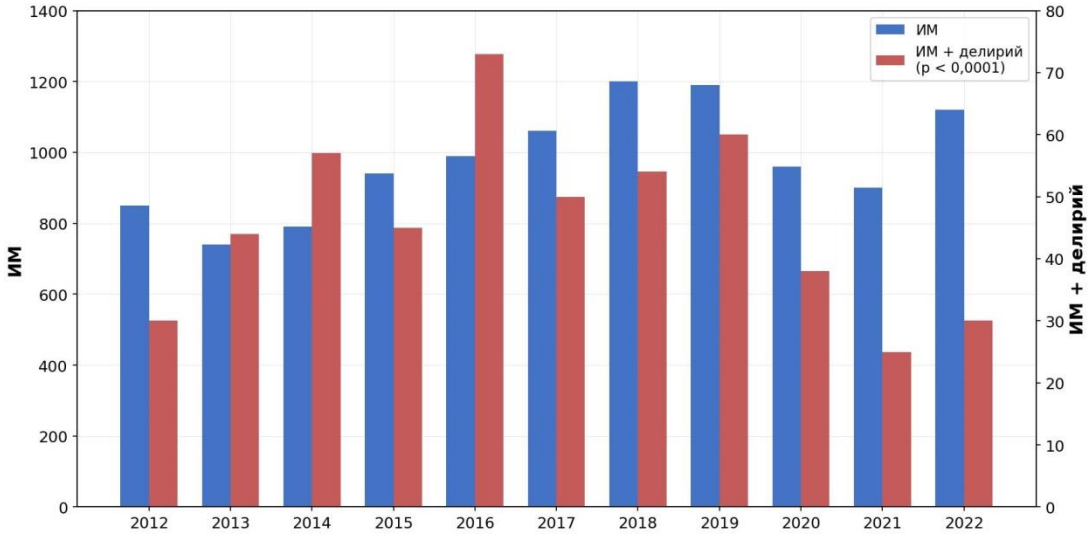


Рисунок 3 – Динамика частоты диагностики делирия

Госпитальная летальность значимо не менялась как у пациентов с ИМ без делирия (p = 0,56), так и у пациентов с ИМ и делирием (p = 0,48) (рисунок 4).

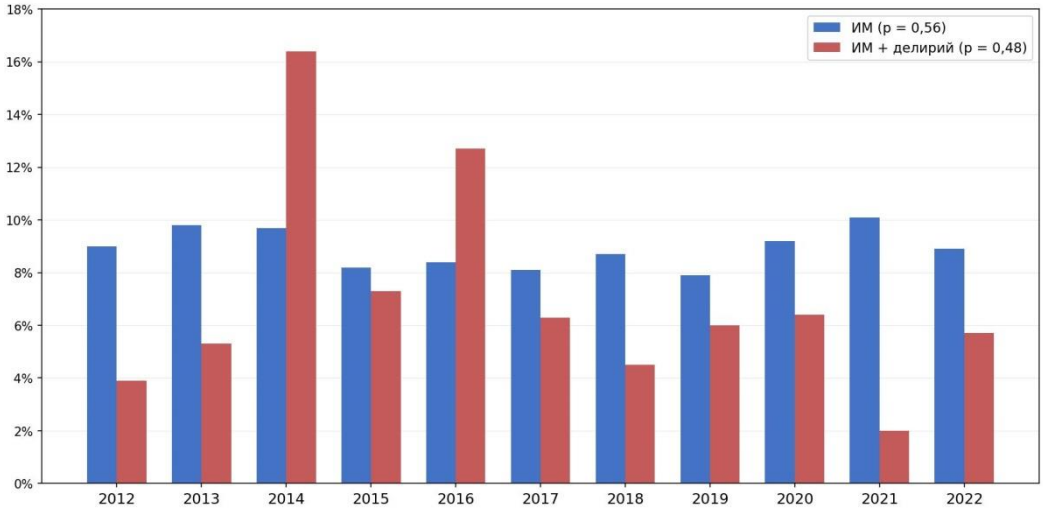


Рисунок 4 – Динамика госпитальной летальности

Процесс лечения ИМ значительно изменился (рисунок 5). На фоне практически полного отказа от консервативной тактики лечения ИМ – снижение с 13,4% в 2012 г до 0,9% в 2022 г (p = 0,029), и практически полного отказа от госпитального тромболизиса – с 27,7% в 2012 г. до 5,8% в 2022 г (p < 0,0001), наблюдался значительный рост частоты проведения ЧКВ. Доля пациентов,

получивших в качестве лечения ЧКВ ИСКА выросла с 55,5% в 2012 г. до 88,6% в 2022 г. (p = 0,036).

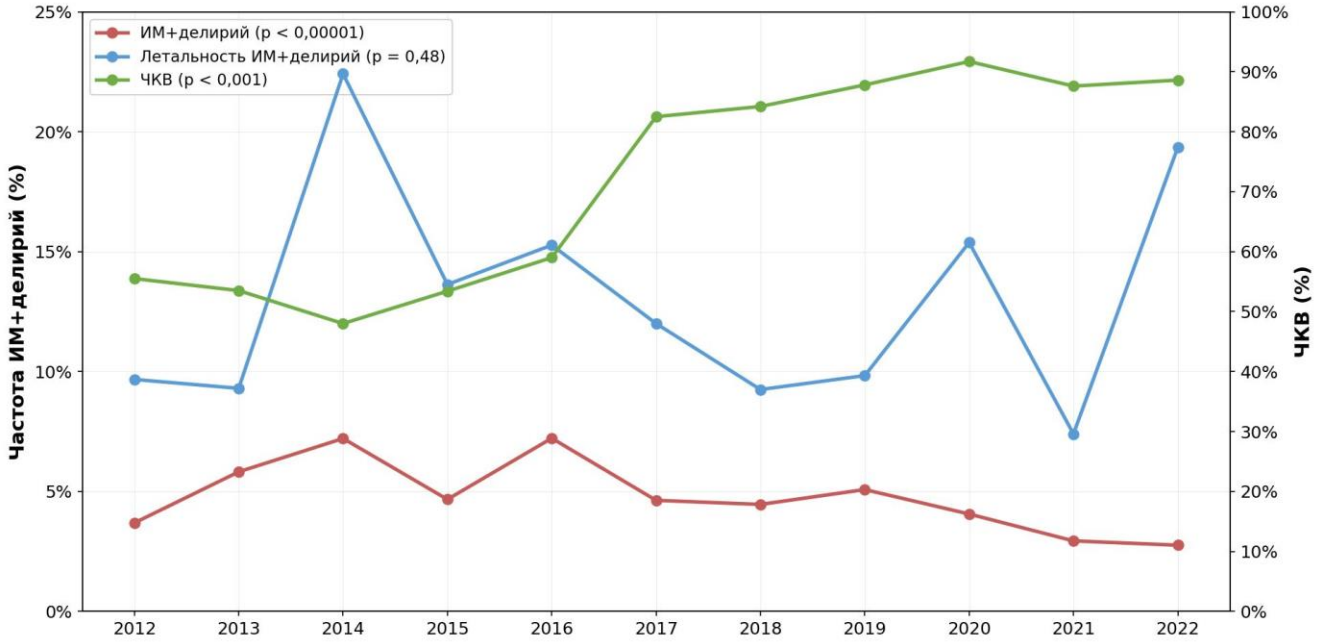


Рисунок 5 – Сравнительная динамика частоты проведения ЧКВ ИСКА, распространённости делирия и летальности у пациентов с ИМ, осложнившимся делирием

Таким образом, значительный рост частоты проведения ЧКВ при ИМ сопровождался статистически значимым снижением частоты диагностики делирия, однако не был ассоциирован со снижением летальности у пациентов с ИМ и делирием. Данный факт не укладывается в концепцию о вторичности развитии делирия по отношению к основному соматическому заболеванию и свидетельствует об отсутствии прямой связи между ИМ и развитием делирия.

3.1.3 Клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные ассоциации делирия у пациентов с инфарктом миокарда

Для устранения искажающего влияния гетерогенности и изменчивости популяции, а также конфаундинг-эффекта на процесс составления «портрета» пациента с делирием на фоне ИМ, нами проведён дополнительный анализ субпопуляции, включавшей 2042 пациента с ИМ, поступавших в КО №1 с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. Из это субпопуляции дальнейший анализ были

включены пациенты, соответствовавшие характеристикам пациентов с делирием – возраст 75 ± 10 лет, время «боль-дверь» <24 часов, СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, таким образом сформирована группа пациентов с высоким риском развития делирия (таблица 3). После исключения пациентов, умерших в первые часы госпитализации, в окончательный анализ вошло 176 пациентов: 38 пациентов с ИМ и делирием (основная группа) и 138 пациентов с ИМ без делирия (контрольная группа), у которых было проанализировано 133 основных клинических, функциональных и лабораторных параметров (таблица 6).

Таблица 6 – Основные клинические, функциональные и лабораторные параметры у пациентов с ИМ и делирием и без делирия

Параметр	**В обеих группах (n = 176)**	**ИМ + делирий (n = 38)**	**ИМ без делирия (n = 138)**	**p**
Мужской пол, n (%)	49,80%	50,60%	49,80%	0,734
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	76 [71; 82]	79,5 [71; 82]	75,5 [71; 81]	0,207
ГБ	98,88%	100%	98,55%	1,000
Курение	50,00%	47,36%	51,44%	0,180
Дислипидемия	98,86%	97,36	99,20%	0,320
Ожирение	31,81%	34,21%	31,15%	0,722
СД 2 типа	37,50%	39,47%	36,95%	0,295
ПИКС	33,52%	47,36%	29,71%	0,041
СКФ, мл/мин/1,73м^2, Me [Q1; Q3]	54 [43; 63]	49 [40; 65]	55 [44; 62]	0,896
GRACE v 1.0, Me [Q1; Q3]	6 [4; 10]	6 [4; 17]	6 [4; 9]	0,734
CRUSADE, Me [Q1; Q3]	11,10%	11,9 [8,6; 19,5]	10,1 [8,6; 11,9]	0,043
STEMI	72,15%	60,52%	75,36%	0,071
Койко-дни, Me [Q1; Q3]	9 [7;11]	7 [5;10]	9 [7; 11]	0,001
Койко-дни у выживших, Me [Q1; Q3]	9 [7;10]	7 [5;9]	9 [7; 11]	0,001
Койко-дни у умерших, Me [Q1; Q3]	6 [5; 15]	6 [3; 11]	10,5 [5; 35]	0,234
Летальность	7,38%	18,42%	4,34%	0,003
Боль-дверь, мин, Me [Q1; Q3]	268 [143; 717]	519 [145; 1440]	253 [143; 548]	0,091
Дверь-баллон, мин, Me [Q1; Q3]	90,5 [63; 101]	100 [60;101]	88 [63; 101]	0,663
ЧКВ	71,02%	63,15%	73,18%	0,227
Аспирин	94,88%	89,47%	96,37%	0,087

Продолжение таблицы 6

Клопидогрел	61,36%	73,68%	57,97%	0,0007
Тикагрелор	34,09%	21,05%	37,68%	0,033
Прасугрел	3,40%	5,26%	2,89%	0,0085
Ингибитор 2b/3a	12,50%	5,26%	14,49%	0,100
НМГ	82,38%	78,94%	83,33%	0,529
Аторвастатин	90,90%	86,84%	92,02%	0,324
Розувастатин	7,95%	10,52%	7,24%	0,355
Доза статина, мг/сут, Me [Q1; Q3]	60 [60;80]	60 [60;80]	60 [60;80]	0,310
АМКР	36,36%	47,36%	33,33%	0,111
ИАПФ/АРА	94,88%	86,84%	97,10%	0,011
Бета блокатор	84,09%	76,31%	86,23%	0,138
Диуретик	53,97%	68,42%	50,00%	0,043
ЧСС, Me [Q1; Q3]	72 [62; 85]	76 [68; 93]	68 [60; 82]	0,017
ИНЛС, Me [Q1; Q3]	1,44 [1,25; 1,75]	1,56 [1; 2]	1,44 [1,25; 1,69]	0,531
ФК АоК, мм, Me [Q1; Q3]	21 [20; 23]	22 [20;23]	21 [20; 23]	0,822
Пик. Гр. АоК, мм рт. ст. , Me [Q1; Q3]	7 [5; 9]	8 [5; 16]	6 [5; 8]	0,060
Ср. Гр. АоК, мм рт. ст. , Me [Q1; Q3]	3,3 [2,5; 4,5]	4 [3; 9]	3 [2,5; 4]	0,047
ЛПО, мл, Me [Q1; Q3]	67,18 [53,27; 82,36]	79,71 [66,31; 96,28]	64,47 [53,05; 79,24]	0,014
ППО, мл, Me [Q1; Q3]	57,60 [42,92; 70,56]	61,53 [45,16; 79,96]	56,06 [42,92; 67,65]	0,128
ЛПИ, мл/м^2, Me [Q1; Q3]	36,58 [28,92; 44,03]	45,26 [36,46; 55,68]	33,83 [28,03; 41,36]	< 0,001
ППИ, мл/м^2, Me [Q1; Q3]	30,23 [24,86; 37,09]	34,90 [28,45; 45,06]	29,51 [23,17; 35,92]	0,008
A, см/с, Me [Q1; Q3]	70 [46; 87]	65 [38; 82]	73 [51; 88]	0,098
E, см/с, Me [Q1; Q3]	69 [53; 90]	83 [61; 95]	65 [52; 88]	0,017
E/A, Me [Q1; Q3]	0,80 [0,64; 1,21]	1,18 [0,75; 1,62]	0,77 [0,64; 1,15]	0,007
Диастолическая дисфункция	93,02%	94,28%	92,70%	0,724
Диастолическая дисфункция I типа	51,16%	34,28%	55,47%	0,010
Диастолическая дисфункция II типа	36,04%	42,85%	34,30%	0,347
Диастолическая дисфункция III типа	5,81%	17,14%	2,91%	0,006
Диастолическая дисфункция I и II типа	87,20%	77,14%	89,78%	0,004
Диастолическая дисфункция II и III типа	40,90%	55,26%	36,95%	0,042

Продолжение таблицы 6

Нет диастолической дисфункции	6,97%	5,71%	7,29%	0,543
Регургитация на МК	64,20%	71,05%	62,31%	0,320
Регургитация на МК 1 ст.	53,97%	57,89%	52,89%	0,584
Регургитация на МК 2 ст.	11,39%	13,15%	9,42%	0,546
КДО, мл, Me [Q1; Q3]	95 [75; 115]	84 [75; 129]	94 [75; 113]	0,309
КСО, мл, Me [Q1; Q3]	46,5 [35,5; 61,5]	54 [27; 78]	46 [38; 57]	0,619
КДИ, Me [Q1; Q3]	50,48 [41,62; 60,85]	54,12 [41,07; 69,26]	48,59 [41,62; 58,09]	0,165
КСИ, Me [Q1; Q3]	24,71 [20,18; 33,36]	28,77 [15,58; 44,96]	24,5 [20,44; 31,35]	0,462
ФВ (B), %, Me [Q1; Q3]	48,72 [42,60; 55,54]	48,48 [36,97; 58,92]	48,80 [44,11; 54,38]	0,747
УО, мл, Me [Q1; Q3]	47 [38; 56,5]	48 [41; 56]	46 [37; 57]	0,346
СВ, л/мин, Me [Q1; Q3]	3,38 [2,53; 4,02]	3,76 [2,85; 4,75]	3,33 [2,47; 3,84]	0,021
СИ, л/мин/м^2, Me [Q1; Q3]	1,79 [1,39; 2,14]	2,01 [1,51; 2,51]	1,76 [1,34; 2,09]	0,009
МЖП, мм, Me [Q1; Q3]	11,5 [10; 12,5]	11,5 [10; 12,5]	11,5 [10; 12,5]	0,686
ЗСЛЖ, мм, Me [Q1; Q3]	11 [10; 12]	11,5 [10; 12]	11 [10; 12]	0,139
Ао Вальс., мм, Me [Q1; Q3]	32 [30; 35]	32 [30; 34,5]	32 [30; 35]	0,540
Ао Брюшн., мм, Me [Q1; Q3]	18 [16; 20]	18 [15; 21]	18 [16; 20]	0,808
НПВ, мм, Me [Q1; Q3]	17 [15; 20]	18 [16; 21]	17 [14; 20]	0,268
ППТ, м^2, Me [Q1; Q3]	1,89 [1,74; 2,00]	1,82 [1,73; 1,97]	1,89 [1,75; 2,00]	0,305
Рост, см, Me [Q1; Q3]	165 [160; 172]	165 [160; 170]	165 [159; 172]	0,702
Вес, кг, Me [Q1; Q3]	78 [70; 86]	73 [65; 85]	78 [70; 87]	0,328
ИМТ, кг/м^2, Me [Q1; Q3]	27,66 [25,09; 30,81]	26,42 [24,22; 31,22]	27,68 [25,24; 30,81]	0,318
Базофилы, *10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,02 [0,02; 0,04]	0,02 [0,02; 0,03]	0,02 [0,01; 0,04]	0,503
Базофилы %, Me [Q1; Q3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,788
Гемоглобин, г/л, Me[Q1; Q3]	128 [116; 137)	129,5 [103; 137]	128 [117; 137]	0,593
Гематокрит, %, Me [Q1; Q3]	36,7 [34,1; 39]	37,3 [30,8; 39,3]	36,5 [34,5; 39]	0,654
Лейкоциты, *10^9/л, Me [Q1; Q3]	10,34 [7,76; 13,13]	9,3 [7,76; 12,67]	10,5 [7,82; 13,25]	0,660
Лимфоциты, *10^9/л, Me [Q1; Q3]	1,7 [1,2; 2,31]	1,55 [1,2; 2,07]	1,74 [1,19; 2,42]	0,321
Лимфоциты, %, Me [Q1; Q3]	16,6 [13,4; 22,1]	15,1 [11; 19,2)	17,1 [13,6; 22,1]	0,088
Моноциты, *10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,72 [0,51; 0,96]	0,79 [0,48; 1,13]	0,71 [0,52; 0,91]	0,352
Моноциты, %, Me [Q1; Q3]	7 [5,4; 9,3]	7,45 [5,6; 10,5]	7 [5,1; 9]	0,161
Нейтрофилы, *10^9/л, Me [Q1; Q3]	7,5 [5,4; 9,76[	6,97 [5,31; 10,15]	7,9 [5,41; 9,66]	0,879

Продолжение таблицы 6

Нейтрофилы, %, Me [Q1;Q3]	74,1 [68,5; 79]	75,55[68,2; 79)	73,7 [68,8; 78,9]	0,709
Ср. концентрация HGB в эритроците, г/л, Me [Q1; Q3]	347,5 [339; 356]	346 [337; 356]	348 [339; 356]	0,585
Ср. объем тромбоцита, фл, Me [Q1; Q3]	10,1 [9,5; 10,8]	10,5 [9,35; 10,95]	10,1 [9,6; 10,8]	0,596
Ср. объем эритроцита, фл, Me [Q1; Q3]	82,65 [79,3; 86,3]	82,3 [76,5; 84,9]	82,8 [79,9; 86,6]	0,183
Ср. содержание HGB в эритроците, пг, Me [Q1; Q3]	29 [27,65; 29,95]	28,7 [26,5; 29,8]	29 [27,8; 30]	0,257
Тромбокрит, %, Me [Q1; Q3]	0,23 [0,185;0,27]	0,23 [0,18;0,26]	0,23 [0,19; 0,27]	0,998
Тромбоциты, $*10^9$/л, Me [Q1; Q3]	222 [179; 264]	219 [166; 267]	222 [180; 217]	0,598
Ширина распределения тромбоцита, Me [Q1; Q3]	11,5 [10,4; 13]	11,6 [10,15; 13,15]	11,5 [10,4; 12,8]	0,978
Ширина распределения эритроцитов, %, Me [Q1; Q3]	14 [13,4; 15,1]	14,6 [13,7; 16,7]	14 [13,4; 14,9]	0,005
Ширина распределения эритроцитов, фл, Me [Q1;Q3]	41,6 [39,5; 45,6]	44,3 [39,5; 46,5]	41,4 [39,4; 44,8]	0,169
Эозинофилы, $*10^9$/л, Me [Q1; Q3]	0,07 [0,02; 0,15]	0,04 [0,02; 0,13]	0,09 [0,03; 0,15]	0,056
Эозинофилы, %, Me [Q1;Q3]	0,8 [0,2; 1,6]	0,5 [0,1; 1,2]	0,8 [0,3; 1,7]	0,048
Эритроциты, $*10^{12}$/л, Me [Q1; Q3]	4,47 [4,06; 4,74]	4,56 [3,78; 4,76]	4,46 [4,09; 4,72]	0,959
СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3]	16 [9; 26]	14 [7; 27]	17 [9,5; 26]	0,624
SII, Me [Q1; Q3]	95,23 [56,75; 170,79]	109,1 [58,52; 210,24]	91,43 [56,21; 161,15]	0,322
NLR, Me [Q1; Q3]	4,41 [3,12; 5,91]	4,76 [3; 4,66]	4,31 [3,14; 5,86]	0,338
LMR, Me [Q1; Q3]	2,52 [1,70; 3,47]	2,02 [1,28; 3,30]	2,64 [1,83; 3,50]	0,038
PLR, Me [Q1; Q3]	128,4 [92,1; 180,1]	143,7 [101; 180]	125,5 [92,1; 180,9]	0,503
АЛТ, Ед/л, Me [Q1; Q3]	22 [16,1; 36]	19,1 [13; 36]	22,3 [17; 35,6]	0,209
АСТ, Ед/л, Me [Q1; Q3]	39 [25; 68,1]	43,7 [24; 83]	38 [25,8; 67]	0,753
Билирубин общий, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	12,3 [8,6; 18,4]	14,4 [9,1; 24,8]	11,5 [8,4; 16,9]	0,057
Билирубин прямой, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	5,7 [3,8; 11]	9,2 [5,5; 15,2]	4,6 [3,5; 8,3]	0,002
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1;Q3]	8,8 [7,2; 11,4]	8,1 [6,9; 12,2]	8,8 [7,3; 11,3]	0,508
Калий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,1 [3,6; 4,5]	4,1 [3,6; 4,5]	4 [3,7; 4,4]	0,870
Кальций, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,3 [2,2; 2,3]	2,2 [2,2; 2,3]	2,3 [2,2; 2,3]	0,295
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	102 [86,2; 119,9]	101,6 [81; 146]	102 [87; 117]	0,776

Окончание таблицы 6

КФК, Ед/л, Me [Q1; Q3]	190 [104; 412]	189 [105; 404]	190 [104; 412]	0,811
КФК-МВ Ед/л, Me [Q1; Q3]	37 [24; 60]	34,6 [24; 49,5]	37,7 [24; 63]	0,508
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,27 [1,03; 1,53]	1,34 [0,96; 1,5]	1,25 [1,05; 1,54]	0,959
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,8 [2; 3,7]	2,55 [1,65; 3,5]	2,95 [2,1; 3,8]	0,603
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,080 [0,730; 1,600]	0,900 [0,755; 1,350]	1,100 [0,690; 1,670]	0,381
Холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,7 [3,8; 5,7]	4,1 [3,6; 5,6]	4,83 [3,8; 5,8]	0,194
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	7,1 [5,9; 9,3]	7,5 [5,7; 12,7]	7,1 [6; 9,2]	0,675
Натрий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	139,5 [137; 141,3]	139,7 [137,7; 142]	139,5 [137; 141,2]	0,523
Белок, г/л, Me [Q1; Q3]	68,9 [65,9; 73,2]	68,4 [64,1; 74,8]	68,9 [65,9; 72,8]	0,929
Альбумин, г/л, Me [Q1; Q3]	38,2 [35,9; 40,6]	34,6 [33,4; 39]	38,8 [36,9; 40,9]	0,008
СРБ, мг/л, Me [Q1; Q3]	16,22 [7,36; 39,8]	39,8 [10,52; 104,9]	12,6 [7,16; 31,69]	0,001
Тропонин I, нг/л, Me [Q1; Q3]	440 [70; 2509]	394 [82,8; 2509]	440 [64,4; 2446,9]	0,280
Осмолярность плазмы, мОсм, Me [Q1; Q3]	296,6 [291; 302,2]	297,6 [292,9; 306,4]	296,4 [290,8; 301,5]	0,184
АЧТВ, сек, Me [Q1; Q3]	46 [29; 94,8]	38,6 [29; 57]	52 [29; 114]	0,053
Фибриноген, г/л, Me [Q1; Q3]	3,5 [3; 4,4]	3,2 [2,9; 4,2]	3,6 [3,1; 4,4]	0,143
pH мочи, Me [Q1; Q3]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	5,5 [5,0; 6,0]	0,572
Бактериурия	59,60%	47,30%	63%	0,067
Белок в моче, г/л, Me [Q1; Q3]	0,02 [0; 0,18]	0 [0; 0,15]	0,06 [0; 0,22]	0,564
Относительная плотность мочи, Me [Q1; Q3]	1,022 [1,015; 1,042]	1,025 [1,012; 1,043]	1,021 [1,015; 1,039]	0,647
Эпителий в моче, ед/п.з., Me [Q1; Q3]	3 [2;4]	2 [2;3,5]	3 [2;5]	0,553
Эритроциты в моче, ед/п.з., Me [Q1; Q3]	3 [1; 11]	7,5 [2; 35]	3 [0; 9]	0,027
Инфекционная коморбидность, n (%)	122 (69,3)	35 (92,1)	88 (63,7)	0,0003
Более одной инфекционной коморбидности, n (%)	38 (21,6)	11 (34,1)	27 (30,7)	0,935
Инфекционная коморбидность в стадии клинического обострения, n (%)	62 (38,7)	27 (58,7)	35 (30,4)	0,0009

Гендерный и возрастной состав групп не имел значимых различий, также как и встречаемость таких факторов риска развития ИБС, как ГБ, курение, дислипидемия, ожирение и СД 2 типа. Фенотипы ИМ (STEMI/NSTEMI) также не отличались между группами, однако повторный ИМ чаще встречался у лиц с развившимся делирием. Временные характеристики лечения ИМ («боль-дверь», «дверь-баллон»), также как и частота применения ЧКВ были сопоставимы между группами. Несмотря на то, что риск развития госпитальной летальности (шкала GRACE) у пациентов в обеих группах был сопоставим, риск развития кровотечения (шкала CRUSADE) у пациентов с делирием был в разы больше, что, вероятно отразилось на высокой частоте назначения пациентам с делирием клопидогрела в качестве второго дезагреганта.

Частота встречаемости признаков ХСН, таких как набухание ярёмных вен, одышка/тахипноэ, тахикардия, хрипы в лёгких, отёки нижних конечностей у пациентов с делирием была значительно выше и требовала более частого назначения петлевого диуретика в этой группе.

Длительность пребывания в стационаре была значимо выше у пациентов без делирия, что вероятнее всего было связано с большей летальностью у пациентов из группы с развившимся делирием.

Среди функциональных характеристик сердечной деятельности обращает на себя внимание более высокая ЧСС, соответственно и СВ, а также средний градиент на аортальном клапане у пациентов с развившимся делирием.

Обнаружен более низкий уровень альбумина крови у лиц с делирием, и напротив, более высокие цифры прямого билирубина в этой группе. Статистически значимых отличий в параметрах водно-электролитного обмена, обмена липопротеидов, уровня маркеров некроза миокарда, основных характеристиках ОАК, и параметрах, отображающих функцию мочевыделительной системы между группами, не было.

С учётом наличия признаков наличия системного воспаления у пациентов с развившимся делирием (лейкоцитоз + повышение СРБ), были проанализированы значения индексов системного воспаления. Гематологические индексы – SII,

NLR, PLR не имели значимых отличий между группами. Отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR) было выше у лиц с развившимся делирием.

Среди 38 пациентов основной группы, инфекционная коморбидность выявлена у 35, в том числе, у 11 из них имелось 2 инфекционных коморбидности. У одного пациента основной группы на основании высоких уровней лейкоцитов и СРБ подозревалось наличие инфекционного процесса, однако очаг инфекции выявить не удалось. Из 138 пациентов группы контроля, у 88 пациентов имелась инфекционная коморбидность, в том числе, у 27 из них имелось 2 коморбидности.

Таким образом, инфекционная коморбидность была в 1,45 раза выше в основной группе: 92,1% против 63,7% (p = 0,0003). Из 46 инфекционных коморбидностей в основной группе, 27 были в стадии клинического обострения, в то время как из 115 коморбидностией в группе контроля в стадии обострения было 35 (30,4%). Таким образом, частота инфекционной коморбидности в стадии обострения была выше в основной группе в 1,92 раза: 58,7% против 30,4% (p = 0,0009).

На основании выявленных различий между пациентами основной и контрольных групп было проанализировано ряд моделей многофакторной логистической регрессии для выявления набора предикторов развития делирия. Отбор предикторов проводился методом обратного исключения. Модель, описывавшая наибольший объём вариативности выборки (R_N^2 = 18,2%) включала 2 фактора: наличие инфекционной коморбидности и уровень СРБ (таблица 7).

Таблица 7 – Предикторы делирия у пациентов с инфарктом миокарда – результаты многофакторного регрессионного анализа

Предиктор	ЛШ	ОШ	95% ДИ	p
СРБ, мг/л	0,02	1,02	1,01 – 1,026	0,0002
Наличие инфекционной коморбидности	1,71	5,50	1,975 – 20,126	0,003

Прогностическая точность модели была оценена на тестовом наборе данных. ROC-анализ продемонстрировал высокую точность созданной модели в прогнозировании делирия: точность – 0,81; чувствительность – 80%; специфичность – 71%; AUC – 0,82 (рисунок 6).

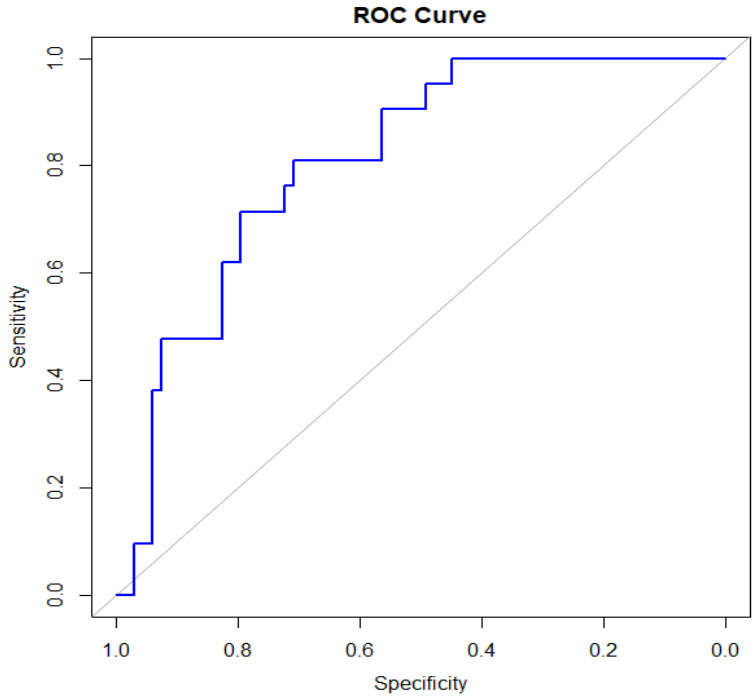


Рисунок 6 – ROC-анализ прогностической модели развития делирия у пациентов с ИМ

График зависимости вероятности развития делирия от уровня СРБ показывает значительное нелинейное увеличение вероятности развития делирия по мере увеличения уровня СРБ (рисунок 7).

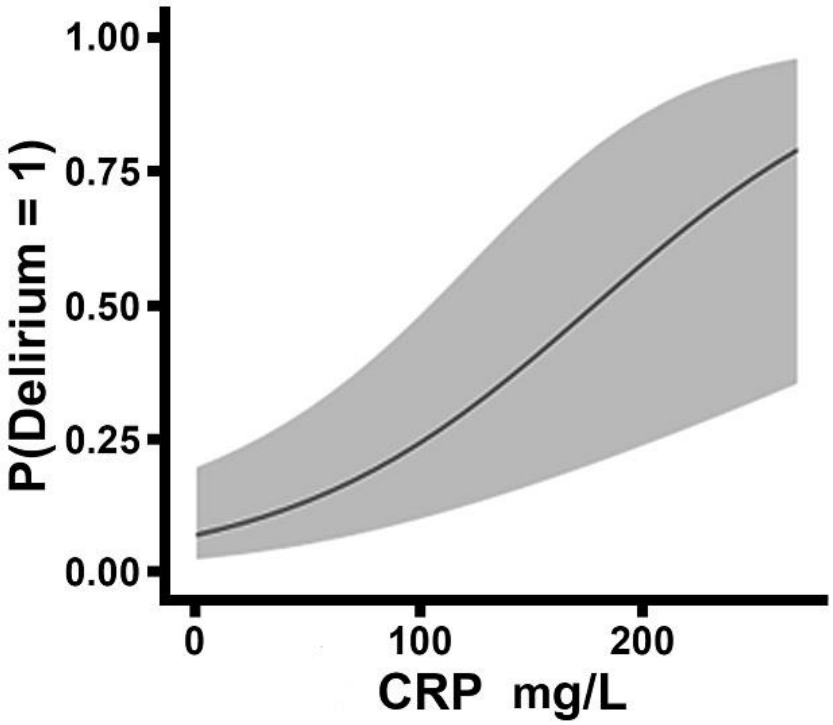


Рисунок 7 – График зависимости вероятности развития делирия в зависимости от уровня СРБ

Для определения порогового значения СРБ была построена однофакторная логистическая регрессионная модель уровня СРБ по бинарной зависимой переменной «Делирий»: да – 1, нет – 0. В полученной модели пороговое значение СРБ = 24,6580 г/л, ОШ = 3,1726, 95% ДИ = 1,4782 – 6,8095, z = 2,963, p = 0,003.

Таким образом, развитие делирия у пациентов с ИМ ассоциировано с повышением уровня СРБ и наличием инфекционной коморбидности, часто – острой или находящейся в стадии клинического обострения. Ассоциаций между клинико-анамнестическими, лабораторными и функциональными характеристиками ИМ и развитием делирия выявить не удалось.

3.2 Адъювантное назначение маннитола для профилактики развития делирия пациентам с инфарктом миокарда

3.2.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Основные факторы риска и характеристики ИМ у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 8. Пациенты, контрольной группы реже болели СД 2 типа (p = 0,01) и реже требовали респираторной поддержки на момент поступления в стационар (p = 0,044). При этом значимых отличий в средних групповых значениях индекса оксигенации (SpO_2/FiO_2) не было (p = 0,177). По остальным факторам риска и характеристикам ИМ статистически значимой разницы между группами не было.

Функциональные данные пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 9. Пациенты основной группы имели несколько более выраженные нарушения трансмитрального кровотока, проявлявшееся в более высоком среднем групповом значении E/A (p=0,021) на фоне отсутствия различий в средних групповых значениях скоростей пиков E (p=0,168) и A (p=0,487). Данное отличие наблюдалось на фоне большей частоты встречаемости регургитации на аортальном клапане (p=0,017), меньшей средней толщине МЖП (p=0,018) и отсутствии различий в распространённости и тяжести диастолической дисфункции (p=0,465) и митральной регургитации (p=0,713).

Таблица 8 – Факторы риска и характеристики ИМ

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
Мужчины, n (%)	11 (55,0%)	8 (40,0%)	0,527
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	71,00 [68,75; 85,00]	75,50 [70,00; 79,00]	0,533
Рост, м, M±SD	1,66±0,08	1,66±0,08	0,780
Вес, кг, M±SD	82,15±12,86	80,45±13,29	0,683
ИМТ, Me [Q1; Q3]	28,22 [26,59; 32,07]	29,88 [27,75; 31,20]	0,882
ППТ, $м^2$, Me [Q1; Q3]	1,93 [1,87; 2,01]	1,89 [1,75; 2,01]	0,507
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (100)	20 (100)	1,000
Курение, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	1,000
Ожирение, n (%)	9 (45%)	10 (50%)	1,000
СД 2 типа, n (%)	6 (30%)	15 (75%)	0,010
Дислипидемия, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	1,000
ПИКС, n (%)	11 (55%)	13 (65%)	0,748
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$, M±SD	63,70±26,28	64,22±19,59	0,943
СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$, n (%)	8 (40%)	9 (45%)	1,000
Время «боль-дверь», мин, Me [Q1; Q3]	270,00 [137,50; 802,00]	246,50 [183,00; 445,50]	0,715
ИМспST, n (%)	8 (40%)	8 (40%)	1,000
Передний ИМ, n (%)	11 (55%)	11 (55%)	0,342
Нижний ИМ,n (%)	4 (20%)	4 (20%)	
Передне-нижний ИМ, n (%)	1 (5%)	4 (20%)	
ИМ неуточнённой локализации, n (%)	4 (20%)	1 (5%)	
Killip I, n (%)	14 (70%)	10 (10%)	0.191
Killip II, n (%)	3 (15%)	1 (5%)	
Killip III, n (%)	2 (10%)	5 (25%)	
Killip IV, n (%)	1 (5%)	4 (20%)	
GRACE, Me [Q1; Q3]	172,50 [138,50; 190,00]	167,50 [148,00; 196,00]	0,935
CRUSADE, Me [Q1; Q3]	9,90 [6,12; 11,90]	9,90 [7,82; 9,90]	0,320
SpO_2, %, Me [Q1; Q3]	95 [92; 96]	95 [92; 96]	0,721
FiO_2, Me [Q1; Q3]	0,21 [0,21; 0,23]	0,30 [0,21; 0,33]	0,044
SpO_2/FiO_2, Me [Q1; Q3]	452,38 [322,86; 457,14]	318,33 [278,79; 453,57]	0,117

По остальным функциональным параметрам основная и контрольная группы не имели значимых различий.

Таблица 9 – Функциональные характеристики пациентов

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
ЧСС, уд. в мин, M±SD	86,35±20,34	84,40±16,30	0,740
ИНЛС, Me [Q1; Q3]	1,41 [1,00; 1,56]	1,59 [1,19; 2,00]	0,113
фкАоК, мм, Me [Q1; Q3]	23,00 [21,00; 24,00]	23,50 [22,00; 24,75]	0,652
ГРпикАО, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	8,00 [6,00; 10,00]	8,00 [4,00; 9,00]	0,350
ГРсрАО, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	4,00 [3,00; 5,00]	4,00 [2,25; 4,00]	0,390
VTI ВОЛЖ, см/сек, M±SD	18,43±9,47	15,42±5,64	0,543
СИ VTI, л/мин/м^2, M±SD	2,49±1,13	1,62±0,36	0,133
E, см/сек, Me [Q1; Q3]	77,50 [69,50; 89,10]	87,00 [73,00; 123,50]	0,168
A, см/сек M±SD	89,29±33,37	80,53±37,00	0,487
E/A, Me [Q1; Q3]	0,75 [0,68; 1,20]	1,30 [0,96; 1,86]	0,021
e', см/сек, Me [Q1; Q3]	6,75 [6,00; 8,00]	6,65 [5,30; 7,50]	0,502
E/e', M±SD	12,04±2,85	14,00±5,32	0,165
ДЗЛА, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	16,15 [13,97; 17,70]	17,25 [14,82; 20,70]	0,144
СДПЖ, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	30,00 [25,75; 36,00]	33,50 [28,75; 48,50]	0,155
КДО, мл, Me [Q1; Q3]	93,50 [78,75; 121,00]	103,50 [74,25; 135,50]	0,394
КСО, мл, Me [Q1; Q3]	44,00 [33,50; 64,75]	50,50 [31,75; 81,00]	0,570
ФВ(B), %, M±SD	51±12	51±14	0,666
ФВ(M), %, M±SD	58±16	56±17	0,643
УО, мл, M±SD	47,40±11,09	53,45±20,18	0,249
СВ, л/мин, M±SD	4,11±1,40	4,34±1,40	0,614
СИ, л/мин/м^2, M±SD	2,15±0,68	2,30±0,68	0,480
КДР, мм, M±SD	47,39±8,67	47,55±6,61	0,946
КСР, мм, M±SD	33,48±8,86	35,65±9,33	0,454
КДИ, мм, Me [Q1; Q3]	49,07 [41,68; 58,49]	56,72 [42,85; 70,39]	0,245
КСИ, мм, Me [Q1; Q3]	23,43 [17,50; 33,33]	27,53 [18,34; 39,93]	0,330
ЛПО, мм, Me [Q1; Q3]	67,05 [55,25; 83,03]	78,40 [65,75; 91,57]	0,160
ППО, мм, Me [Q1; Q3]	59,00 [50,27; 72,90]	68,10 [61,08; 91,38]	0,120
ЛПИ, мл/м^2, Me [Q1; Q3]	36,23 [30,34; 41,55]	40,62 [35,38; 46,62]	0,160
ППИ, мл/м^2, Me [Q1; Q3]	31,94 [26,82; 38,26]	36,56 [31,95; 44,54]	0,074
МЖП, мм, Me [Q1; Q3]	12,00 [11,38; 13,00]	11,00 [10,00; 12,00]	0,018
ЗСЛЖ, мм, Me [Q1; Q3]	11,00 [10,00; 12,25]	10,32 [10,00; 11,62]	0,142
ЛП, мм, M±SD	38,10±5,35	39,75±5,24	0,331
ПЖ, мм, Me [Q1; Q3]	25,00 [25,00; 25,00]	25,00 [24,00; 26,00]	0,873
ММ, г, Me [Q1; Q3]	209,00 [187,50; 262,25]	197,00 [171,00; 212,50]	0,168
ИММ, г/м^2, Me [Q1; Q3]	112,13 [103,85; 128,75]	104,74 [92,32; 115,11]	0,194
АоВальс, мм, M±SD	34,02±2,73	33,75±2,34	0,743
Ис.В, см/м^2, M±SD	1,80±0,14	1,81±0,18	0,746
АоВосх, мм, M±SD	35,00±2,76	33,89±2,93	0,475
АоБрюшн, мм, M±SD	18,08±2,78	18,20±3,29	0,929
НПВ, мм, M±SD	17,93±4,17	17,85±4,60	0,957

Окончание таблицы 9

Нет ДД	2 (10%)	1 (5%)	0,465
ДД 1 ст.	10 (50%)	6 (30%)	
ДД 2 ст.	7 (35%)	11 (55%)	
ДД 3 ст.	1 (5%)	2 (10%)	
АО рег 1 ст.	2 (10%)	10 (50%)	0,017
АО рег 2 ст.	1 (5%)	0 (0%)	
МК рег 1 ст.	7 (35%)	6 (30%)	0,713
МК рег 2 ст.	11 (55%)	12 (60%)	
МК рег 3 ст.	2 (10%)	2 (10%)	

Различий между основной и контрольной группами по основным гематологическим параметрам и рассчитанных на их основе гематологических индексов системного воспаления (SII, NLR, LMR, PLR, SIRI, AISI) не было (таблица 10).

Таблица 10 – Гематологические показатели

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
Базофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,05]	0,349
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,25 [0,20; 0,40]	0,35 [0,20; 0,50]	0,383
Гематокрит, %, Me [Q1; Q3]	35,30 [31,75; 40,65]	39,10 [33,65; 41,32]	0,449
Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]	118,50 [110,50; 136,00]	129,50 [112,50; 135,0]	0,607
Лейкоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	10,89 [8,64; 12,55]	10,39 [7,95; 13,89]	0,588
Лимфоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	1,94 [0,98; 2,41]	1,61 [1,39; 2,19]	0,957
Лимфоциты, %, Me [Q1; Q3]	16,90 [8,75; 25,82]	19,15 [10,32; 22,30]	0,829
Моноциты, n*10^9/л, M±SD	0,83±0,32	0,77±0,33	0,567
Моноциты, % , M±SD	8,11±3,06	7,96±3,45	0,885
Нейтрофилы, n*10^9/л	8,11 [5,94; 10,00]	7,22 [5,17; 10,78]	0,636
Нейтрофилы, %, M±SD	73,08±11,68	71,90±13,36	0,768
Тромбоциты, n*10^9/л, M±SD	277,65±106,23	227,93±77,32	0,099
Эозинофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,10 [0,02; 0,19]	0,08 [0,04; 0,14]	0,860
Эозинофилы, %, Me [Q1; Q3]	1,20 [0,20; 1,47]	0,80 [0,35; 1,42]	0,914
Эритроциты, n*10^12/л, Me [Q1; Q3]	4,23 [3,90; 4,67]	4,44 [3,93; 4,64]	0,935
СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3]	28,00 [17,75; 39,25]	27,50 [20,25; 39,75]	0,776
SII, Me [Q1; Q3]	1152,17 [769,14;2471,67]	890,00 [667,14; 1347,24]	0,417
NLR, Me [Q1; Q3]	4,38 [2,68; 9,61]	3,80 [2,94; 7,69]	0,808
LMR, Me [Q1; Q3]	2,10 [1,53; 2,97]	2,25 [1,83; 3,28]	0,534
PLR, Me [Q1; Q3]	174,50 [93,85; 260,83]	116,88 [93,37; 190,66]	0,304
SIRI, Me [Q1; Q3]	3,77 [1,98; 6,46]	3,11 [1,95; 4,08]	0,465
AISI, Me [Q1; Q3]	1029,06 [543,22;1777,79]	758,31 [539,36; 1075,04]	0,291

Биохимические данные пациентов основной и контрольной групп при поступлении представлены в таблице 11. У пациентов основной группы отмечался

более низкий уровень ионизированного кальция (p=0,009), при этом среднее групповое значение не выходило за пределы референсных значений, и более низкий уровень КФК-МВ (p=0,030). Динамика высокочувствительного TnI была типичной для ИМ во всех случаях. Средний уровень СРБ не различался между основной и контрольной группам и имел значения от 25,6 мг/л до 233 мг/л. Биохимический индекс системного воспаления CAR, рассчитываемый как отношение уровня СРБ к уровню альбумина, был повышен в обеих группах, что свидетельствовало о наличии системной воспалительной реакции при поступлении. Межгрупповых различий по этому параметру, как и по остальным не было.

Таблица 11 – Биохимические показатели

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
АЛТ, Ед, Me [Q1; Q3]	24,00 [13,00; 41,50]	23,50 [18,75; 33,50]	0,829
АСТ, Ед, Me [Q1; Q3]	34,50 [22,75; 81,25]	22,05 [14,50; 38,25]	0,079
Билирубин общ, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	11,20 [8,77; 13,35]	9,65 [6,62; 18,12]	0,387
Билирубин пр, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	4,50 [2,95; 6,75]	3,95 [2,98; 8,60]	0,903
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	7,50 [6,00; 10,35]	11,44 [7,72; 14,82]	0,144
Натрий, ммоль/л, M±SD	138,31±3,33	140,00±2,80	0,090
Калий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	3,80 [3,48; 4,11]	3,74 [3,49; 4,13]	0,705
Кальций, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,13 [1,09; 1,18]	1,08 [0,96; 1,13]	0,009
Магний, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,49 [0,44; 0,51]	0,49 [0,43; 0,57]	0,860
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	97,50 [82,25; 119,00]	90,50 [81,00; 114,75]	0,892
КФК, Ед, Me [Q1; Q3]	150,00 [94,50; 646,00]	126,00 [97,25;172,00]	0,323
КФК-МВ, Ед, Me [Q1; Q3]	31,00 [23,00; 86,00]	20,50 [16,88; 36,00]	0,030
ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,13±0,32	1,05±0,38	0,476
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,65 [2,30; 3,35]	2,50 [1,58; 3,92]	0,379
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	7,30 [6,90; 9,47]	7,60 [6,70; 10,00]	0,903
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,95 [0,78; 1,23]	1,02 [0,87; 1,55]	0,417
Холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,40 [3,67; 5,28]	4,23 [2,91; 5,38]	0,534
Белок, ммоль/л, M±SD	70,03±8,15	66,65±6,45	0,154
Альбумин, ммоль/л, M±SD	37,21±6,30	34,96±3,89	0,184
СРБ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	56,60 [40,02; 101,50]	59,55 [40,72; 74,33]	0,715
TnI пост, нг/л, Me [Q1; Q3]	529,0 [161,85; 2103,88]	275,9 [61,4; 2132,55]	0,552
TnI пик, нг/л, Me [Q1; Q3]	10073,05 [3307,85; 17431,22]	8945,50 [3333,0; 18523,97]	0,871
Осмолярность, мОсм, Me [Q1; Q3]	302,22 [299,81; 311,41]	309,89 [306,1;311,60]	0,234

Уровень АЧТВ, контролировавшийся при поступлении, был значимо ниже у пациентов основной группы. Уровень фибриногена значимых различий между группами не имел (таблица 12).

Таблица 12 – Коагулограмма

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
АЧТВ, сек, Me [Q1; Q3]	61,50 [41,92; 124,60]	40,50 [30,15; 70,75]	0,042
Фибриноген, г/л, Me [Q1; Q3]	3,34 [2,83; 4,60]	3,68 [2,97; 4,82]	0,387

Значимых различий в характеристиках общего анализа мочи (таблица 13) между группами не было.

Таблица 13 – Общий анализ мочи

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
pH , Me [Q1; Q3]	5,00 [5,00; 6,00]	5,25 [5,00; 7,00]	0,251
Белок, г/л, Me [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,30]	0,15 [0,00; 0,30]	0,738
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 2,80]	0,00 [0,00; 14,00]	0,505
Лейкоциты, ед. в п.зр. , Me [Q1; Q3]	5,50 [2,00; 9,75]	3,00 [2,00; 8,00]	0,348
Плотность, Me [Q1; Q3]	1,02 [1,01; 1,03]	1,02 [1,01; 1,04]	0,870
Уробилиноген, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,138
Эпителий, ед. в п. зр., Me [Q1; Q3]	2,50 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 2,50]	0,389
Бактериурия, n (%)	11 (55)	10 (50)	1,000
Микрогематурия, n (%)	12 (60)	13 (65)	0,733

Таким образом, включённые в исследование пациенты не имели статистически значимых различий по основным клинико-анамнестическим, лабораторным и функциональным характеристикам ИМ, кроме СД 2 типа. Пациенты основной группы чаще имели СД 2 типа в качестве фонового заболевания: 75% против 30% (p = 0,010). Значимость этого различия будет проверена при помощи логистического регрессионного анализа.

3.2.2 Характеристика лечения ИМ и интенсивной терапии

Большая часть пациентов основной и контрольной групп – 95% и 85%, соответственно, (p = 0,605) получали лечение основного заболевания в рамках

первично-инвазивной тактики лечения. Три случая консервативной тактики лечения были обусловлены в двух случаях – ХБП 4 и 5 стадии и тяжёлой анемией. В 25% случаев в основной группе и в 50% случаев в контрольной группе (p = 0,191) инвазивная тактика лечения не привела к установке стента в ИСКА. Причинами этого были: 1 случай патологической извитости ИСКА, 5 случаев ИМБОКА и 9 случаев многососудистого поражения с SYNTAX >32 баллов и невозможностью определить ИСКА (таблица 14). Распределение этих исходных особенностей коронарной анатомии между основной и контрольной группами не имело статистически значимой различий (p = 0,476). Стентирование ИСКА выполнено у 65% пациентов основной и у 50% пациентов контрольной групп (p = 0,341). Ангиографическая характеристика кровотока в ИСКА до ЧКВ не имела значимых различий между основной и контрольной группами (p = 0,108). Стентирование имело оптимальный результат в 84,6% случаев у основной группы и в 70% случаев у контрольной группы. Остальные результаты инвазивного лечения ИМ не имели межгрупповых различий (p = 0,462).

Таблица 14 – Инвазивное лечение ИМ

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
Первично-инвазивная тактика, n (%)	19 (95)	17 (85)	0,605
Фармако-инвазивная тактика, n (%)	1 (5)	1 (5)	1,000
Консервативная тактика, n (%)	1 (5)	2 (10)	1,000
Селективная КАГ, n (%)	10 (50)	5 (25)	0,191
Извитость ИСКА, n (%)	1 (10)	0 (0)	0,476
ИМБОКА, n (%)	3 (30)	2 (40)	
SYNTAX > 32, n (%)	6 (60)	3 (60)	
Стентирование КА, n (%)	10 (50)	13 (65)	0,341
TIMI 0 до ЧКВ, n (%)	4 (40)	3 (23,1)	0,108
TIMI 1 до ЧКВ, n (%)	2 (20)	0 (0)	
TIMI 2 до ЧКВ, n (%)	2 (20)	1 (7,7)	
TIMI 3 до ЧКВ, n (%)	2 (20)	9 (69,2)	
TIMI 1 после ЧКВ, n (%)	1 (10)	1 (7,7)	0,462
TIMI 2 после ЧКВ, n (%)	2 (20)	1 (7,7)	
TIMI 3 после ЧКВ, n (%)	7 (70)	11 (84,6)	

Факт более частой потребности пациентов основной группы при поступлении в респираторной поддержке (таблица 1) нашёл отражение в медикаментозном лечении (таблица 15). Пациенты основной группы чаще демонстрировали клинику респираторного дистресс-синдрома, в связи с чем чаще получали петлевой диуретик (p = 0,041). Остальные характеристики медикаментозной терапии ИМ не имели значимых различий между группами.

Таблица 15 – Медикаментозная терапия ИМ

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
Аспирин, n (%)	20 (100)	18 (90)	0,487
Клопидогрел, n (%)	15 (75)	16 (80)	1,000
Тикагрелор, n (%)	4 (20)	3 (15)	1,000
ПОАК, n (%)	8 (40)	6 (30)	0,741
Ингибитор 2b/3a рецепторов тромбоцитов, n (%)	2 (10)	2 (10)	1,000
НМГ, n (%)	17 (85)	19 (95)	0,605
Статин, n (%)	18 (90)	17 (85)	1,000
АМКР, n (%)	10 (50)	12 (60)	0,751
Петлевой диуретик, n (%)	10 (50)	17 (85)	0,041
иАПФ/АРА, n (%)	20 (100)	20 (100)	1,000
БАБ, n (%)	19 (95)	17 (85)	0,605

Основные характеристики интенсивной терапии у пациентов основной и контрольной групп не имели значимых различий (таблица 16).

Таблица 16 – Интенсивная терапия

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
ИВЛ, n (%)	2 (10)	4 (20)	0,661
Длительность ИВЛ, час, Me [Q1; Q3]	3,50 [2,25; 4,75]	18,00 [9,50; 30,00]	0,165
НИВЛ, n (%)	2 (10)	2 (10)	1,000
Длительность НИВЛ, час, Me [Q1; Q3]	61,00 [40,50; 81,50]	22,00 [21,00; 23,00]	0,683
ВПОТ, n (%)	4 (20)	7 (35)	0,480
Длительность ВПОТ, час, M±SD	80,75±63,06	62,43±39,91	0,564
Кислородотерапия, n (%)	10 (50)	13 (65)	0,523
Длительность кислородотерапии, час, Me [Q1; Q3]	48,00 [12,50; 117,00]	53,00 [44,00; 84,00]	0,535
Инотропная поддержка, n (%)	2 (10)	5 (25)	0,407
Длительность инотропной поддержки, час, Me [Q1; Q3]	16,00 [12,00; 20,00]	12,00 [8,00; 36,00]	0,845

Продолжение таблицы 16

Максимальный VIS, Me [Q1; Q3]	7,50 [6,25; 8,75]	40,00 [10,00; 100,00]	0,108
СЛР ДГЭ, n (%)	1 (5)	0 (0)	1,000
СЛР в стационаре, n (%)	1 (5)	2 (10)	1,000
ЗПТ, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Временная ЭКС, n (%)	0 (0)	1 (5)	1,000
Диурез в 1-е сутки, мл, Me [Q1; Q3]	2250 [1600; 2900]	2450 [1900; 5100]	0,218
Темп диуреза в 1-е сутки, мл/кг/час, Me [Q1; Q3]	1,08 [0,85; 1,40]	1,31 [0,99; 2,68]	0,160

Таким образом, основные характеристики инвазивного и медикаментозного лечения ИМ, а также интенсивной терапии не имели статистически значимых различий.

3.2.3 Конечные точки и исходы лечения

Исходы лечения представлены в таблице 17. В группе маннитола делирий развился в 10% случаев против 45% в группе контроля (ОШ 7,3636 95% ДИ: 1,3372 – 40,5492 z = 2,294 p = 0,0218). При этом адъювантное назначение маннитола пациентам основной группы не привело к сокращению пребывания пациента в ОРИТ и длительности госпитализации. Частота повторного поступления в ОРИТ не имела значимых различий между группами.

Длительность и фенотипическая характеристика делирия, как и характеристика седативной терапии, назначавшейся при развитии делирия, не отличались в основной и контрольной группах. Стадия и функциональный класс ХСН при выписке не имели значимых различий. У 90% пациентов основной группы и у 70% пациентов контрольной группы (p=0,235) в процессе госпитализации диагностирована инфекционная коморбидная патология, находящаяся в стадии клинического обострения у 77,8% пациентов основной группы и у 85,7% пациентов контрольной группы (p = 0,627). Нежелательных явлений, связанных с назначением маннитола у пациентов основной группы не отмечено.

Таблица 17 – Конечные точки и исходы лечения

Показатель	**Контрольная группа, n = 20**	**Основная группа, n = 20**	**p**
к.д. ОРИТ, сут, Me [Q1; Q3]	3,00 [2,00; 8,50]	4,00 [2,00; 7,25]	0,701
к.д. госп, сут, Me [Q1; Q3]	10,00 [8,00; 15,00]	9,00 [8,00; 15,00]	0,870
Умерло, n (%)	1 (5)	3 (15)	0,605
Делирий, n (%)	9 (45)	2 (10)	0,031
Длительность делирия, час, Me [Q1; Q3]	132,00 [30,00; 165,0]	65,50 [41,75; 89,25]	0,480
Гипердинамический фенотип, n (%)	5 (55,6)	1 (50)	0,632
Гиподинамический фенотип, n (%)	2 (22,2)	1 (50)	
Смешанный фенотип, n (%)	2 (22,2)	0 (0)	
Пропофол, n (%)	8 (88,9)	2 (100)	1,000
Галоперидол, n (%)	1 (11,1)	1 (50)	0,345
Повторное поступление в ОРИТ, n (%)	1 (5)	1 (5)	1,000
ХСН 2а	16 (80)	12 (60)	0,301
ХСН 2b	4 (20)	8 (40)	
NYHA I, n (%)	3 (15)	1 (5)	0,634
NYHA II, n (%)	6 (30)	7 (35)	
NYHA III, n (%)	10 (50)	9 (45)	
Инфекционная коморбидность, n (%)	14 (70)	18 (90)	0,235
Инфекционная коморбидность в стадии обострения, n (%)	12 (85,7)	14 (77,8)	0,627

Таким образом, профилактическое адъювантное назначение маннитола пациентам с высоким риском развития делирия было ассоциировано со статистически значимо меньшей частотой развития делирия у пациентов основной группы в сравнении с контрольной: 10% против 45% (p = 0,031). Назначение маннитола не сопровождалось развитием нежелательных явлений. Частота достижения вторичных конечных точек: летальности, длительности наблюдения в ОРИТ и длительности госпитализации – статистически значимой разницы не было.

3.2.4 Взаимосвязь клинико-анамнестических, лабораторных и функциональных параметров с развитием делирия

С учётом наличия неоднородности исследуемых групп по такому значимому фактору сердечно сосудистого риска как СД 2 типа, мы провели

анализ различий основных клинико-лабораторных и функциональных параметров пациентов в зависимости от факта развития делирия. Результаты анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Основные клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные параметры в зависимости от факта развития делирия

Показатель	**Делирий не развился (n = 29)**	**Делирий развился (n = 11)**	**p**
ЧСС, уд в минуту, M±SD	81,83±18,82	94,73±13,02	0,044
E/A, Me [Q1; Q3]	1,24 [0,82; 1,75]	0,73 [0,67; 0,92]	0,046
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,40 [0,20; 0,50]	0,20 [0,20; 0,25]	0,041
Гематокрит, %, Me [Q1; Q3]	39,00 [33,70; 41,40]	33,50 [28,90; 36,20]	0,019
Гемоглобин, г/л, M±SD	126,10±22,15	109,64±18,42	0,035
Лейкоциты, n*10^9/л, M±SD	10,17±3,10	13,57±4,62	0,010
Лимфоциты, %, M±SD	20,15±9,91	12,23±7,16	0,021
Нейтрофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	6,45 [5,28; 9,05]	9,68 [9,23; 11,84]	0,005
Нейтрофилы, %, M±SD	69,69±12,65	79,88±8,28	0,018
SII, Me [Q1; Q3]	832,93 [589,53; 1269,35]	1791,72 [1229,09; 2695,99]	0,006
NLR, Me [Q1; Q3]	3,30 [2,57; 5,23]	8,99 [4,21; 11,07]	0,014
SIRI, Me [Q1; Q3]	2,77 [1,89; 3,75]	6,03 [3,80; 8,72]	0,041
AISI, Me [Q1; Q3]	715,84 [488,45; 1278,58]	1494,22 [765,78; 2131,09]	0,022
Маннитол, n (%)	18 (62,1)	2 (18,2)	0,031
Стентирование КА, n (%)	19 (65,5)	3 (27,3)	0,040
АМКР, n (%)	19 (65,5)	3 (27,3)	0,040
Кислородотерапия, n (%)	13 (44,8)	10 (90,9)	0,012

С целью оценки влияния клинико-лабораторных и функциональных параметров на развитие делирия был проанализирован ряд построенных методом бинарной логистической регрессии прогностических моделей. Модель, обладавшая лучшими метриками качества, определяла вероятность развития делирия в зависимости от профилактического назначения маннитола, абсолютного значения уровня нейтрофилов и уровня гемоглобина. Число наблюдений составило 40. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (2)$$

$$z = 3{,}074 - 2{,}301X_{\text{Маннитол}} + 0{,}354X_{\text{Нейтрофилы, n*10^9/л}} - 0{,}054X_{\text{Гемоглобин, г/л,}}$$

где P – оценка вероятности развития делирия, z – значение логистической функции, $X_{Маннитол}$ – профилактическое назначение маннитола (0 – маннитол не назначен, 1 – маннитол назначен), $X_{Нейтрофилы,\ n*10^9/л}$ – нейтрофилы, n*10^9/л, $X_{Гемоглобин,\ г/л}$ – гемоглобин, г/л.

Полученная регрессионная модель (таблицы 19, 20; рисунки 8-10) с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p <0,001). Коэффициент R^2 Найджелкерка составил 56,1%.

При профилактическом назначении маннитола шансы развития делирия уменьшались в 9,986 раза. При увеличении нейтрофилов, n*10^9/л на 1 шансы развития делирия увеличивались в 1,425 раза. При увеличении гемоглобина, г/л на 1 шансы развития делирия уменьшались в 1,055 раза.

Таблица 19 – Характеристики связи предикторов модели с шансами развития делирия

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Назначение маннитола	0,136; 0,025 – 0,748	0,022	0,100; 0,012 – 0,829	0,033
Нейтрофилы # 10^9/л	1,307; 1,049 – 1,627	0,017	1,425; 1,075 – 1,889	0,014
Гемоглобин г/л	0,964; 0,931 – 1,000	0,051	0,947; 0,901 – 0,997	0,036

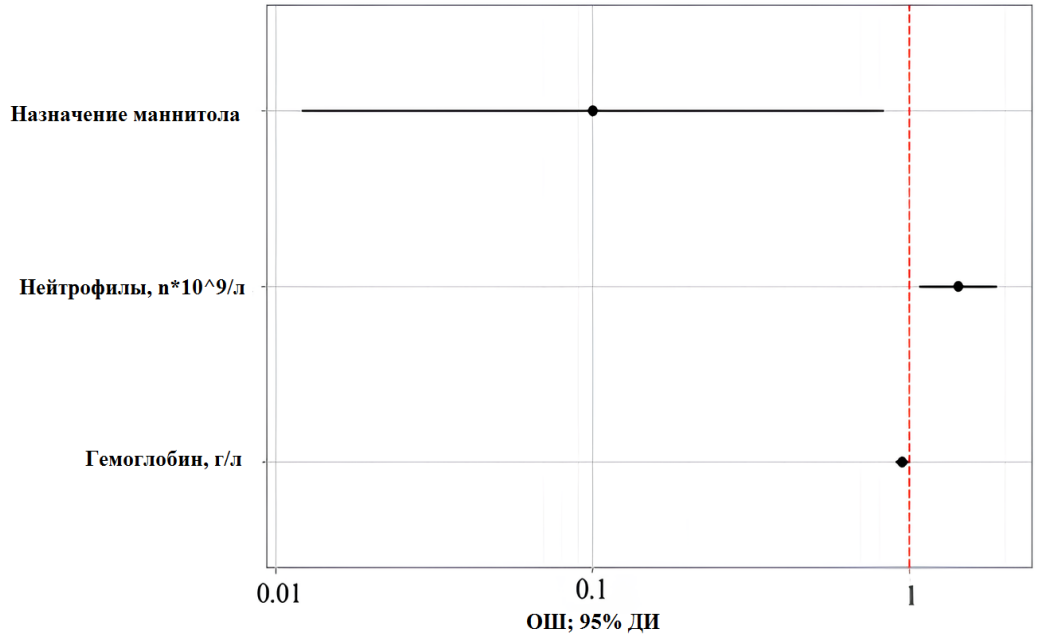


Рисунок 8 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов делирия

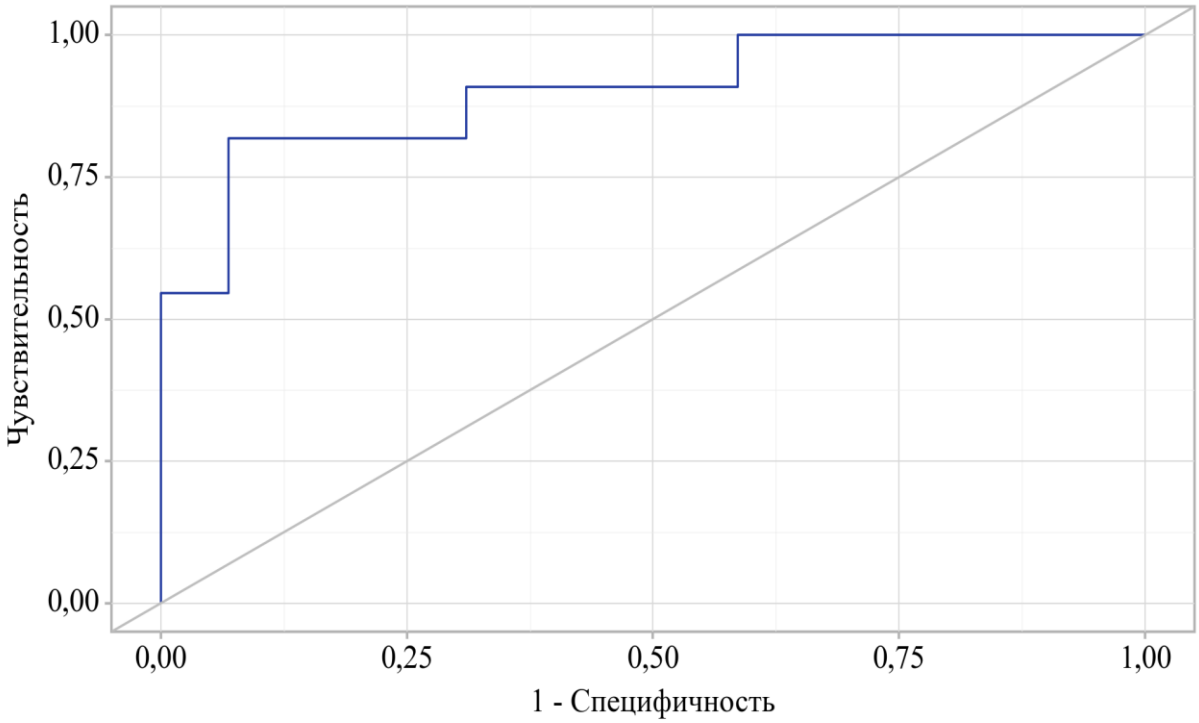


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели развития делирия

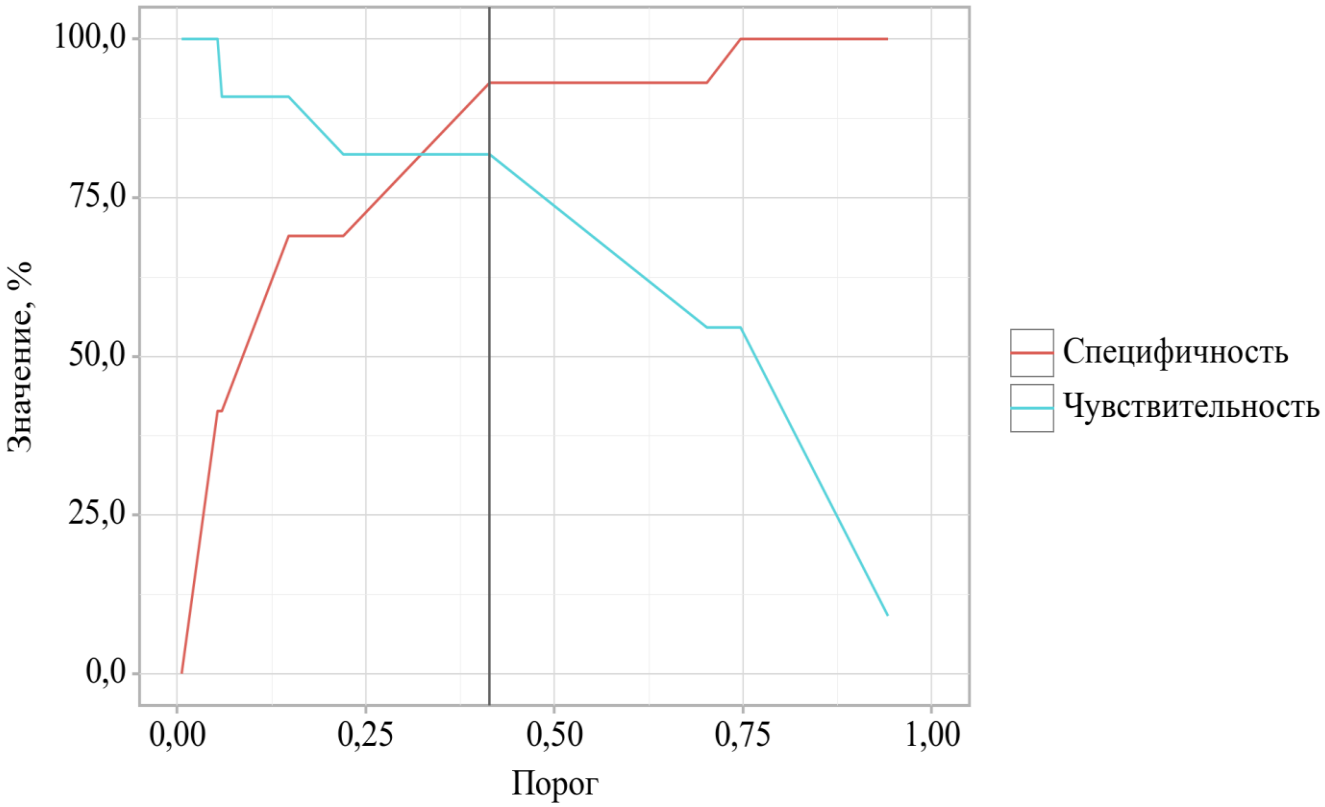


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности развития делирия

Таблица 20 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности развития делирия

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,747	54,5	100,0	100,0	68,8
0,702	54,5	93,1	88,8	67,2
0,414	**81,8**	**93,1**	**92,2**	**83,7**
0,220	81,8	69,0	72,5	79,1
0,148	90,9	69,0	74,6	88,4

Оценка вероятности развития делирия является статистически значимой: AUC = 0,900; 95% ДИ: 0,771 – 1,000, p <0,001. Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,414. Развитие делирия прогнозировалось при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,8% и 93,1%, соответственно.

Таким образом, наиболее значимое влияние на развитие делирия оказывали факт профилактического адъювантного назначения маннитола, исходный уровень нейтрофилов и гемоглобина. При этом, в рамках логистической регрессионной модели, наиболее выраженным влиянием на развитие делирия было назначение маннитола, снижавшее вероятность развития делирия в 9,986 раз. СД 2 типа в качестве конфаундера, статистически значимо чаще встречавшийся у пациентов основной группы, не вошёл в построенную нами логистическую модель и, судя по всему, не оказывал значимого влияния на развитие делирия.

3.3 Особенности системной воспалительной реакции у пациентов с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия

3.3.1 Характеристики лейкоцитарной формулы, интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов основной и контрольной групп

Количественная характеристика субпопуляций лейкоцитов и рассчитанные на их основании среднегрупповые значения гематологических индексов системного воспаления при поступлении не имели статистически значимых различий в основной и контрольной группах (таблица 21). Статистически значимых различий в уровне лейкоцитов,

лейкоцитарной формуле и гематологических индексах системного воспаления при поступлении между основной и контрольной группами не выявлено.

Таблица 21 – Характеристика лейкоцитарной формулы и гематологические индексы системного воспаления при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
Лейкоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	10,49	8,42 – 13,04	10,39 [7,95; 13,89]	11,38 [8,64; 12,76]	0,516
Базофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,03	0,02 – 0,05	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,04]	0,433
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,25	0,20 – 0,50	0,35 [0,20; 0,50]	0,20 [0,20; 0,40]	0,203
Лимфоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	1,68	1,22 – 2,42	1,61 [1,39; 2,19]	1,94 [0,98; 2,58]	0,850
Лимфоциты, %, M±SD	18,47 ± 10,55	5,11 – 21,83	19,15 [10,32;22,30]	16,90 [8,75; 26,00]	0,914
Моноциты, n*10^9/л, M±SD	0,80 ± 0,32	0,70 – 0,90	0,77 ± 0,33 (95% ДИ: 0,62 – 0,93)	0,83 ± 0,32 (95% ДИ: 0,68 – 0,98)	0,593
Моноциты, % , M±SD	7,98 ± 3,25	6,94 – 9,02	7,96 ± 3,45 (95% ДИ: 6,34 – 9,58)	8,00 ± 3,13 (95% ДИ: 6,53 – 9,46)	0,973
Нейтрофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	7,22	5,58 – 10,69	7,22 [5,17; 10,78]	8,10 [5,94; 10,00]	0,665
Нейтрофилы, %, M±SD	72,07 ± 12,80	67,97 – 76,16	71,90 ± 13,36 (95% ДИ: 65,65 – 78,15)	72,23 ± 12,57 (95% ДИ: 66,35 – 78,12)	0,935
Эозинофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,09	0,03 – 0,15	0,08 [0,04; 0,14]	0,10 [0,02; 0,19]	0,850
Эозинофилы, %, Me [Q1; Q3]	2,85	0,20 – 1,42	0,08 [0,35; 1,42]	1,00 [0,20; 1,47]	0,839
SII, Me [Q1; Q3]	1097,15	667,14 – 1542,70	890,00 [667,14; 1347,24]	1152,17 [765,96; 2471,67]	0,417
NLR, Me [Q1; Q3]	3,84	2,71 – 9,08	3,80 [2,94; 7,69]	4,38 [2,52; 9,61]	0,914
LMR, Me [Q1; Q3]	2,10	1,62 – 3,28	2,25 [1,83; 3,28]	2,10 [1,53; 3,18]	0,665
PLR, Me [Q1; Q3]	135,12	93,44 – 209,74	116,88 [93,37; 190,66]	174,50 [93,85; 260,83]	0,317
SIRI, Me [Q1; Q3]	2,57	1,88 – 5,74	3,11 [1,95; 4,08]	3,77 [1,60; 6,46]	0,534
AISI, Me [Q1; Q3]	779,38	539,36 – 1462,03	758,31 [539,36; 1075,04]	1029,06 [543,22; 1777,79]	0,330

На седьмые сутки исследования у пациентов контрольной группы были значимо более высокие уровни абсолютных значений нейтрофилов и эозинофилов, при этом среднегрупповые значения не выходили за границы референсных значений (таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика лейкоцитарной формулы и гематологические индексы системного воспаления на 7 -е сутки исследования

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
Лейкоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	10,39	7,95 – 13,89	8,35 [7,08; 12,16]	8,29 [7,00 – 9,15]	0,515
Базофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,03	0,03 – 0,05	0,03 [0,02; 0,05]	0,04 [0,03; 0,04]	0,629
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,50	0,38 – 0,55	0,5 [0,30; 0,70]	0,5 [0,47; 0,50]	0,888
Лимфоциты, n*10^9/л, M±SD	1,55 ± 0,66	1,34 – 1,76	1,54 ± 0,52 (95% ДИ: 1,30 – 1,78)	1,55 ± 0,79 (95% ДИ: 1,18 – 1,93)	0,948
Лимфоциты, %, M±SD	19,37 ± 8,55	16,63 – 22,11	21,29 ± 8,38 (95% ДИ: 17,37 – 25,21)	17,45 ± 8,50 (95% ДИ: 13,47 – 21,43)	0,158
Моноциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,66	0,55 – 0,84	0,66 ± 0,22 (95% ДИ: 0,56 – 0,77)	0,74 ± 0,28 (95% ДИ: 0,61 – 0,87)	0,353
Моноциты, % , Me [Q1; Q3]	8,45	6,73 – 10,43	8,90 [6,97; 10,43]	8,25 [6,00; 10,38]	0,543
Нейтрофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	5,58	4,39 – 6,97	4,75 [4,19; 6,01]	6,20 [5,23; 7,95]	0,048
Нейтрофилы, %, M±SD	68,50 ± 10,46	65,16 – 71,84	66,55 ± 9,85 (95% ДИ: 61,94 – 71,15)	70,45 ± 10,92 (95% ДИ: 65,34 – 75,57)	0,242
Эозинофилы, n*10^9/л	0,17	0,09 – 0,33	0,12 [0,07; 0,20]	0,27 [0,16; 0,39]	0,019
Эозинофилы, %, Me [Q1; Q3]	2,25	1,20 – 3,45	1,30 [1,00; 2,75]	2,80 [2,00; 5,08]	0,054
SII, Me [Q1; Q3]	776,29	615,73 – 1524,84	701,37 [615,73; 883,59]	1143,68 [638,15; 2372,88]	0,137
NLR, Me [Q1; Q3]	3,36	2,41 – 5,30	3,07 [2,31; 3,57]	4,37 [2,52; 7,23]	0,152
LMR, M±SD	2,33 ± 0,99	2,01 – 2,65	2,40 [1,82; 3,48]	2,08 [1,82; 2,55]	0,344
PLR, Me [Q1; Q3]	168,41	126,83 – 232,81	146,69 [134,39; 188,67]	196,28 [124,25; 236,96]	0,372
SIRI, Me [Q1; Q3]	2,43	1,56 – 3,97	1,82 [1,37; 2,96]	2,91 [2,04; 4,48]	0,105
AISI, Me [Q1; Q3]	540,03	409,87 – 1118,26	469,34 [384,49; 743,67]	774,73 [466,21; 1444,18]	0,074

Данные о сывороточной концентрации TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17 и прокальцитонина пациентов основной и контрольной групп при поступлении представлены в таблице 23. Статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 23 – Среднегрупповые сывороточные концентрации цитокинов и прокальцитонина при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,46	2,04 – 3,08	2,32 [1,95; 2,81]	2,73 [2,22; 3,21]	0,279
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	2 (5,0)	0,6 – 16,9	1 (5,0)	1 (5,0)	1,000
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,26	1,77 – 2,67	2,00 [1,76; 2,62]	2,37 [1,78; 2,79]	0,473
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0)	1 (5,0)	1,000
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	40,62	15,78 – 102,38	26,07 [14,23; 89,50]	58,85 [25,24; 112,40]	0,224
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	35 (87,5)	73,2 – 95,8	17 (85,0)	18 (90,0)	1,000
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	29,10	14,11 – 45,21	24,81 [15,73; 44,29]	30,57 [13,83; 45,21]	0,818
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	24 (60,0)	43,3 – 75,1	11 (55,0)	13 (65,0)	0,748
IL-17, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1,17	0,66 – 1,76	1,06 [0,85; 1,69]	1,36 [0,61; 1,93]	0,655
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	1 (5,0)	0 (0)	1,000
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	0,17	0,10 – 0,58	0,18 [0,11; 0,48]	0,14 [0,10; 0,73]	0,745
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	33 (82,5)	67,2 – 92,7	17 (85,0)	16 (80,0)	1,000

У пациентов основной и контрольной групп на момент поступления имело место превышение референсных значений сывороточной концентрации провоспалительного IL-6 (58% и 90 %, p = 0,633), противовоспалительного IL-10 (55% и 60%, p = 0,750) и PCT (85% и 80%, p = 0,678).

На 7-е сутки исследования у пациентов основной и контрольной групп превышение референсных значений по IL-6 наблюдалось у 60% и 85% пациентов (p = 0,155), по IL-10 – в 40% и 45% (p = 1,000), по прокальцитонину – в 60% и 40% случаев соответственно (p = 1,000) (таблица 24).

Таблица 24 – Среднегрупповые сывороточные концентрации цитокинов и прокальцитонина на 7-е сутки исследования

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,41	2,08 – 2,85	2,22 [2,05; 2,74]	2,50 [2,31; 2,85]	0,298
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	2 (5,0)	0,6 – 16,9	1 (5,0)	0 (0,0)	1,000
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1,87	1,51 – 2,06	1,96 [1,62; 2,15]	1,83 [1,40; 1,96]	0,185
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0)	0 (0,0)	–
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	14,35	9,48 – 39,50	11,30 [7,57; 23,73]	19,97 [12,58; 54,72]	0,176
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	35 (87,5)	73,2 – 95,8	12 (60,0)	17 (85,0)	0,155
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	17,76	8,59 – 26,06	14,01 [5,38; 26,06]	18,85 [12,21; 26,91]	0,818
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	24 (60,0)	43,3 – 75,1	9 (45,0)	8 (40,0)	1,000
IL-17, пг/мл, M±SD	1,02 ± 0,61	0,82 – 1,21	0,98 (0,60)	1,05 (0,60)	0,713
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0,0)	0 (0)	–
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	0,12	0,08 – 0,33	0,11 [0,08; 0,33]	0,12 [0,08; 0,29]	0,675
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	25 (62,5)	45,8 – 77,3	12 (60,0)	13 (65,0)	1,000

Таким образом, включённые в исследование пациенты не имели статистически значимых межгрупповых различий в структуре лейкоцитарной формулы, гематологических индексах системного воспаления и цитокиновом профиле. При поступлении, цитокиновый профиль пациентов характеризовался превышением референсных значений по IL-6 (у 87,5%), PCT (у 82,5%) и противовоспалительного цитокина поздней фазы воспалительного процесса IL-10 (у 60%).

3.3.2 Особенности лейкоцитарной формулы, уровня интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов с развившимся делирием

Пациенты с развившимся в последствии делирием имели значимо более низкие значения относительного количества лимфоцитов, более высокое абсолютные и относительное количество нейтрофилов. Так же, у пациентов с

развившимся делирием при поступлении были статистически более высокими значения NLR, SII, SIRI и AISI (таблица 25).

Таблица 25 – Лейкоцитарная формула и гематологические индексы системного воспаления у пациентов с развившимся делирием и без него при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий развился, n = 11**	**Делирий не развился, n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
Базофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,03	0,02 – 0,05	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,05]	0,288
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,25	0,20 – 0,50	0,20 [0,20; 0,25]	0,30 [0,20; 0,50]	0,088
Лимфоциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	1,68	1,22 – 2,42	1,13 [0,96; 1,98]	1,90 [1,43; 2,50]	0,154
Лимфоциты, %, M±SD	18,47 ± 10,55	15,11 – 21,83	12,23 ± 7,16 (95% ДИ: 7,42 – 17,04)	20,83 ± 10,69 (95% ДИ: 16,77 – 24,90)	0,019
Моноциты, n*10^9/л, M±SD	0,80 ± 0,32	0,70 – 0,90	0,80 ± 0,37 (95% ДИ: 0,55 – 1,05)	0,80 ± 0,31 (95% ДИ: 0,68 – 0,92)	0,994
Моноциты, %, M±SD	7,98 ± 3,25	6,94 – 9,02	6,45 ± 2,66 (95% ДИ: 4,66 – 8,23)	8,56 ± 3,31 (95% ДИ: 7,30 – 9,82)	0,066
Нейтрофилы, n*10^9/л	7,22	5,58 – 10,69	9,68 [9,23; 11,84]	6,45 [5,28; 9,05]	0,005
Нейтрофилы, %, M±SD	72,07 ± 12,80	67,97 – 76,16	79,88 ± 8,28 (95% ДИ: 74,32 – 85,45)	69,10 ± 13,06 (95% ДИ: 64,13 – 4,07)	0,015
Эозинофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,09	0,03 – 0,15	0,04 [0,02; 0,19]	0,09 [0,03; 0,14]	0,544
Эозинофилы, %, Me [Q1; Q3]	2,85	0,20 – 1,42	0,40 [0,07; 1,35]	0,90 [0,40; 1,50]	0,213
SII, Me [Q1; Q3]	1097,15	667,14 – 1542,70	1791,72 [1229,09; 2695,99]	832,93 [589,53; 1269,35]	0,006
NLR, Me [Q1; Q3]	3,84	2,71 – 9,08	8,99 [4,21; 11,07]	3,30 [2,38; 5,23]	0,012
LMR, Me [Q1; Q3]	2,10	1,62 – 3,28	2,03 [1,20; 2,29]	2,54 [1,64; 3,52]	0,282
PLR, Me [Q1; Q3]	135,12	93,44 – 209,74	209,73 [128,95; 266,94]	119,86 [91,67; 195,26]	0,093
SIRI, Me [Q1; Q3]	2,57	1,88 – 5,74	6,03 [3,80; 8,72]	2,77 [1,86; 3,75]	0,035
AISI, Me [Q1; Q3]	779,38	539,36 – 1462,03	1494,22 [765,78; 2131,09]	715,84 [488,45; 1278,58]	0,024

Лейкоцитарная формула пациентов с развившимся делирием на 7 сутки исследования характеризовалась значимо более низким относительным количеством лимфоцитов, а также более высокими значениями NLR и LMR (таблица 26).

Таблица 26 – Лейкоцитарная формула и гематологические индексы системного воспаления у пациентов с развившимся делирием и без него на 7 сутки

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий развился, n = 11**	**Делирий не развился, n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
Базофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,03	0,03 – 0,05	0,03 [0,02; 0,03]	0,04 [0,03; 0,05]	0,042
Базофилы, %, Me [Q1; Q3]	0,50	0,38 – 0,55	0,5 [0,35; 0,50]	0,5 [0,40; 0,70]	0,184
Лимфоциты, n*10^9/л, M±SD	1,55 ± 0,66	1,34 – 1,76	1,27 ± 0,61 (95% ДИ: 0,86 – 1,68)	1,65 ± 0,66 (95% ДИ: 1,40 – 1,90)	0,110
Лимфоциты, %, M±SD	19,37 ± 8,55	16,63 – 22,11	14,89 ± 8,56 (95% ДИ: 9,14 – 20,64)	21,07 ± 8,05 (95% ДИ: 18,01 – 24,13)	0,040
Моноциты, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,66	0,55 – 0,84	0,66 [0,58 – 0,76]	0,65 [0,52 – 0,84]	0,628
Моноциты, %, Me [Q1; Q3]	8,45	6,73 – 10,43	7,96 ± 1,86 (95% ДИ: 6,71 – 9,21)	9,13 ± 3,73 (95% ДИ: 7,71 – 10,55)	0,330
Нейтрофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	5,58	4,39 – 6,97	6,09 [4,85; 9,64]	4,37 [4,73; 6,33]	0,168
Нейтрофилы, %, M±SD	68,50 ± 10,46	65,16 – 71,84	73,25 ± 10,39 (95% ДИ: 66,27 – 80,22)	66,70 ± 10,08 (95% ДИ: 62,87 – 70,53)	0,077
Эозинофилы, n*10^9/л, Me [Q1; Q3]	0,17	0,09 – 0,33	0,24 [0,15; 0,53]	0,17 [0,08; 0,27]	0,339
Эозинофилы, %, Me [Q1; Q3]	2,25	1,20 – 3,45	2,70 [2,00; 6,80]	2,00 [1,20; 3,00]	0,248
SII, Me [Q1; Q3]	776,29	615,73 – 1524,84	1163,05 [737,41; 3440,51]	722,44 [603,72; 1284,50]	0,076
NLR, Me [Q1; Q3]	3,36	2,41 – 5,30	5,21 [3,65; 10,86]	2,97 [2,23; 4,48]	0,035
LMR, M±SD	2,33 ± 0,99	2,01 – 2,65	1,81 ± 0,80 (95% ДИ: 1,27 – 2,35)	2,53 ± 1,00 (95% ДИ: 2,15 – 2,91)	0,040
PLR, Me [Q1; Q3]	168,41	126,83 – 232,81	213,22 [156,44; 310,47]	153,27 [125,64; 207,95]	0,105
SIRI, Me [Q1; Q3]	2,43	1,56 – 3,97	4,13 [2,10; 8,66]	2,14 [1,37; 3,11]	0,054
AISI, Me [Q1; Q3]	540,03	409,87 – 1118,26	1112,34 [494,58; 2328,89]	494,51 [411,79; 816,74]	0,137

Среднегрупповые значения сывороточных уровней интерлейкинов и прокальцитонина, а также доли пациентов, имевших превышение референсных значений этих показателей, при поступлении (таблица 27) и на 7 сутки исследования (таблица 28) не имели статистически значимых различий.

Таблица 27 – Среднегрупповые сывороточные концентрации интерлейкинов, прокальцитонина и доли пациентов с превышением референсных значений при поступлении в зависимости от развития делирия

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий развился, n = 11**	**Делирий не развился, n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,46	2,04 – 3,08	2,78 [2,53; 3,00]	2,27 [2,01; 3,06]	0,275
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	2 (5,0)	0,6 – 16,9	1 (9,1)	1 (3,4)	0,479
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,26	1,77 – 2,67	2,27 [1,88; 3,04]	2,26 [1,77; 2,63]	0,515
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	1 (9,1)	0 (0,0)	0,275
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	40,62	15,78 – 102,38	70,04 [24,27; 111,36]	30,82 [15,13; 102,27]	0,388
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	35 (87,5)	73,2 – 95,8	10 (90,9)	25 (86,2)	1,000
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	29,10	14,11 – 45,21	31,60 [19,34; 42,22]	24,91 [14,17; 49,34]	0,928
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	24 (60,0)	43,3 – 75,1	9 (81,8)	15 (51,7)	0,148
IL-17, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1,17	0,66 – 1,76	1,52 [1,02; 2,01]	1,06 [0,61; 1,74]	0,317
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0,0)	1 (3,4)	1,000
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	0,17	0,10 – 0,58	0,35 [0,16; 0,97]	0,14 [0,10; 0,36]	0,356
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	33 (82,5)	67,2 – 92,7	9 (81,8)	24 (82,8)	1,000

Таблица 28 – Среднегрупповые сывороточные концентрации интерлейкинов, прокальцитонина и доли пациентов с превышением референсных значений на 7 сутки в зависимости от развития делирия

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий развился, n = 11**	**Делирий не развился, n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,39	2,06 – 2,84	2,76 [2,38; 2,92]	2,22 [1,99; 2,64]	0,095
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	1 (2,5)	0,1 – 13,2	0 (0,0)	1 (3,4)	1,000
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1,81	1,50 – 2,01	1,97 [1,77; 2,39]	1,72 [1,44; 1,96]	0,114
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	0 (0,0)	0,0 – 0,0	0 (0,0)	0 (0,0)	–
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	14,60	10,69 – 44,01	20,18 [12,06; 86,81]	13,90 [9,75; 24,59]	0,255
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	29 (72,5)	56,1 – 85,4	9 (81,8)	20 (69,0)	0,694
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	17,50	9,01 – 25,71	16,15 [12,66; 23,33]	18,89 [7,45; 25,68]	0,722
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	17 (42,5)	27,0 – 59,1	3 (27,3)	14 (48,3)	0,297
IL-17, пг/мл, M±SD	1,00 ± 0,59	0,79 – 1,20	1,01 ± 0,64 (95% ДИ: 0,58 – 1,44)	0,99 ± 0,58 (95% ДИ: 0,74 – 1,23)	0,912
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	0 (0,0)	0,0 – 0,0	0 (0,0)	0 (0,0)	–
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	0,12	0,08 – 0,43	0,19 [0,11; 0,80]	0,12 [0,08; 0,25]	0,201
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	25 (62,5)	45,8 – 77,3	9 (81,8)	16 (55,2)	0,158

3.3.3 Динамика гематологических индексов системного воспаления, интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия

Статистически значимой динамики гематологических индексов системного не выявлено (таблица 29).

Таблица 29 – Динамика гематологических индексов системного воспаления в зависимости у пациентов основной и контрольной групп

Индекс	**Группа**	**1 сутки**	**7 сутки**	**p**
NLR, Me [Q1; Q3]	Основная группа	3,80 [2,94; 7,69]	3,07 [2,31; 3,57]	0,330
	Контрольная группа	4,38 [2,52; 9,61]	4,37 [2,52; 7,23]	1,000
LMR, Me [Q1; Q3]	Основная группа	2,25 [1,83; 3,28]	2,40 [1,28; 3,48]	0,898
	Контрольная группа	2,10 [1,53; 3,18]	2,08 [1,82; 2,55]	0,571
PLR, Me [Q1; Q3]	Основная группа	116,88 [93,37; 190,66]	146,69 [134,39; 188,67]	0,294
	Контрольная группа	174,50 [93,85; 260,83]	196,28 [124,25; 236,96]	0,349
SII, Me [Q1; Q3]	Основная группа	890,00 [667,14; 1347,24]	701,37 [615,73; 883,59]	0,430
	Контрольная группа	1152,17 [765,96; 2471,67]	1143,68 [638,15; 2372,88]	0,729
SIRI, Me [Q1; Q3]	Основная группа	3,11 [1,95; 4,08]	1,82 [1,37; 2,96]	0,245
	Контрольная группа	3,77 [1,60; 6,46]	2,91 [2,04; 4,48]	0,294
AISI, Me [Q1; Q3]	Основная группа	758,31 [539,36; 1075,04]	469,34 [384,49; 743,67]	0,231
	Контрольная группа	1029,06 [543,22; 1777,79]	774,73 [466,21; 1444,18]	0,368

Динамика среднегрупповых значений и долей пациентов с превышением референсных значений интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 30.

Выявлено статистически значимое снижение IL-1β у пациентов контрольной группы. Доля пациентов контрольной группы с превышением референсных значений IL-1β значимо не изменилась. Сывороточная концентрация IL-6 значимо снижалась у пациентов контрольной группы на фоне более высоких базовых значений. Доля пациентов контрольной группы с превышением референсных значений IL-6 была подавляющей и значимо не изменилась.

Таблица 30 – Динамика среднегрупповых значений и долей пациентов с превышением референсных значений интерлейкинов и прокальцитонина у пациентов основной и контрольной групп

Маркер	**Группа**	**1-е сутки**	**7-е сутки**	**p**
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	2,41 [1,99; 2,84]	2,21 [2,02; 2,98]	0,799
	Контрольная группа	2,70 [2,23; 3,20]	2,45 [2,31; 2,83]	0,284
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	Основная группа	1 (5,0)	1 (5,0)	1,000
	Контрольная группа	1 (5,0)	0 (0,0)	0,317
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	1,97 [1,75; 2,55]	1,88 [1,56; 2,05]	0,442
	Контрольная группа	2,48 [1,78; 2,84]	1,80 [1,45; 1,96]	0,004
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	Основная группа	0 (0,0)	0 (0,0)	–
	Контрольная группа	1 (5,0)	0 (0,0)	0,317
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	32,16 [15,35; 98,01]	11,30 [7,61; 22,35]	0,074
	Контрольная группа	59,07 [26,49; 126,55]	20,18 [13,25; 53,02]	0,011
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	Основная группа	17 (85,0)	12 (60,0)	0,059
	Контрольная группа	18 (90,0)	17 (85,0)	0,564
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	24,81 [16,74; 41,89]	14,01 [5,89; 26,67]	0,284
	Контрольная группа	31,60 [13,96; 44,72]	18,02 [12,29; 24,34]	0,120
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	Основная группа	11 (55,0)	8 (40,0)	0,317
	Контрольная группа	13 (65,0)	9 (45,0)	0,206
IL-17, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	1,06 [0,74; 1,70]	0,95 [0,49; 1,21]	0,099
	Контрольная группа	1,21 [0,61; 2,27]	1,14 [0,61; 1,36]	0,148
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	Основная группа	1 (5,0)	0 (0,0)	0,317
	Контрольная группа	0 (0,0)	0 (0,0)	–
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	Основная группа	0,20 [0,12; 0,72]	0,13 [0,08; 0,40]	0,284
	Контрольная группа	0,35 [0,11; 1,44]	0,12 [0,09; 0,39]	0,207
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	Основная группа	17 (85,0)	12 (60,0)	0,096
	Контрольная группа	16 (80,0)	12 (65,0)	0,257

Статистически значимой динамики гематологических индексов системного воспаления у пациентов с развившимся делирием и без него не выявлено (таблица 31).

Таблица 31 – Динамика гематологических индексов системного воспаления у пациентов с развившимся делирием и без него

Индекс	**Группа**	**1 сутки**	**7 сутки**	**p**
NLR, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	8,99 [4,21; 11,07]	5,21 [3,65; 10,86]	0,765
	Делирий «-»	3,30 [2,38; 5,23]	2,97 [2,23; 4,48]	0,381
LMR, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	2,03 [1,20; 2,29]	2,02 [1,07; 2,48]	0,520
	Делирий «-»	2,54 [1,64; 3,52]	2,34 [1,93; 3,24]	0,717
PLR, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	209,73 [128,95; 266,94]	213,22 [156,44; 310,47]	0,577
	Делирий «-»	119,86 [91,67; 195,26]	153,27 [125,64; 207,95]	0,162
SII, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	1791,72 [1229,09; 2695,99]	1163,05 [737,41; 3440,51]	0,638
	Делирий «-»	832,93 [589,53; 1269,35]	722,44 [603,72; 1284,50]	0,749
SIRI, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	6,03 [3,80; 8,72]	4,13 [2,10; 8,66]	0,365
	Делирий «-»	2,77 [1,86; 3,75]	2,14 [1,37; 3,11]	0,156
AISI, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	1494,22 [765,78; 2131,09]	1112,34 [494,58; 2328,89]	0,638
	Делирий «-»	715,84 [488,45; 1278,58]	494,51 [411,79; 816,74]	0,190

При анализе динамики среднегрупповых значений интерлейкинов и прокальцитонина а также долей пациентов с превышением референсных значений у пациентов в зависимости от развития делирия (таблица 32) выявлено статистически значимое снижение доли пациентов с превышением референсных значений IL-10 среди пациентов, у которых развился делирий. У пациентов, течение основного заболевания у которых не осложнилось развитием делирия, наблюдалась статистически значимая динамика среднегруппового значения IL-1β и IL-6. Среднегрупповое значение сывороточной концентрации PCT значимо снижалось у пациентов без делирия. Аналогичная динамика так же наблюдалась в отношении доли пациентов с превышением референсных значений сывороточной концентрации прокальцитонина.

Таблица 32 – Динамика среднегрупповых значений интерлейкинов и прокальцитонина, а также долей пациентов с превышением референсных значений у пациентов развившимся делирием и без него

Маркер	**Группа**	**1 сутки**	**7 сутки**	**p**
TNF-α, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	2,78 [2,53; 3,00]	2,76 [2,38; 2,92]	1,000
	Делирий «-»	2,32 [2,04; 2,93]	2,22 [1,99; 2,64]	0,303
TNF-α ≥ 6 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	1 (9,1)	1 (5,0)	0,317
	Делирий «-»	1 (3,4)	1 (3,4)	1,000
IL-1β, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	2,27 [1,88; 3,04]	1,97 [1,77; 2,39]	0,365
	Делирий «-»	2,00 [1,70; 2,59]	1,72 [1,44; 1,96]	0,016
IL-1β ≥ 11 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	1 (9,1)	0 (0,0)	0,317
	Делирий «-»	0 (0,0)	0 (0,0)	–
IL-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	70,04 [24,27; 111,36]	20,18 [12,06; 86,81]	0,123
	Делирий «-»	34,69 [15,78; 103,96]	13,90 [9,75; 24,59]	0,009
IL-6 ≥ 10 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	10 (90,9)	9 (81,8)	0,564
	Делирий «-»	25 (86,2)	20 (69,0)	0,059
IL-10, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	31,60 [19,34; 42,22]	16,15 [12,66; 23,33]	0,278
	Делирий «-»	27,22 [15,68; 45,87]	18,89 [7,45; 25,68]	0,169
IL-10 ≥ 20 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	9 (81,8)	3 (27,3)	0,014
	Делирий «-»	15 (51,7)	14 (48,3)	0,782
IL-17, пг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	1,52 [1,02; 2,01]	1,14 [0,53; 1,29]	0,147
	Делирий «-»	1,06 [0,61; 1,78]	0,95 [0,57; 1,31]	0,144
IL-17 ≥ 5 пг/мл, n (%)	Делирий «+»	0 (0,0)	0 (0,0)	–
	Делирий «-»	1 (3,4)	0 (0,0)	0,317
PCT, нг/мл, Me [Q1; Q3]	Делирий «+»	0,35 [0,16; 0,97]	0,19 [0,11; 0,80]	0,966
	Делирий «-»	0,15 [0,11; 0,86]	0,12 [0,08; 0,25]	0,049
PCT ≥ 0,1 нг/мл, n (%)	Делирий «+»	9 (81,8)	9 (81,8)	1,000
	Делирий «-»	24 (82,8)	13 (44,8)	0,033

При построении ряда многофакторных логистических регрессионных моделей не удалось выявить статистически значимых связей между характеристиками основного заболевания и его лечением, и межгрупповыми различиями гематологических индексов системного воспаления, а также интерлейкинов и прокальцитонина и их динамикой.

Таким образом, делирий у пациентов с ИМ развивается на фоне системной воспалительной реакции. Изменения в лейкоцитарной формуле, характеризующие эту воспалительную реакцию, заключаются в повышенном содержании нейтрофилов и сниженном содержании лимфоцитов, что находит отражения в

значимо более высоких значениях NLR, SII, SIRI и AISI. Цитокиновый профиль включённых в исследование пациентов характеризуется повышенными уровнями IL-6, IL-10 и PCT, без значимых различий как у пациентов исследуемых групп, так и у пациентов с развившимся делирием и без него. Развитие делирия было ассоциировано с отсутствием значимой динамики по IL-6 и PCT, а так же значимым снижением IL-10, что говорит о дезадаптивном характере ССВР у пациентов с делирием.

3.4 Повреждение головного мозга у пациентов с высоким риском развития делирия на фоне инфаркта миокарда

3.4.1 Ассоциация повреждения головного мозга и системной воспалительной реакции у пациентов с инфарктом миокарда

С целью выявления ассоциации между системной воспалительной реакцией (СВР) и повреждением головного мозга была набрана группа сравнения, включавшая 40 пациентов. Критериями включения в группу сравнения были: подписанное информированное согласие, возраст 65 лет и старше, ИМ с временем «боль-дверь» менее 24 часов, сывороточная концентрация С-реактивного белка менее 25 мг/л. Таким образом, сформирована выборка пациентов, отличавшаяся от исследуемой (основная группа + контрольная группа) группы только сывороточной концентрацией С-реактивного белка. Для оценки повреждения головного мозга на момент поступления проводили измерение сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы (NSE) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

У пациентов с сывороточным уровнем СРБ ≥ 25 мг/л среднегрупповое значение NSE и доля пациентов с превышением референсного значения NSE были статистически значимо выше (таблица 33).

Шансы превышения референсного значения NSE в группе исследования были в 2,786 раза выше по сравнению с группой сравнения, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 1,125 – 6,689).

Таблица 33 – Среднегрупповые значения NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в группе сравнения и исследуемой группах

Параметр	**Все пациенты, n = 80**		**СРБ ≥ 25 мг/л, n = 40**	**СРБ < 25 мг/л, n = 40**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	15,65	5,37 – 31,11	19,13 [11,87; 32,11]	6,74 [3,92; 31,11]	0,002
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	38 (47,5)	36,2 – 59,0	24 (60,0)	14 (35,0)	0,025

3.4.2 Динамическая характеристика повреждения головного мозга у пациентов основной и контрольной групп

Исходные среднегрупповые значения NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий (таблица 34).

Таблица 34 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в основной и контрольной группах при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	19,13	11,87 – 32,11	18,01 [13,40; 21,87]	24,23 [11,71; 41,26]	0,358
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	24 (60)	43,3 – 56,7	12 (60,0)	14 (70,0)	0,741

Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE в основной группе по сравнению с контрольной группой были значимо ниже на 3 и 7 сутки (таблица 35).

Таблица 35 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения NSE в основной и контрольной группах на 1, 3 и 7 сутки исследования

Сутки	**Параметр**	**Основная группа, n = 20**	**Контрольная группа, n = 20**	**p**
1-е сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	18,01 [13,40; 21,87]	24,23 [11,71; 41,26]	0,358
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	12 (60,0)	14 (70,0)	0,741
3-и сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	7,27 [3,26; 11,48]	19,79 [11,30; 39,69]	0,002
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	1 (5,0)	12 (60,0)	0,001
7-е сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	8,22 [5,70; 9,44]	13,67 [6,33; 31,87]	0,009
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	0 (0,0)	8 (40,0)	0,003

Снижение среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения NSE было статистически значимым в основной группе (таблица 36).

Таблица 36 – Динамика среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения у пациентов основной и контрольной групп

Группа	**Параметр**	**1 сутки**	**3 сутки**	**7 сутки**	**p**
Основная	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	18,01 [13,40; 21,87]	7,27 [3,26; 11,48]	8,22 [5,70; 9,44]	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки}$ = 0,002 $p_{1\text{-}7\ сутки}$ = 0,002
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	12 (60,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки}$ = 0,002 $p_{1\text{-}7\ сутки}$ = 0,002
Контрольная	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	24,23 [11,71; 41,26]	19,79 [11,30; 39,69]	13,67 [6,63; 31,87]	0,350
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	14 (70,0)	12 (60,0)	8 (40,0)	0,078

3.4.3 Динамика повреждения головного мозга у пациентов основной и контрольной групп

Исходные среднегрупповые значения NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием и без него не имели статистически значимых различий (таблица 37).

Таблица 37 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием и без него при поступлении

Параметр	**Все пациенты, n = 40**		**Делирий «+», n = 11**	**Делирий «-», n = 29**	**p**
	M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$			
NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	19,13	11,87 – 32,11	18,70 [10,37; 27,31]	19,61 [15,44; 37,65]	0,063
NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	24 (60)	43,3 – 56,7	6 (54,5)	18 (62,0)	0,439

Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием и без него не имели статистически значимых различий (таблица 38).

Таблица 38 – Среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения NSE у пациентов с развившимся делирием и без него на 1, 3 и 7 сутки исследования

Сутки	**Параметр**	**Делирий «+», n = 11**	**Делирий «-», n = 29**	**p**
1 сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	18,70 [10,37; 27,31]	19,61 [15,44; 37,65]	0,333
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	6 (54,5)	18 (62,0)	0,469
3 сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	11,44 [2,47; 19,16]	11,33 [7,16; 20,66]	0,620
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	4 (36,4)	9 (31,0)	1,000
7 сутки	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	5,71 [4,34; 8,87]	9,59 [771; 15,20]	0,572
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	2 (18,2)	6 (20,7)	1,000

Снижение среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения NSE было статистически значимым у пациентов, течение заболевания у которых не осложнилось развитием делирия (таблица 39).

Таблица 39 – Динамика среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с превышением референсного значения у пациентов с развившимся делирием и без него

Группа	Параметр	1 сутки	3 сутки	7 сутки	p
Делирий «+»	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	18,70 [10,37; 27,31]	11,44 [2,47; 19,16]	5,71 [4,34; 8,87]	0,178
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	6 (54,5)	4 (36,4)	2 (18,2)	0,135
Делирий «-»	NSE, нг/мл, Me [Q1; Q3]	19,61 [15,44; 37,65]	11,33 [7,16; 20,66]	9,59 [7,71; 15,20]	0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки} = 0,011$ $p_{1\text{-}7\ сутки} = 0,004$
	NSE > 16,3 нг/мл, n (%)	18 (62,0)	9 (31,0)	6 (20,7)	< 0,001 $p_{1\text{-}3\ сутки} = 0,005$ $p_{1\text{-}7\ сутки} = 0,001$

Таким образом, исходно более высокие значения СРБ в сыворотке были ассоциированы со значимо более высокими значениями NSE. Пациенты основной и контрольной групп не различались как по среднегрупповому значению NSE, так и по доле пациентов с превышением референсных значений NSE. У пациентов, получавших маннитол для профилактики делирия (основная группа), снижение сывороточной концентрации NSE и доли пациентов с NSE выше референсных значений было статистически значимым, в отличие от пациентов, не получавших маннитол. Пациенты, у которых течение ИМ не осложнилось развитием делирия, демонстрировали статистически значимое снижение как среднегруппового значения NSE, так и доли пациентов с превышением референсных значений NSE, в отличие от пациентов с делирием.

3.4.4 Потенциал использования нейронспецифической энолазы и С-реактивного белка в качестве предиктора развития делирия на фоне ИМ

Для оценки дискриминационной способности NSE и CRP был проанализирован ряд прогностических моделей методом бинарной логистической регрессии. В ходе анализа учитывались данные о сывороточные концентрациях NSE и СРБ при поступлении, а также факт развития делирия у пациентов, не получавших адьювантную профилактику маннитолом – пациенты контрольной группы и группы сравнения (n = 60).

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития делирия в зависимости от сывороточной концентрации NSE при поступлении. Наблюдаемая зависимость описывалась следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3)$$
$$z = 2{,}391 - 0{,}029X_{NSE},$$

где P – оценка вероятности развития делирия, z – значение логистической функции, X_{NSE} – сывороточная концентрация NSE при поступлении в нг/мл.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p = 0,013). R^2_N Найджелкерка составил 16,0%. При увеличении сывороточной концентрации NSE на 1 нг/мл, вероятность развития увеличивались в 1,029 раз (таблица 40, рисунок 11).

Таблица 40 – Характеристика связи NSE с развитием делирия

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
NSE	0,972; 0,949 – 0,994	0,015	0,972; 0,949 – 0,994	0,015

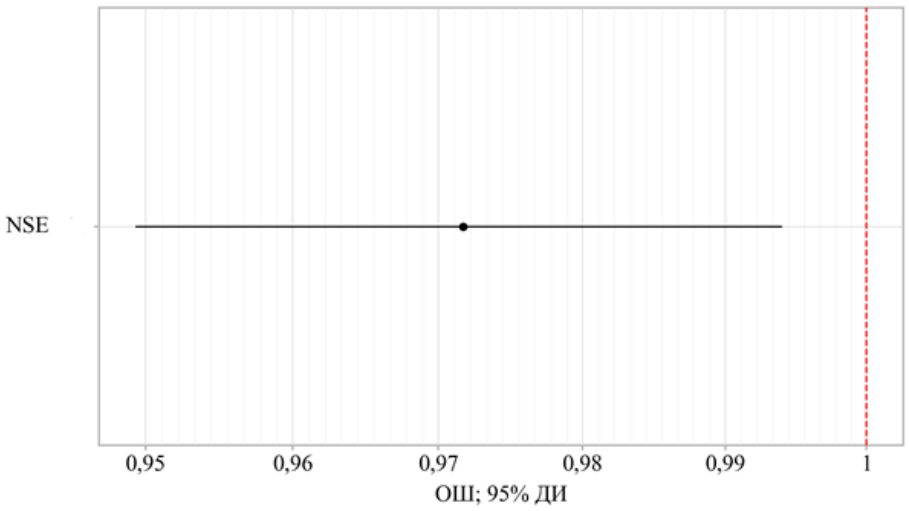


Рисунок 11 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для NSE

NSE является статистически значимым предиктором делирия (AUC = 0,770; 95% ДИ: 0,635 – 0,904, p = 0,005). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена,

составило 0,824. Показатель 1 прогнозировалось при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,6% и 81,8%, соответственно (рисунок 12).

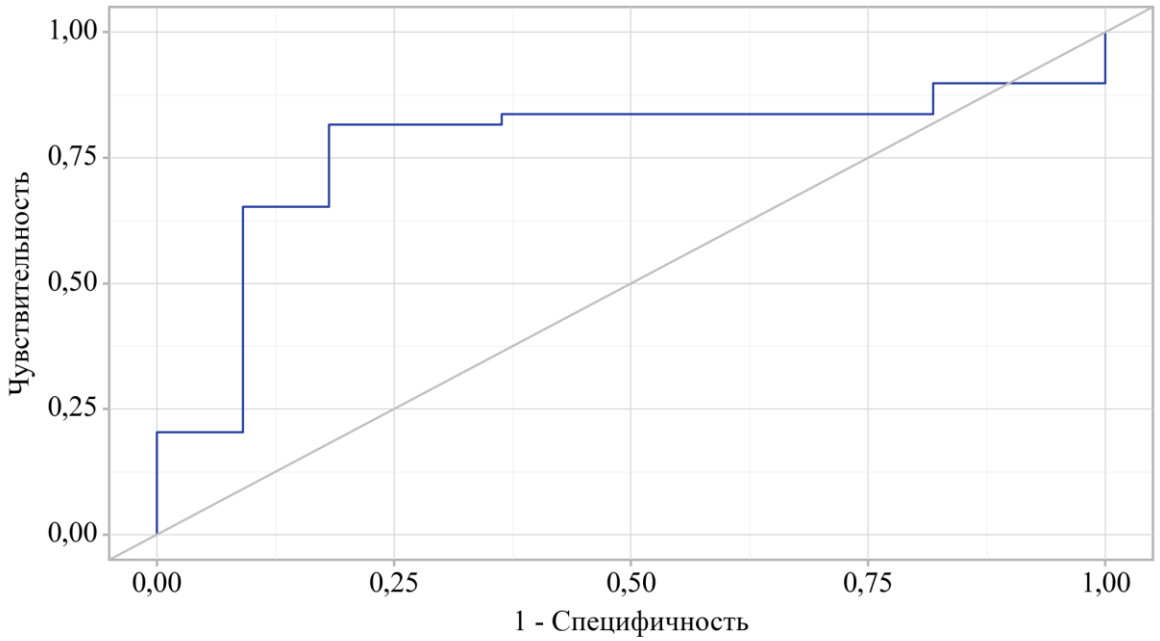


Рисунок 12 – ROC – кривая, характеризующая дискриминантную способность модели при прогнозировании делирия

Прогностическая модель для оценки вероятности развития делирия в зависимости от сывороточной концентрации СРБ методом бинарной логистической регрессии была основана на 60 наблюдениях. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (4)$$
$$z = 2{,}711 - 0{,}026X_{СРБ,}$$

где Р – оценка вероятности развития делирия, z – значение логистической функции, $X_{СРБ}$ – сывороточная концентрация СРБ при поступлении в мг/л.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0{,}001$). R^2_N Найджелкерка составил 29,1%. При увеличении сывороточной

концентрации СРБ на 1 г/мл, вероятность развития увеличивались в 1,026 раз (таблица 41, рисунок 13).

Таблица 41 – Характеристика связи CRP с развитием делирия

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
СРБ	0,975; 0,957 – 0,993	0,007	0,975; 0,957 – 0,993	0,007

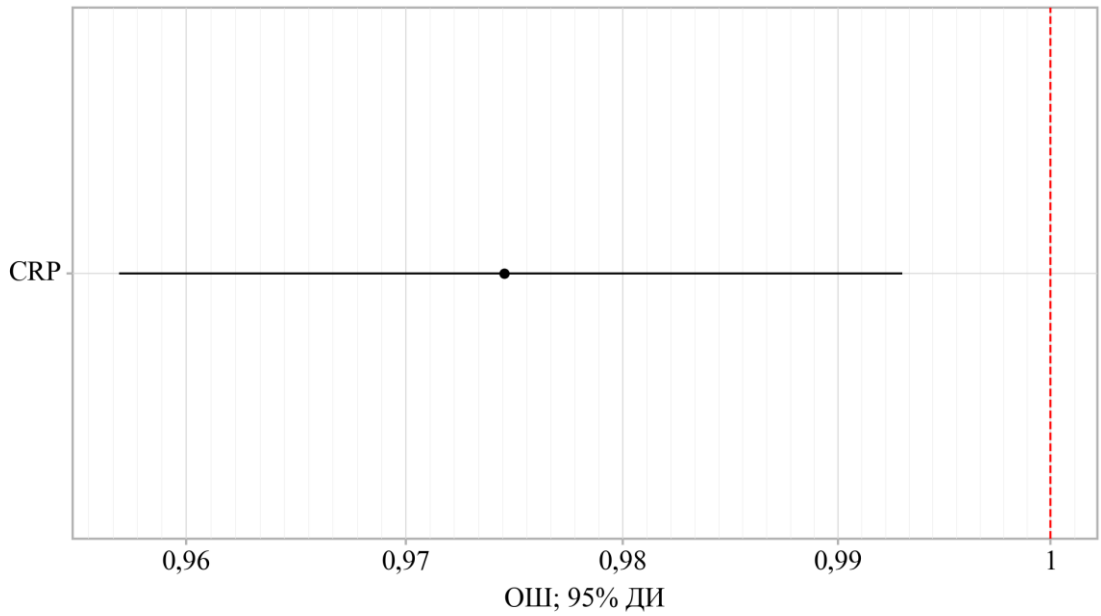


Рисунок 13 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для СРБ

СРБ является статистически значимым предиктором развития делирия (AUC = 0,784; 95% ДИ: 0,654 – 0,914, p = 0,003). Пороговое значение оценок вероятности делирия в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,856. Развитие делирия прогнозировалось при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 75,5% и 81,8%, соответственно (рисунок 14).

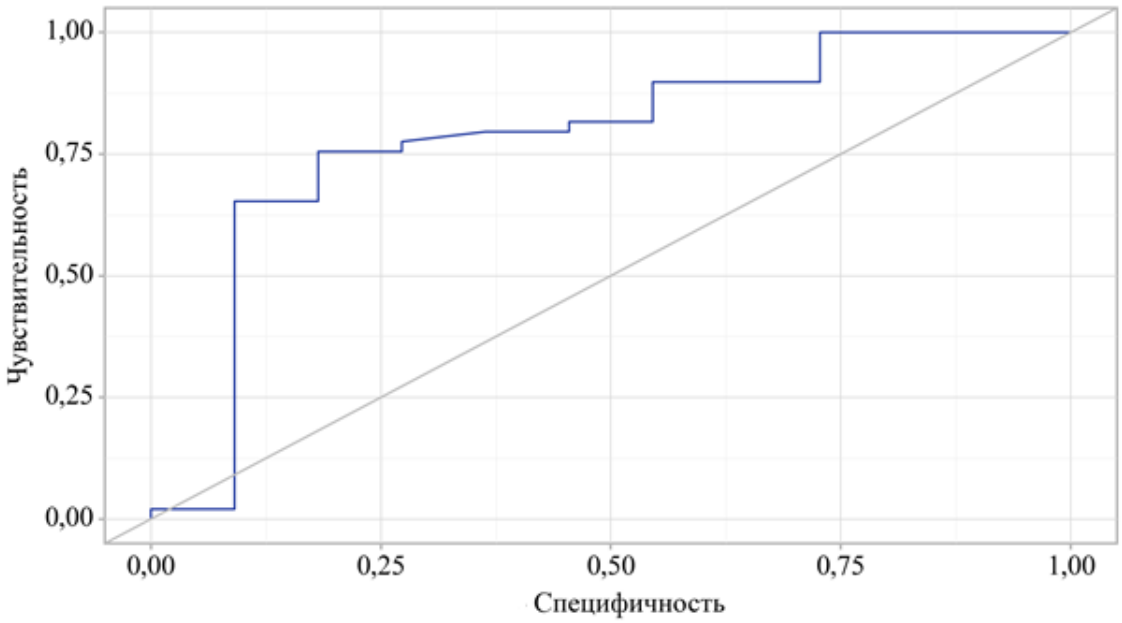


Рисунок 14 – ROC – кривая, характеризующая дискриминантную способность модели при прогнозировании делирия

Среди проанализированных нами моделей (таблица 42) наилучшей дискриминационной способностью обладала модель, описывающая вероятность развития делирия в зависимости от сывороточной концентрации СРБ при поступлении.

Таблица 42 – Метрики прогностических моделей

Предикторы	**Метрики моделей**			
	R^2_N, %	**AUC**	**Чувствительность, %**	**Специфичность, %**
NSE, нг/мл	16,0	0,770	81,6	81,8
СРБ, мг/л	29,1	0,784	75,5	81,8
NSE > 16,3 нг/мл	29,0	0,771	63,3	90,9
СРБ > 25 мг/мл	30,9	0,781	65,3	90,9
NSE, нг/мл + CRP, мг/л	31,3	0,783	71,4	90,9
NSE > 16,3 нг/мл + СРБ > 25мг/мл	31,0	0,782	65,3	90,9

3.4.5 Связь исходных значений нейронспецифической энолазы и С-реактивного белка с длительностью делирия на фоне ИМ

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой

корреляции Спирмена. Прогностические модели, характеризующие зависимость длительности делирия от исходных уровней сывороточной концентрации NSE и СРБ разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Наблюдаемая зависимость длительности делирия от исходного уровня сывороточной концентрации NSE описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Длительность делирия}} = 3{,}395 \times X_{NSE} + 14{,}212 \qquad (5)$$

При оценке связи длительности делирия с исходным уровнем сывороточной концентрации NSE была установлена высокой тесноты прямая связь (таблица 43).

Таблица 43 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходного уровня сывороточной концентрации NSE с длительностью делирия

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NSE – Длительность делирия	0,729	Высокая	0,007

При увеличении исходного уровня сывороточной концентрации NSE на 1 нг/мл следует ожидать увеличение длительности делирия на 3,395 часа. Полученная модель объясняет 53,1% наблюдаемой дисперсии длительности делирия (рисунок 15).

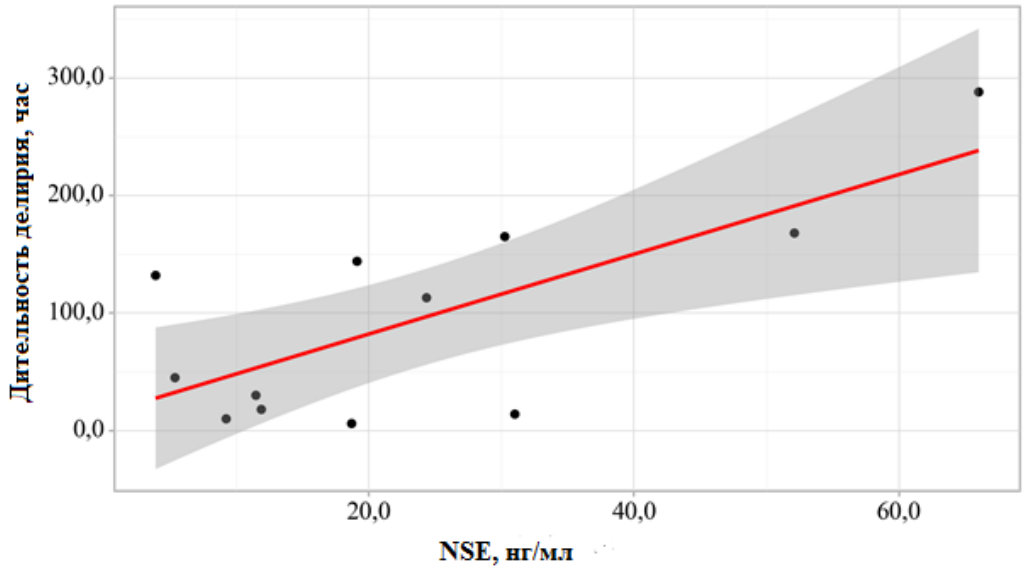


Рисунок 15 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость длительности делирия от исходного уровня сывороточной концентрации NSE

Наблюдаемая зависимость длительности делирия от исходного уровня сывороточной концентрации СРБ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Длительность делирия}} = 1{,}15 \times X_{\text{СРБ}} + 31{,}092 \qquad (6)$$

При оценке связи длительности делирия с исходным уровнем сывороточной концентрации СРБ была установлена заметной тесноты прямая связь (таблица 44).

Таблица 44 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходного уровня сывороточной концентрации СРБ с длительностью делирия

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
СРБ – Длительность делирия	0,636	Заметная	0,026

При увеличении исходного уровня сывороточной концентрации СРБ на 1 мг/л следует ожидать увеличение длительности делирия на 1,15 часа. Полученная модель объясняет 64,7% наблюдаемой дисперсии длительности делирия (рисунок 16).

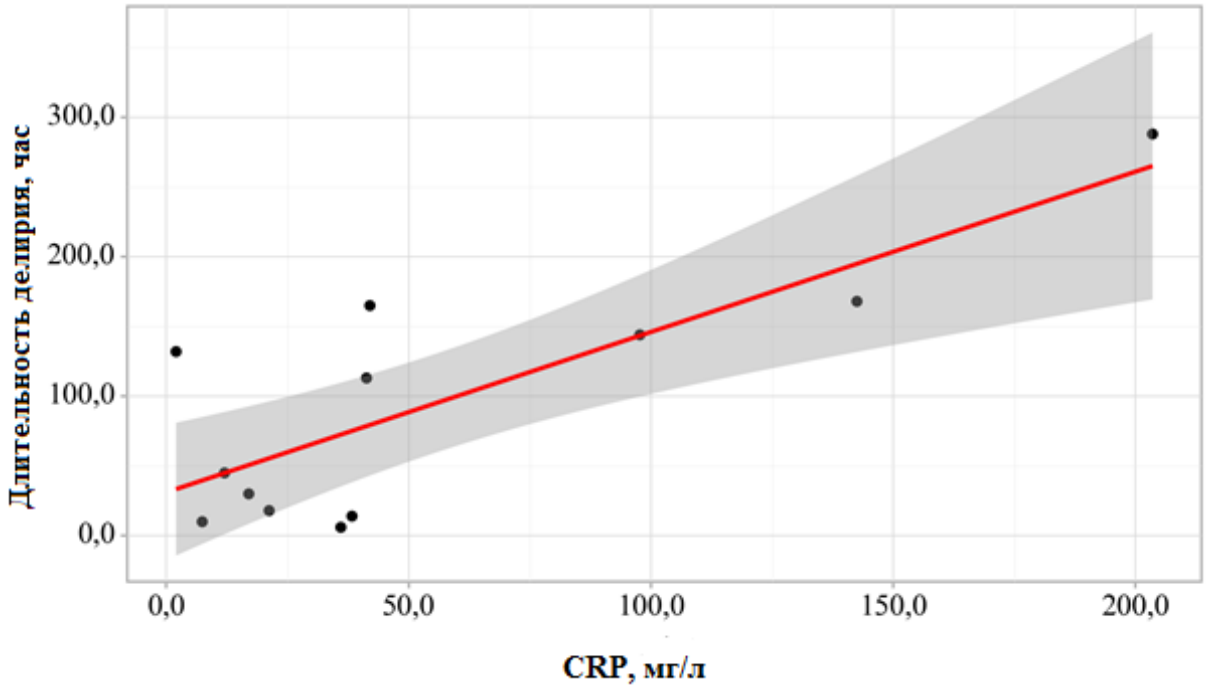


Рисунок 16 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость длительности делирия от исходного уровня сывороточной концентрации СРБ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Делирий как клиническое проявление синдрома остро возникшей мозговой дисфункции на фоне любого критического состояния, и ИМ в частности, является серьезным осложнением основного заболевания с долгосрочным негативным прогнозом. Признание данного факта привело к росту интереса к этой проблеме и прогрессу в его диагностике. Однако указанное осложнение ввиду сложного и не до конца изученного патогенеза, отсутствия валидных предикторов и наличия гипоактивных форм часто не диагностируется [18]. РКИ, посвященные профилактике и лечению делирия, хотя и выявляют более или менее эффективные способы как немедикаментозной, так и медикаментозной профилактики и лечения, не решают проблему делирия полностью. Такое положение дел обусловлено рядом причин.

Исследуемые в РКИ фармакологические и нефармакологические методы профилактики и лечения делирия воздействуют на конечные стадии патогенеза и клинические проявления делирия, либо изолированно воздействуют на один из патогенетических механизмов, не затрагивая другие патологические пути развития этого процесса. Поиск клинико-анатомических параллелей у больных делирием, как правило, ограничен факторами, зависящими от больного (ИВЛ, МПК, ЭКС, инкорпорированные девайсы и импланты, исходно неизвестная анатомия ЦНС), и ограниченными возможностями методов функциональной диагностики и нейровизуализации. Кроме этого, РКИ, в актуальном виде, как инструмент исследования делирия, вероятно, исчерпали свои возможности для получения новых данных о проблеме. На фоне длительного отсутствия единого определения делирия, гиподиагностики этого состояния и гетерогенности больных набор однородных групп превращается в крайне сложную задачу, которая к тому же дополняется этическими и юридическими ограничениями, что приводит к медленному накоплению данных и статистическим ошибкам.

Поиск клинических, лабораторных и инструментальных предикторов делирия затруднен из-за его полиэтиологичности, недостаточного понимания

патофизиологии этого процесса и особенностей дизайна предыдущих исследований, направленных на изучение этой проблемы: гетерогенность пациентов и малый размер выборки.

С учётом упомянутых выше реалий, изучение делирия на модели пациента с ИМ обладает как рядом неоспоримых преимуществ, так и особенностей, которые необходимо учитывать. С одной стороны, большое количество пациентов с ИМ, поступающих в отделение интенсивной терапии, а также процесс диагностики и лечения ИМ, строго регулируемый руководящими принципами [86, 87], позволяют сформировать выборку достаточного размера и однородности для поиска высокочувствительных и специфических клинических, лабораторных и функциональных предикторов делирия. С другой стороны, изменения в характеристиках популяции пациентов с ИМ и лечебно-диагностическом процессе требуют анализа тенденций в характеристиках пациентов и основного заболевания с целью устранения искажающего влияния сопутствующих факторов.

Проведённые ранее ретроспективные регистровые исследования Гринберга М.Л. и Габинского Я.Л. (2006 г.), а так же Максимова А.И. (2011 г.) и недавнее исследование Jäckel M, включавшего данные 624 пациентов с ИМ [65] выявили отсутствие связи делирия с фенотипом и размером ИМ и корреляцию с клинической нестабильностью, коморбидностью и возрастом. Эти исследования обладали всеми характерными для подобных работ недостатками – небольшой размер выборки и относительно короткий период времени, за который анализировались данные. Это послужило для нас предпосылкой для ретроспективного анализа более крупной выборки пациентов с ИМ с оценкой динамики характеристик выборки на большем отрезке времени.

При анализе гетерогенной популяции пациентов с инфарктом миокарда с делирием и без него мы обнаружили статистически значимые различия по таким параметрам, как возраст, курение, ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, перенесенный инфаркт, снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м2 и риск внутрибольничной смертности по шкале GRACE v 1.0. И если более высокая частота выявления перенесенного ранее ИМ, СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 и более

высокая внутрибольничная смертность по шкале GRACE v 1.0 объясняются более высоким средним возрастом пациентов с ИМ, осложненным делирием, то более высокая частота курения, ожирения и дислипидемии наблюдалась у пациентов без делирия, что не позволяет нам присвоить этим факторам риска ишемической болезни сердца прогностическую ценность в отношении развития делирия. В нашем анализе данных также возник вопрос о влиянии сахарного диабета 2 типа на развитие делирия у пациентов с ИМ. Однако, учитывая негативное влияние гетерогенности пациентов на результаты исследований делирия, эта взаимосвязь требовала дополнительной проверки. Гипотеза о влиянии сахарного диабета 2 типа на развитие делирия была проверена нами при анализе изолированной выборки пациентов, не имевших клинических различий в характеристиках ИМ и отличавшихся только наличием или отсутствием делирия. При анализе данных в этой субпопуляции статистически значимой разницы в частоте возникновения сахарного диабета 2 типа у пациентов с делирием и без него обнаружено не было.

Наше исследование подтвердило связь между делирием у пациентов с ИМ и значительно более высоким уровнем внутрибольничной смертности, выявленную в ретроспективном исследовании DELIRIUM CORDIS [34]. Точные механизмы этой связи до настоящего времени не выявлены, отчасти из-за недостаточного понимания патофизиологии делирия.

Согласно современной концепции номенклатуры делирия [135], это осложнение является следствием неблагоприятного течения определенной экстрацеребральной патологии. Исходя из этого экспертного утверждения, повышение эффективности лечения основного заболевания должно оказывать положительное влияние на распространенность и течение делирия. Наши данные выявили парадокс «распространенность-летальность»: увеличение частоты использования ЧКВ – наиболее эффективного метода лечения ИМ – хотя и было связано с более низкой частотой делирия не было ассоциировано со снижением госпитальной летальности у пациентов с ИМ и делирием. Эта тенденция была отмечена в ряде исследований [4, 25], что указывает на недооценку влияния других патологических процессов, связанных с ИМ, помимо ухудшения насосной

функции сердца и гипоксии, на частоту диагностики этого осложнения и исходы заболевания.

Попытки создания моделей для прогнозирования делирия предпринимались ранее [25, 88, 90, 93, 162]. Модель PRE-DELIRIC, разработанная в 2013 году, и ее модифицированная версия E-PRE-DELIRIC позволяют прогнозировать развитие делирия у пациентов в отделении общей интенсивной терапии [25]. Модель E-PRE-DELIRIC состоит из 9 предикторов и обладает хорошим средним дискриминантным потенциалом с приемлемой чувствительностью и специфичностью (AUC 0,76; Sens 0,71; Spec 0,69). Дискриминантный потенциал этой модели не одинаков и увеличивается от AUC 0,70 для развития делирия в первый день госпитализации до AUC 0,81 для развития делирия на 7-й день госпитализации. Ограничениями модели являются высокая доля пропущенных значений для 3 из 9 предикторов, неоптимальная воспроизводимость CAM-ICU и возможность систематической ошибки отбора. Выявленная нами прогностическая ценность, повышение уровня СРБ, обладает дискриминантным потенциалом, аналогичным модели E-PRE-DELIRIC (AUC 0,76; Sens 0,68; Spec 0,73), оставаясь при этом объективным и широко доступным лабораторным параметром.

Анализ прогностических моделей для прогнозирования делирия, при создании которых использовалось машинное обучение, выявил закономерность: несмотря на полиэтиологичность делирия и большой список факторов риска его развития, модели прогнозирования делирия с большим (9 и более) числом предикторов имели меньший дискриминантный потенциал по сравнению с моделями, в которых число предикторов было ограничено 3 [110]. Модель, использующая только один объективно измеримый и доступный в рутинной клинической практике предиктор, выглядит самой простой и надежной.

Многочисленные исследования посвящены изучению связи между высокими уровнями СРБ и делирием [29, 31, 75, 95, 132, 145, 156, 166]. Группы пациентов, участвовавшие в этих исследованиях, были относительно однородными, хотя, в отличие от нашего исследования, они в основном были связаны с хирургическим профилем. Т.Д. Жирар и др. не выявили связи между

высоким уровни СРБ и делирия в исследовании, проведенном на небольшой гетерогенной популяции пациентов общего отделения интенсивной терапии [17]. В исследовании Маркуса Йекеля и соавторов [65], а также в нашем исследовании, у пациентов с делирием наблюдается более высокая частота развития инфекционной коморбидности в виде пневмонии. Пациенты с делирием были значительно старше, чем пациенты без делирия, и реже страдали ожирением. Маркус Йекель и соавторы не выявили различий в внутрибольничной смертности, связанной с делирием. В нашем исследовании средние значения возраста, избыточного веса и внутрибольничной летальности были сопоставимы с показателями в общей группе больных ИМ.

Ввиду высокой вероятности получения аналогичных результатов при анализе данных, полученных в нашем исследовании, мы сформировали две группы, однородные по характеристикам инфаркта миокарда и сопутствующим состояниям, чтобы выявить функциональные и лабораторные предикторы делирия. Выявленный уровень С-реактивного белка, предсказывающий делирий, согласуется с результатами, полученными Маркусом Йекелем и соавторами.

С-реактивный белок (СРБ) является неспецифическим маркером системного воспаления и может быть как маркером асептического воспаления, связанного с инфарктом миокарда, так и маркером воспаления, связанного с инфекцией. Исследование Маркуса Йекеля и наше исследование показали, что повышенный уровень СРБ в сыворотке крови пациентов с делирием не был связан с течением ИМ. Согласно нашим данным, повышенный уровень СРБ у пациентов с делирием, скорее всего, является следствием обострения хронического или развития острого инфекционного процесса, который может спровоцировать как атеротромбоз, приводящий к ишемии миокарда, так и нарушение метаболизма медиаторов нейровоспаления, приводящее к делирию. Ранее выявленные предикторы делирия, такие как повышенный уровень лейкоцитов, возраст, деменция, остановка кровообращения и злоупотребление алкоголем, не являются критическими для пациентов с делирием. В отличие от вышеуказанных предикторов, повышенный уровень СРБ как предиктор представляется более

предпочтительным из-за его распространенности и является объективной количественной характеристикой тяжести системного воспалительного ответа.

Выявление патофизиологических путей развития церебральной дисфункции в условиях системного воспалительного ответа и механизмов воздействия на эти пути требует дальнейших исследований. Прогностическая ценность уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, определенная в нашем исследовании в отношении развития делирия, значительно снижает влияние систематической ошибки отбора в проспективных исследованиях методов профилактики и лечения этой сопутствующей патологии у пациентов с инфарктом миокарда и помогает уточнить патофизиологические пути развития делирия.

На основании полученных нами данных было принято решение использовать С-реактивный белок (СРБ) в качестве высокоэффективного и высокочувствительного предиктора развития делирия у пациентов с ИМ и применять его при формировании стратегий профилактики и лечения делирия, а также использовать его в качестве критерия включения в проспективные исследования методов профилактики делирия.

Системная воспалительная реакция, маркером которой является СРБ, может приводить к эндотелиальной дисфункции и повреждению гематоэнцефалического барьера, а также приводить к локальному или генерализованному отеку или набуханию головного мозга [61]. Отек головного мозга является универсальной неспецифической реакцией на тяжелые травмы или инфекции. Он характеризуется нарушениями водно-электролитного баланса и других метаболических процессов, а также нарушениями мозгового кровообращения, которые приводят к внутри- и межструктурной гипергидратации, вызывая повышение внутричерепного давления и обострение нарушений церебрального кровообращения [49, 114]. Ретроспективное исследование Хамико М. и др. [47] и двойное слепое контролируемое исследование Хеммати Маслакпак М. [53] показали, что включение маннитола в состав раствора для заполнения шунтирующих сосудов может снизить частоту делирия после операции на открытом сердце. Исследования профилактического применеия маннитола не

проводились у пациентов с инфарктом миокарда, что послужило предпосылкой для нашего проспективного исследования адьювантного профилактического назначения маннитола для профилактики делирия у пациентов с инфарктом миокарда [117].

Одна из главных проблем при изучении делирия — его полиэтиологичность и гетерогенность пациентов, включенных в исследование [18]. Использованные критерии включения позволили сформировать однородную популяцию пациентов достаточного размера для решения основной задачи данного исследования. Согласно литературным данным, распространенность делирия среди всех пациентов с ИМ составляет 10,9%, а среди пациентов с ИМ, находящихся в отделении интенсивной терапии более 24 часов, она достигает 29,7% [72]. В нашем исследовании частота делирия среди всех пациентов составила 27,5%, что является сопоставимым значением с учетом наших критериев включения. До сих пор специфические для ИМ факторы риска развития делирия не были описаны. Ретроспективное исследование не выявило связи между фенотипом ИМ, его ферментативным размером и риском развития делирия [65]. Поэтому возраст ≥65 лет, известный фактор риска развития делирия, был единственным критерием включения в наше исследование, наряду с недавно предложенным критерием уровня С-реактивного белка >25 мг/л. Сочетание этих факторов оказалось сильным предиктором делирия у пациентов с ИМ: частота делирия в контрольной группе составила 45%. Эти критерии могут быть использованы в проспективных исследованиях делирия, связанного с ИМ, для уменьшения размера популяции и оптимизации протоколов рандомизированных исследований.

Разница в распространенности сахарного диабета 2 типа в основной и контрольной группах гипотетически могла повлиять на результаты исследования. Но проведенный анализ не подтвердил гипотезу о влиянии СД 2 на частоту делирия. Включение этого параметра в прогностические модели частоты делирия привело к значительному ухудшению их показателей качества. Ранее проведенное ретроспективное исследование на большей популяции пациентов не выявило связи между СД 2 и частотой делирия [65]. Различия в распространенности

сахарного диабета, вероятно, носили стохастический характер и, следовательно, не оказали существенного влияния на результаты исследования.

Одна из гипотез, описывающих патогенез делирия, — нейровоспалительная теория [159]. Системная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенным уровнем воспалительных медиаторов в крови, может способствовать развитию делирия, нарушая целостность гематоэнцефалического барьера и приводя к отеку головного мозга [70, 150, 167]. В разработанной прогностической модели повышенный уровень нейтрофилов увеличивал вероятность возникновения делирия в 1,425 раза. Что касается различий в значениях NLR, SII, SIRI и AISI, эти изменения, скорее всего, были связаны с активацией врожденной иммунной системы [78]. Однако, несмотря на лабораторные признаки системной воспалительной реакции, делирий не развился у всех пациентов, включенных в исследование. Это говорит о том, что эта связь не является прямой и, вероятно, зависит от характеристик воспалительной реакции, а также генетических и эпигенетических факторов [48]. И, хотя диагностика и лечение системного воспалительного ответа у пациентов с ИМ [71, 77] не рассматриваются в современных рекомендациях по ведению ИМ, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Гематологические показатели системного воспаления значительно различались у пациентов с делирием и без него, что может указывать на важность интенсивности системного воспалительного ответа. Однако, несмотря на это, профилактическое введение маннитола оказалось эффективным. Аналогичная зависимость наблюдалась в недавних исследованиях пациентов, перенесших кардиохирургические операции на искусственной вентиляции легких [47, 49]. Более того, частота делирия в группе лечения в этих исследованиях была значительно выше, чем в нашем. Это может быть связано как со специфичностью системного воспалительного ответа, связанного с кардиохирургией и искусственной вентиляцией легких, так и со значительно более низкими дозами маннитола в составе первичного объёма заполнения аппарата искусственного кровообращения. Таким образом, предложенная схема профилактики делирия с

помощью маннитола в терапевтической дозе, вероятно, может быть эффективной у пациентов в критическом состоянии, сопровождающемся синдромом системного воспалительного ответа: сепсис и септический шок, онкопатология и других заболеваниях, связанных с системным воспалением.

Основная гипотеза нашего исследования заключалась в том, что системный воспалительный ответ может привести к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, локальному или генерализованному отеку головного мозга и нарушению метаболизма нейротрансмиттеров, что, в свою очередь, приводит к клиническому проявлению делирия. При выборе осмотического диуретика для профилактики отека головного мозга между гипертоническими кристаллоидными растворами и маннитолом мы выбрали маннитол из-за возможности его введения в периферическое венозное русло и отсутствия риска демиелинизации нервных волокон вследствие резкого повышения осмолярности плазмы. Маннитол имеет свои преимущества и недостатки. Однократное введение больших доз маннитола значительно увеличивает объем циркулирующей крови, что может привести к появлению или ухудшению признаков левожелудочковой недостаточности, что особенно важно для пациентов с ИМ, особенно с выраженной почечной недостаточностью. Этот аспект требует особого мониторинга, особенно у пациентов с ослабленной сердечно-сосудистой системой. Перемещение большого объема жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое пространство во время введения маннитола с последующим увеличением скорости диуреза может привести к электролитным нарушениям и опасным для жизни аритмиям, особенно на фоне продолжающегося ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, а также к гиповолемии и гемодинамической нестабильности. Мониторинг объема жидкости и водно-электролитного баланса должен быть обязательной частью мониторинга при профилактическом применении маннитола. Однако, несмотря на эти недостатки, у пациентов основной группы не было зарегистрировано случаев побочных реакций, связанных с маннитолом,

вероятно, из-за режима дозирования и применения минимальной терапевтической дозы препарата.

В данном исследовании делирий развивался реже в группе, получавшей маннитол, по сравнению с контрольной группой. Этот эффект лечения маннитолом согласуется с результатами, полученными у пациентов, перенесших кардиохирургические операции [47, 49]. Маннитол является осмотическим диуретиком с дегидратирующим действием на органы и ткани организма, включая головной мозг. Также описаны антиоксидантные свойства маннитола [113, 163]. Это может свидетельствовать о том, что отек головного мозга играет ключевую роль в патофизиологии делирия. Поэтому диагностика субклинического отека головного мозга желательна для дифференцированного лечения маннитолом.

Несмотря на снижение частоты делирия в группе, получавшей маннитол, продолжительность пребывания в ОИТ и в стационаре, а также внутрибольничная смертность не различались между группами. Вероятно, это связано с небольшим размером выборки, что повышает необходимость проведения крупномасштабного исследования для получения статистически значимого различия. Недавно в литературе появились данные о клинических фенотипах делирия и их связи с частотой неблагоприятных исходов заболевания. Мы не смогли оценить влияние маннитола на частоту различных фенотипов делирия из-за небольшого размера выборки и высокой клинической эффективности метода профилактики делирия с помощью маннитола.

Одним из критериев включения в проспективный этап работы был повышенный уровень СРБ>25 мг/л. Между основной и контрольной группами проспективного этапа исследования не было статистически значимой разницы по этому показателю [117]. СРБ является острофазовым белком, сывороточная концентрация которого может повышаться в ответ на широкий круг триггеров: патологические состояния (инфекционный процесс, травма, системные воспалительные заболевания, ИМ), а так же на сильный стресс или быть повышенным в результате наличия полиморфизма С3872Т гена С-реактивного

белка [120, 169]. При этом, в нашем исследовании не смотря на отсутствие статистически значимых различий по сывороточному уровню СРБ, пациенты, у которых в ходе исследования развился делирий, имели значимо более высокие уровни NLR, SII, SIRI и AISI. Вместе с тем, что эти различия было невозможно объяснить различиями в характеристиках основного заболевания и его лечения, это обусловило необходимость описания динамики этих индексов, профиля цитокинов и более специфического маркера системного воспаления – прокальцитонина.

В последние десятилетия отмечается резкий рост интереса к изучению ассоциаций гематологических индексов системного воспаления с неблагоприятными исходами и другими нежелательными явлениями при различных нозологиях [78, 40, 44, 81, 146, 152, 158]. Значения NLR, SII, SIRI и AISI при поступлении не имели значимых различий в основной и контрольной группах. При этом, у пациентов с развившимся в последствии делирием, эти индексы были значимо выше при поступлении, до развития делирия. На 7 сутки пациенты, у которых не развился делирий демонстрировали значимо более низкие значения NLR и LMR. Такая закономерность может свидетельствовать в пользу большей интенсивности системной воспалительной реакции у пациентов, течение ИМ у которых осложнилось развитием делирия [81, 138], а так же о возможном вкладе активации нейтрофилов и, в том числе, процесса НЕТоза в патогенез этого состояния [129, 102]. Так, хотя в норме клетки крови не попадают в ЦНС в связи с наличием гематоэнцефалического барьера, при повышении его проницаемости, в ходе развития нейровоспаления нейтрофилы и внеклеточные нейтрофильные ловушки были визуализированы в ткани мозга пациентов с травматической, нейродегенеративной, инфекционной и аутоиммунной патологией [127]. Прогнозирование делирия на основании значений гематологических индексов системного воспаления требует их валидации и проверки на выборках пациентов большего размера. Также требуется проведение более углубленных исследований на молекулярном и клеточном уровне для выяснения патогенетической роли нейтрофилов в данном процессе.

Профиль цитокинов у пациентов основной и контрольной групп характеризовался кратным превышением референсных значений IL-6 и IL-10. Так же отмечалось повышенное содержание прокальцитонина у пациентов основной и контрольной групп при поступлении. Эти данные говорят в пользу первичности системного воспалительного процесса в патогенезе делирия. В динамике у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое снижение среднегруппового значения IL-1β. Пациенты, у которых не развился делирий в динамике между 1 и 7 сутками, демонстрировали статистически значимое снижение IL-1β, IL-6 и прокальцитонина, в то время как пациенты, у которых делирий развился – не показывали аналогичной динамики провоспалительных интерлейкинов и прокальцитонина. Напротив, происходило снижение доли пациентов, у которых имелось повышение противовоспалительного IL-10. Эти данные, так же как и гематологические индексы системного воспаления свидетельствуют в пользу персистирования системной воспалительной реакции.

IL-6 является плейотропным цитокином с двойственной функцией: провоспалительной и регенеративной [13, 148]. Этот цитокин продуцируется эндотелиальными клетками, активированными макрофагами, фибробластами [125]. Из клеток нервной системы, IL-6 может продуцироваться нейронами, клетками микроглии и резидентными иммунокомпетентными клетками при повреждении головного мозга, в т. ч. при его отёке [21]. Реализация эффектов осуществляется через взаимодействие с мембранным рецептором и активацию сигнального пути JAK/STAT3 [98], либо в результате транс-сигнализации через sIL-6R без взаимодействия с мембранным рецептором [69, 168, 170]. Кроме этих эффектов, IL-6 может индуцировать экспрессию молекул адгезии на эндотелии ГЭБ, нарушать нейротрансмиссию и стимулировать выработку острофазовых белков (в т. ч. СРБ) [37]. Разработка способов терапевтического воздействия на эти сигнальные пути, наряду с применением моноклональных антител к IL-6, для профилактики делирия могут быть перспективными направлениями дальнейших исследований.

IL-10 является плейотропным цитокином с противовоспалительными, ингибиторными и регулирующими свойствами [126]. Он продуцируется практически всеми активированными иммунными клетками: В-клетками, тучными клетками, гранулоцитами, макрофагами, дендритными клетками и популяциями Т-клеток [165]. Свойства негативной регуляции воспаления IL-10 реализуются через ауто- и паракринные механизмы. Доминантные механизмы ограничения воспаления реализуются через ингибирование презентации антигена дендритными клетками и ингибирование активации и инфильтрации макрофагов в зону повреждения. На клеточном уровне IL-10 действует как посттранскрипционный регулятор, ингибируя мРНК-стабилизирующий белок HuR, что приводит к дестабилизации мРНК провоспалительных цитокинов [165]. Так же, IL-10 ингибирует апоптический сигнальный путь (p38 MAPK) через STAT3-зависимую внутриклеточную передачу сигнала, ограничивая гибель клеток и органную дисфункцию [35, 112]. Кроме этого, IL-10 при взаимодействии с макрофагами подавляет синтез TNF-α, IL-1, IL-6 и IL-12, с моноцитами – снижает продукцию хемокинов CCL2, IL-8 и CXCL10, блокирует пролиферацию CD4+ Т-клеток и угнетает цитотоксическую функцию CD8+ Т-клеток [11, 41, 64].

Роль IL-10 в системной воспалительной реакции многогранна [14]. На ранних стадиях воспаления (0-3 сутки) уровень IL-10 остаётся низким даже при врождённом иммунном ответе на фоне роста уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6). Во время поздней стадии воспаления (3-7 сутки) отмечается резкий рост уровня IL-10. Это происходит после пика провоспалительных цитокинов и предупреждает развитие цитокинового шторма. При благоприятном течении воспалительной реакции, в дальнейшем происходит постепенное снижение уровня IL-10 [100]. В случае сохранения высоких уровней IL-10 на более поздних стадиях воспаления – возможно развитие иммуносупрессии и суперинфекции [130].

К терапевтическим стратегиям, направленным на повышение активности IL-10 можно отнести усиление IL-10 (назначение rhIL-10, стимуляция через GLP-1 агонисты, доставка гена IL-10 через вирусные векторы), модуляцию через

JAK/STAT3 путь и воздействие на регулирующие Т-клетки [121, 67, 68]. Снижение активности IL-10 возможно за счёт назначения препаратов моноклональных антител к IL-10 [32].

И, хотя роль IL-10 в патогенезе делирия не изучена, на основании полученных нами данных можно говорить о первичности системной воспалительной реакции по отношению к делирию.

Прокальцитонин является полипептидным прогормоном кальцитонина, состоящим из 116 аминокислот, и участвует в регуляции кальциевого и фосфорного обмена. В нормальных условиях синтезируется преимущественно С-клетками щитовидной железы и в меньшей степени нейроэндокринной тканью других органов (лёгкие, кишечник) [149]. В норме, концентрация прокальцитонина в крови очень низкая (< 0,5 нг/мл). При системной бактериальной инфекции продукция прокальцитонина стимулируется практически во всех органах провоспалительными цитокинами (TNF-α, IL-6) и бактериальными эндотоксинами, приводя к массивному выбросу прокальцитонина в кровоток [27].

В проведённых ранее исследованиях прокальцитонин не показал себя как независимый специфический предиктор делирия, а скорее отображал паттерн системного воспалительного ответа, а также был связан с течением заболевания, негативными исходами и прогнозом [83, 92]. Такой результат мог быть обусловлен проверкой гипотезы о связи уровня прокальцитонина с развитием делирия на гетерогенных популяциях пациентов [89]. Проверка гипотезы о связи уровня прокальцитонина с развитием делирия на гомогенной популяции пациентов может устранить этот пробел в наших знаниях о делирии [74].

Среди участников MAD trial подавляющее число имело исходно повышенный сывороточный уровень прокальцитонина, что может свидетельствовать о важной роли инфекционного процесса в инициации системной воспалительной реакции, приводящей к дисфункции центральной нервной системы.

С учётом результатов MAD trial и данных этого анализа можно говорить о наличии «терапевтического окна», в пределах которого возможно терапевтическое воздействие, направленное на предотвращение развития делирия. Однако, вопрос о пороговых значениях уровня системного воспаления, необходимого для развития дифункции центральной нервной системы остаётся нерешённым.

Так же остаются открытыми вопросы об индивидуальной вариабельности развития делирия, несмотря на отсутствие различий в цитокиновом профиле в нулевой точке исследования как между пациентами основной и контрольной групп, так и между пациентами, у которых развился и не развился делирий. Причины этой вариабельности могут заключаться как в преморбидном поражении головного мозга, так и в характеристиках патогена, инициирующего системную воспалительную реакцию, и в особенностях иммунного ответа. Проверка этих гипотез требует проведения дополнительных исследований.

Нейронспецифическая энолаза (NSE) – это цитоплазматический гликолитический фермент, преимущественно локализованный в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения [133]. При повреждении клеточных мембран вследствие ишемии, гипоксии, нейровоспаления или механической травмы, NSE высвобождается в межклеточное пространство и поступает в ликвор и системный кровоток, что делает её общепризнанным биомаркером повреждения центральной нервной системы [66,84, 105].

Отсутствие полного понимания патогенеза делирия, приводящее к отсутствию эффективных лабораторных и инструментальных тестов, позволяющих прогнозировать развитие делирия, обуславливает поиск новых высокочувствительных и высокоспецифичных биомаркеров делирия, таких как NSE. Выбор NSE в качестве биомаркера делирия обусловлен тем, что в рамках нейровоспалительной теории предполагается как обратимое, так и необратимое повреждение нейронов. Помимо нейронов, NSE так же экспрессируется глиальными клетками [46, 58], принимающими участие в патогенезе делирия в

соответствии с нейровоспалиельной концепцией, что наделяет NSE возможностью так же отражать и этот патогенетический путь развития делирия.

Мета-анализ 22 исследований, включавших 2921 пациента, посвящённых сепсис-индуцированной энцефалопатии показал, что у лиц с энцефалопатией на фоне сепсиса уровень NSE в сыворотке крови был выше, чем у контрольной группы NE (SMD 1,93 (95 % CI 1,51–2,35), $p < 0,00001$). Кроме того, в анализе 948 образцов сыворотки крови от пациентов с сепсисом, выживших после заболевания, и 446 образцов сыворотки крови от пациентов с сепсисом, не выживших после заболевания, уровень NSE в сыворотке крови был ниже, чем у пациентов со смертельным исходом (SMD −1,87 (95 % CI −2,43 – −1,32), $P < 0,00001$) [60]. Убедительных данный о предиктивной роли NSE у пациентов после кардиохирургических вмешательств не получено, вероятно, в виду имеющего место в ходе искусственного кровообращения гемолиза [154]. Исследование уровней NSE у гериатрических пациентов в отделении интенсивной терапии общего профиля продемонстрировало высокую специфичность повышенных значений NSE для прогнозирования делирия у пациентов на фоне системной воспалительной реакции [119]. Исследований, направленных на изучение предиктивного потенциала NSE для прогнозирования делирия у пациентов с инфарктом миокарда ранее не проводилось. Это послужило предпосылкой для проведения нами анализа динамики этого маркера у пациентов с инфарктом миокарда.

С целью выявления ассоциации системной воспалительной реакции с повреждением головного мозга, мы сравнили исходные значения сывороточной концентрации NSE у пациентов, включённых в проспективную часть исследования, и пациентов группы сравнения, отличавшихся от пациентов основной и контрольной группы единственным критерием включения – сывороточный уровень СРБ≤25 мг/л. Значимо более высокие среднегрупповые значения NSE и доля пациентов с превышением референсных значений NSE в исследуемой группе говорит в пользу наличия ассоциации системной воспалительной реакции с повреждением головного мозга.

Среднегрупповые значения сывороточных концентраций NSE у пациентов основной и контрольной групп при поступлении не имели значимых различий. Однако, среднегрупповые значения сывороточной концентрации NSE на 3 и 7 сутки были статистически значимо ниже у пациентов основной группы. Апостериорный анализ динамики этих изменений продемонстрировал статистическую значимость снижения сывороточной концентрации NSE у пациентов основной группы и отсутствие значимой динамики сывороточной концентрации NSE у пациентов контрольной группы. Эта находка свидетельствует о нейропротективном эффекте маннитола у пациентов с системной воспалительной реакции и даёт патофизиологическое обоснование профилактическому назначению маннитола пациентам с высоким иском развития делирия.

На момент поступления среднегрупповые значения сывороточных концентраций NSE и доля пациентов с превышением референсных значений NSE не имели значимых различий. При апостериорном анализе динамики NSE у пациентов с развившимся делирием и без него выявлено статистически значимое снижение среднегрупповых значений сывороточных концентраций NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов, течение ИМ у которых не осложнилось развитием делирия. Динамика среднегрупповых значений сывороточных концентраций NSE и доли пациентов с превышением референсных значений NSE у пациентов с развившимся делирием не была статистически значимой, что говорит о более продолжительном по времени повреждающем воздействии на головной мозг. Эти данные согласуются с динамикой интерлейкинов и прокальцитонина, что так может свидетельствовать о прямой связи системной воспалительной реакции с повреждением головного мозга.

Дискриминационная способность моделей прогнозирования делирия на основании среднегрупповых значений сывороточных концентраций NSE и СРБ, а так же доли пациентов с превышением референсных значений NSE и СРБ контрольной группы и группы сравнения оценивалась методом логистической

регрессии. Полученные модели обладали хорошими прогностическими метриками: AUC в диапазоне от 0,770 до 0,784, чувствительность от 63,3% до 81,6%, специфичность в диапазоне от 81,8% до 90,9%. Обращает на себя внимание практически вдвое меньший R^2_N модели, основанной на среднегрупповом значении сывороточной концентрации NSE по сравнению с моделями, построенными с учётом среднегрупповых сывороточных значений СРБ и доли пациентов с превышением референсных значений NSE и СРБ. Данная закономерность вероятнее всего может быть обусловлена тем, что ассоциированное с делирием повреждение головного мозга, хотя и наблюдается у 54,5% пациентов с развившимся делирием, не является патогномоничным для этого осложнения основного заболевания, а патологические процессы в головном мозге, приводящие к манифестации клинических проявлений делирия, носят изначально функциональный и потенциально обратимый характер.

Аналогичная закономерность прослеживалась также в ходе анализа связи между исходными среднегрупповыми значениями сывороточной концентрации NSE и СРБ. Связь исходного среднегруппового значения сывороточной концентрации NSE и СРБ с длительностью делирия была статистически значимой. При этом, если корреляционная связь с уровнем NSE оценивалась по шкале Чеддока как высокая, и превышала таковую для СРБ (0,729 против 0,636), то связь СРБ с длительностью делирия описывала больший объём дисперсии длительности делирия (64,7% против 53,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Делирий, развившийся у пациента на фоне ИМ, является частым осложнением ИМ и наблюдается у 4,71% пациентов с этим заболеванием. Делирий развивается чаще у пациентов старшей возрастной группы (от 65 лет и старше) и ассоциирован с большей частотой неблагоприятных исходов. Увеличение доступности медицинской помощи пациентам с ОКС, а так же рост частоты инвазивного лечения ИМ, хотя и привели к более редкому развитию делирия, не изменили частоту неблагоприятных исследований у этой группы пациентов, что говорит об отсутствии прямой связи между ишемией миокарда и её последствиями с развитием делирия.

В ходе ретроспективной части настоящего исследования не было выявлено клинико-лабораторных и инструментальных ассоциаций делирия и ИМ. При этом, в ходе анализа характеристик гомогенной по параметрам ИМ выборки (176 пациентов из 10819) обнаружена связь между развитием этого осложнения с системной воспалительной реакцией и определено cut-off значение уровня С-реактивного белка в сыворотке (24,6580 мг/л), при превышении которого вероятность развития делирия возрастает более чем в 3 раза. Хотя эти данные и свидетельствуют в пользу нейровоспалительной теории развития делирия и позволили нам серьёзно уменьшить размер выборки для проспективной части исследования, они требуют валидации на независимых выборках большего размера.

В рамках проспективной части исследования нами была доказана потенциальная эффективность и безопасность адьювантного применения маннитола для профилактики делирия. Назначение маннитола с целью воздействия на предполагаемое наличие локального или генерализованного отёка головного мозга было ассоциировано со снижением частоты развития делирия в 7,3636 раз. Отсутствие влияния на госпитальную летальность, а так же сроки нахождения в ОРИТ и продолжительность госпитализации могли быть обусловлены как малым размером выборки, так и тем, что фармакологическая

интервенция не оказывала влияния на ССВР, на фоне которой развивался делирий.

Пациенты, включённые в проспективную часть исследования, в подавляющем большинстве имели повышенные уровни IL-6, IL-10 и прокальцитонина, что подтверждает первичность системной воспалительной реакции по отношению к делирию и значимый вклад адаптивного иммунного ответа в развитии ССВР у этой группы пациентов. Исходные значения NSE и их динамика подтверждают как связь повреждения головного мозга с ССВР и развитием делирия, так и нейропротективные свойства профилактического назначения маннитола.

Таким образом, делирий не связан с характеристиками ИМ, на фоне которого он развился. При этом делирий имеет тесную связь с сопровождающим основное заболевание синдромом системной воспалительной реакции. Патологические процессы в головном мозге, приводящие к манифестации клинических проявлений делирия, хотя и носят изначально функциональный характер, могут приводить к повреждению головного мозга. Однако, своевременно проведённые и направленные на нейропротекцию профилактические мероприятия могут помочь предотвратить развитие этого осложнения.

В свете полученных результатов, наиболее перспективными направлениями для дальнейшего изучения являются более детальное изучение как клеточного, так и гуморального путей синдрома системной воспалительной реакции, на фоне которой развивается делирий, выявление особенностей преморбидного поражения головного мозга и особенностей структуры гематоэнцефалического барьера. Также полученные данные о нейропротективных свойствах маннитола требуют проверки на большей выборке в рамках двойного слепого РКИ. Исследования в этих направлениях будут продолжены.

ВЫВОДЫ

1. Делирий развивается в 4,71% случаев инфаркта миокарда и ассоциируется с возрастом старше 65 лет, лабораторными признаками синдрома системной воспалительной реакции (С-реактивный белок >25 мг/л), наличием острой или обострившейся инфекционной коморбидности и повышением госпитальной летальности. Ассоциации делирия с размером инфаркта миокарда не обнаружено.

2. Повышение частоты коронарной реваскуляризации при инфаркте миокарда (с 55,5% в 2012 г. до 88,6% в 2022 г.) сопровождалось снижением распространённости делирия (с 7,22% до 2,76%), однако не повлияло на госпитальную летальность у больных с делирием на фоне инфаркта миокарда

3. Наиболее сильным опережающим лабораторным маркером развития делирия у пациента с инфарктом миокарда является повышенный уровень С-реактивного белка >25 мг/л.

4. Синдром системной воспалительной реакции у пациентов с высоким риском развития делирия на фоне инфаркта миокарда имеет дезадаптивный характер (отсутствие значимого снижения интердейкина-6 и прокальцитонина к 7 суткам) и ассоциирован с повреждением головного мозга (стойкое повышение нейронспецифической энолазы).

5. Адъювантное профилактическое назначение маннитола (болюс 250 мг/кг + инфузия 66,6 мг/кг/ч до суммарной дозы 1000 мг/кг) пациентам с инфарктом миокарда и высоким риском развития делирия (возраст ≥ 65 лет, С-реактивный белок > 25 мг/л) ассоциировано со статистически значимыми снижением частоты его развития (с 45% до 10%, ОШ = 7,36; p = 0,022) и снижением сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы, не вызывая при этом значимых нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам пожилого и старческого возраста, госпитализированным по поводу инфаркта миокарда при поступлении, рекомендуется проводить скрининг на риск развития делирия с использованием прогностической модели, учитывающей уровень С-реактивного белка (>25 мг/л) и наличие острой или обострившейся инфекционной коморбидности.

2. Пациентам с инфарктом миокарда, отнесённым к группе высокого риска развития делирия, рекомендуется рассмотреть возможность адьювантного профилактического назначения маннитола по схеме: болюс 250 мг/кг внутривенно с последующей инфузией 66,6 мг/кг/час до достижения суммарной дозы 1000 мг/кг с учётом противопоказаний и в условиях надлежащего мониторинга.

3. В рутинную практику кардиологических отделений и коронарных отделений реанимации и интенсивной терапии рекомендуется внедрить ежедневный скрининг на делирий с использованием валидированных инструментов (например CAM-ICU), особенно у пациентов с инфекционной коморбидностью и повышением значений маркеров системного воспаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АоК – аортальный клапан

АР – аортальная регургитация

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАБ – бета-адреноблокатор

ВИС (VIS) – вазоактивный-инотропный балл (Vasoactive-Inotropic Score)

ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка

ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГМ – головной мозг

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ДГЭ – догоспитальный этап

ДЗЛА (ДЗЛК) – давление заклинивания лёгочных капилляров

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без стойкого подъёма сегмента ST

ИМспST – инфаркт миокарда со стойким подъёмом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия

ИФА – иммуноферментный анализ

иКАГ – инвазивная коронарная ангиография

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарная ангиография

КДИ – конечно-диастолический индекс

КДО – конечно-диастолический объём

КДР – конечно-диастолический размер

КСИ – конечно-систолический индекс

КСО – конечно-систолический объём

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПИ – индекс объёма левого предсердия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПО – объём левого предсердия

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

ММ – масса миокарда

МОК – минутный объем кровообращения

МПК – механическая поддержка кровообращения

МРТ – магнитно-резонансная томография

НВП – набухание шейных вен

НИВЛ – неинвазивная вентиляция лёгких

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВ – нижняя полая вена

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)

ОГМ – отёк головного мозга

ОКС – острый коронарный синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – повторный инфаркт миокарда

ПОАК – прямой оральный антикоагулянт

ПП – правое предсердие

ППИ – индекс объёма правого предсердия

ППО – объём правого предсердия

ППТ – площадь поверхности тела

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РКО – Российское кардиологическое общество

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке

СИ – сердечный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛР – сердечно-лёгочная реанимация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

США – Соединённые Штаты Америки

ТАВИ – транскатетерная имплантация аортального клапана

ТЛТ – тромболитическая терапия

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимуляция (электрокардиостимулятор)

ЭхоКГ – эхокардиография

AISI – Совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation)

AUC – Площадь под кривой (Area Under Curve)

CAM-ICU – Метод оценки спутанности сознания для отделения интенсивной терапии (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)

CAR – Соотношение СРБ/альбумин (C-reactive protein to Albumin Ratio)

CRUSADE – Шкала оценки риска кровотечения у пациентов с нестабильной стенокардией

DSM-5 – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)

ЕОК (ESC) – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) (Food and Drug Administration)

GRACE – Глобальный регистр острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events)

hsTnI (TnI) – высокочувствительный тропонин I

ICDSC – Шкала скрининга делирия для отделения интенсивной терапии (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

LMR – Лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio)

MoCA – Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment)

NLR – Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)

PLR – Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (Platelet-to-Lymphocyte Ratio)

RASS – Шкала седации-ажитации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale)

SII – Системный воспалительный индекс (Systemic Inflammatory Index)

SIRI – Индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Index)

STEMI – Инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ST-Elevation Myocardial Infarction)

TIMI – Тромболизис при инфаркте миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction, шкала оценки кровотока)

TNF-α – Фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor alpha)

VR – Виртуальная реальность (Virtual Reality)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Витик, А. А. Превентивная седация на основе прогнозирования риска развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом: дис. .... канд. мед. наук: 14.01.20 / Витик Андрей Александрович. – Тюмень, 2020. – 119 с.

2. Витик, А.А. Органопротекторные свойства агониста α2-адренорецепторов дексмедетомидина (обзор литературы) / А.А. Витик, Н.П. Шень // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. - № 4. – С. 74 –79. – doi:10.21320/1818-474X-2018-4-74-79.

3. Округин, С.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 76-83. – doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.

4. Пантелеев, О.О. Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре / О.О. Пантелеев, С.В. Демьянов, Е.В. Вышлов, В.В. Рябов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023. – Т. 12, № 1. – С. 16-24. – doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-16-24.

5. Ребенкова, М.С. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда / М.С. Ребенкова, А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4S. – С. 44-50. – doi: 10.18087/cardio.2584.

6. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2013. – 2s1. – С. 3-16. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16.

7. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 107-138. – doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.

8. Abe, T.A. Subclinical cardiac dysfunction and circulating markers of brain injury in older adults: The cardiovascular health study / T.A. Abe, W. Tressel, T.M. Bartz [et al] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2025. – Vol. 34, No 12. – P.108465. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108465.

9. Aldama, G. Impact on mortality after implementation of a network for ST-segment elevation myocardial infarction care. The IPHENAMIC study / G. Aldama, M. López, M. Santás [et al] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2020 – Vol. 73, No 8. – P. 632-642. – doi: 10.1016/j.rec.2019.09.031.

10. Amini, M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017 / M. Amini, F. Zayeri, M. Salehi [et al] // BMC Public Health. – 2021 – Vol. 21, No 1. – P. 401. – doi: 10.1186/s12889-021-10429-0.

11. Baek, H. Development of Anti-Inflammatory Agents Utilizing DC-SIGN Mediated IL-10 Secretion in Autoimmune and Immune-Mediated Disorders: Bridging Veterinary and Human Health / H. Baek, S.W. Yang, S. Kim [et al] // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, No 5. – P. 2329. – doi: 10.3390/ijms26052329.

12. Barichello, T. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review / T. Barichello, J.S. Generoso, M. Singer, F. Dal-Pizzol // Crit Care. – 2022 – Vol. 26, No 1. – P. 14. – doi: 10.1186/s13054-021-03862-5.

13. Barrett, D. IL-6 Blockade in Cytokine Storm Syndromes / D. Barrett // Adv Exp Med Biol. – 2024. – No 1448. – P. 565-572. – doi: 10.1007/978-3-031-59815-9_37.

14. Bido, S. Microglia-specific IL-10 gene delivery inhibits neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease / S. Bido, M. Nannoni, S. Muggeo [et al] // Sci Transl Med. – 2024. – Vol. 16, No 761. – P. eadm8563. – doi: 10.1126/scitranslmed.adm8563.

15. Boettger, S. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium / S. Boettger, M. Friedlander, W. Breitbart, S. Passik // Aust N Z J Psychiatry. – 2011 – Vol. 45, No 6. – P. 477-82. – doi: 10.3109/00048674.2011.543411.

16. Brown, C.H. Association of perioperative plasma concentration of neurofilament light with delirium after cardiac surgery: a nested observational study / C.H. Brown, A.S. Kim, L. Yanek [et al] // Br J Anaesth. – 2024 – Vol. 132, No 2. – P. 312-319. – doi: 10.1016/j.bja.2023.10.043.

17. Brummel, N.E. Systemic inflammation and delirium during critical illness / N.E. Brummel, C.G. Hughes, J.B. McNeil [et al] // Intensive Care Med. – 2024 – Vol. 50, No 5. – P. 687-696. – doi: 10.1007/s00134-024-07388-6.

18. Cha, S. Treating delirium in the intensive care unit: No easy answers / S. Cha, Ch. H. Brown // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2020. – Vol. 159, No. 5. – P. 1895-1898. – doi 10.1016/j.jtcvs.2019.02.143.

19. Chen, T.J. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis / T.J. Chen, Y.W. Chung, H.R. Chang [et al] // Int J Nurs Stud. – 2021. – Vol. 113. – P. 103782. – doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103782.

20. Ciaccio, E.J. Psychological, Psychiatric, and Organic Brain Manifestations of Celiac Disease / E.J. Ciaccio, A.R. Lee, J. Lebovits [et al] // Dig Dis. –2024. – Vol. 42, No 5. – P. 419-444. – doi: 10.1159/000534219.

21. Ciryam, P. Interleukin-6 in Traumatic Brain Injury: A Janus-Faced Player in Damage and Repair / P. Ciryam, V. Gerzanich, J.M. Simard // J Neurotrauma. – 2023. – Vol. 40, No 21-22. – P. 2249-2269. – doi: 10.1089/neu.2023.0135.

22. Collet J.P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, No 14. – P. 1289-1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

23. Corrigendum // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2016 –Vol. 17, No 9. – P. 969. – doi: 10.1093/ehjci/jew124

24. Cortés-Beringola, A. Diagnosis, prevention, and management of delirium in the intensive cardiac care unit / A. Cortés-Beringola, L. Vicent, R. Martín-Asenjo [et al] // Am Heart J. – 2021 – No 232. – P. 164-176. – doi: 10.1016/j.ahj.2020.11.011.

25. Cowan, S.L. Evaluation of the E-PRE-DELIRIC prediction model for ICU delirium: a retrospective validation in a UK general ICU / S.L. Cowan, J. Preller, R.J.B. Goudie // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, No 1. – P. 123. – doi: 10.1186/s13054-020-2838-2.

26. Danquah, M.O. The utility of the Montreal cognitive assessment (MoCA) in detecting cognitive impairment in surgical populations - A systematic review and meta-analysis / M.O. Danquah, E. Yan, J.W. Lee [et al] // J Clin Anesth. – 2024 – Vol. 97. – P. 111551. – doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111551.

27. Dark, P. Biomarker-Guided Antibiotic Duration for Hospitalized Patients With Suspected Sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial / P. Dark, A. Hossain, D.F. McAuley [et al] // JAMA. 2025. – Vol. 333, No 8. – P. 682-693. – doi: 10.1001/jama.2024.26458.

28. Devlin, J.W. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study / J.W. Devlin, R.J. Roberts, J.J. Fong [et al] // Crit Care Med. – 2010 – No 38, Vol. 2. – P. 419-27. – doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302.

29. Dodsworth, B.T. Development and validation of an international preoperative risk assessment model for postoperative delirium / B.T. Dodsworth, K. Reeve, L. Falco [et al] // Age Ageing. – 2023. –Vol. 52, No 6. – P. afad086. – doi: 10.1093/ageing/afad086.

30. Dowd, M.D. Acute Mental Status Changes in Children / M.D. Dowd, S. Jain // Pediatr Ann. – 2019. – Vol. 48, No 5. – P. e190-e191. – doi: 10.3928/19382359-20190422-02.

31. Dunne, S.S. Biomarkers in delirium: A systematic review / S.S. Dunne, J.C. Coffey, S. Konje [et al] / J Psychosom Res. – 2021. – P. 147. – P. 110530. – doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110530.

32. Elnaggar, MM. Comparative analysis of the specificity of monoclonal antibodies developed against the bottlenose dolphin, Tursiops truncatus, TNF-α, IL1-β, IL-6, IL-8, IL-10 with monoclonal antibodies made against ovine IFN-γ bovine IL-17A and IL-1β revealed they recognize epitopes conserved on dolphin and bovine

orthologues / M.M. Elnaggar, G.S. Abdellrazeq, R.E. Sacco [et al] // Vet Immunol Immunopathol. – 2022. – No 250. – P. 110456. – doi: 10.1016/j.vetimm.2022.110456.

33. European Delirium Association; American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer // BMC Med. – 2014 – Vol. 12. – P. 141. doi: 10.1186/s12916-014-0141-2.

34. Falsini, G. Long-term prognostic value of delirium in elderly patients with acute cardiac diseases admitted to two cardiac intensive care units: a prospective study (DELIRIUM CORDIS) / G. Falsini, S. Grotti, I. Porto [et al] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2018. Vol. 7, No 7. – P. 661 –670. – doi: 10.1177/2048872617695235.

35. Fang, J. TcpC Inhibits M1 but Promotes M2 Macrophage Polarization via Regulation of the MAPK/NF-κB and Akt/STAT6 Pathways in Urinary Tract Infection / J. Fang, Q. Ou, B. Wu [et al] // Cells. – 2022. – Vol. 11, No 17. – P. 2674. – doi: 10.3390/cells11172674.

36. Franco, J.G. Delirium diagnostic tool-provisional (DDT-Pro) scores in delirium, subsyndromal delirium and no delirium / J.G. Franco, P.T. Trzepacz, E. Sepúlveda [et al] // Gen Hosp Psychiatry. – 2020 – Vol. 67. – P. 107-114. – doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.10.003.

37. Franke, B.U. Shedding new light on BACE1-mediated modulation of IL-6 signaling: Implications for neural activity and synaptic plasticity in mice / B.U. Franke, K. Kummer, S. Rose-John [et al] // Cytokine. – 2025. – No 190. – P. 156925. – doi: 10.1016/j.cyto.2025.156925.

38. Fukata, S. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial / S. Fukata, Y. Kawabata, K. Fujishiro [et al] // Surg Today. – 2017. – Vol. 47, No 7. – P. 815-826. – doi: 10.1007/s00595-016-1441-2.

39. García-Escobar, A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio an inflammatory biomarker, and prognostic marker in heart failure, cardiovascular disease and chronic inflammatory diseases: New insights for a potential predictor of anti-cytokine therapy

responsiveness / A. García-Escobar, S. Vera-Vera, D. Tébar-Márquez [et al] // Microvasc Res. – 2023. – No 150. – P. 104598. – doi: 10.1016/j.mvr.2023.104598.

40. Gong, Z. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis / Z. Gong, R. Xin, L. Li [et al] // Int J Biol Markers. – 2022. – Vol. 37, No 4. – P. 339-348. – doi: 10.1177/03936155221118098.

41. González, L.A. Characterization of the Anti-Inflammatory Capacity of IL-10-Producing Neutrophils in Response to Streptococcus pneumoniae Infection / L.A. González, F. Melo-González, V.P. Sebastián [et al] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 638917. – doi: 10.3389/fimmu.2021.638917.

42. Grotti, S. Delirium in cardiac patients / S. Grotti, G. Falsini // Eur Heart J. – 2017. – T. 38, № 29. – C. 2244. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx380.

43. Grover, S. Delirium in Intensive Care Unit: Phenomenology, Subtypes, and Factor Structure of Symptoms / S. Grover, A. Ghosh, S. Sarkar [et al] // Indian J Psychol Med. – 2018 – Vol. 40, No 2. – P. 169-177. – doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_274_17.

44. Gu, L. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in population with chronic kidney disease: evidence from NHANES (2001-2018) / L. Gu, Z. Xia, B. Qing [et al] // Front Immunol. – 2024. –No 15. – P. 1338025. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1338025.

45. Gupta, D. Acute confusional state induced by diclofenac: Report and review of literature / D. Gupta, M. Javali, R. Pradeep [et al] // Neurol India. – 2019. – Vol. 67, No 3. – P. 858-861. – doi: 10.4103/0028-3886.263243.

46. Hamdi, B.A. Diclofenac sodium and dexamethasone co-therapy restores brain neuron-specific enolase (NSE), S-100 Beta and glial fibrillary acid protein (GFAP) proteins in experimental rat's model: A possible inhibition of P-glycoprotein / B.A. Hamdi, Z.A. Amin, A.M.Y. Shareef, H.A. Al-Bustany // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2023. – Vol. 69, No 9. – P. 100-105. – doi: 10.14715/cmb/2023.69.9.14.

47. Hamiko, M. Mannitol Is Associated with Less Postoperative Delirium after Aortic Valve Surgery in Patients Treated with Bretschneider Cardioplegia / M. Hamiko,

E.I. Charitos, M. Velten [et al] // Thorac Cardiovasc Surg. – 2022 – Vol. 70, No 7. – P. 549 – 557. – doi: 10.1055/s-0040-1715891.

48. Han, V.X. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders / V.X. Han, S. Patel, H.F. Jones, R.C. Dale // Nat Rev Neurol. – 2021. – Vol. 17, No 9. – P. 564-579. – doi: 10.1038/s41582-021-00530-8.

49. Han, W. Ischemic brain edema: Emerging cellular mechanisms and therapeutic approaches / W. Han, Y. Song, M. Rocha, Y. Shi // Neurobiol Dis. – 2023. – No 178. – P. 106029. – doi: 10.1016/j.nbd.2023.106029.

50. Harwood, R.H. Where next for delirium research? / Harwood RH, Teale E // Int J Geriatr Psychiatry. – 2018 – Vol. 33, No 11. – P. 1512-1520. – doi: 10.1002/gps.4696.

51. Hasnol Basri, N.F. What Is the Diagnostic Accuracy of CAM-ICU in Diagnosing Delirium in Adult Patients in Critical Care Settings? A Cochrane Review Summary With Commentary / Hasnol Basri NF, Patrick Engkasan J // Am J Phys Med Rehabil. – 2025 – Vol. 104, No 8. – P. 748-749. – doi: 10.1097/PHM.0000000000002760.

52. Heavner, M.S. Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index (BIS) and clinical sedation scales: Toward defining the role of BIS in critically ill patients / M.S. Heavner, E.F. Gorman, D.D. Linn [et al] // Pharmacotherapy. – 2022 – Vol. 42, No 8. – P. 667-676. – doi: 10.1002/phar.2712.

53. Hemmati Maslakpak, M. Effect of mannitol on postoperative delirium in patients undergoing coronary artery bypass graft: a randomised controlled trial / M. Hemmati Maslakpak, S. Negargar, A. Farbod [et al] // Open Heart. – 2024 – Vol. 11, No 2. – P. e002743. – doi: 10.1136/openhrt-2024-002743.

54. Hill, A.R. Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness / A.R. Hill, J.L. Spencer-Segal // Endocrinology. – 2021 – Vol. 162, No 3. – P. bqaa242. – doi: 10.1210/endocr/bqaa242.

55. Holland, E.M. Acute Noncardiovascular Illness in the Cardiac Intensive Care Unit / E.M. Holland, T.J. Moss. // J Am Coll Cardiol. – 2017 –Vol. 69, No 16. – P. 1999-2007. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.033.

56. Hollinger, A. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: A phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial / A. Hollinger, C.A. Rüst, H. Riegger [et al] //J Clin Anesth. – 2021 – No 68. – P. 110099. – doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110099.

57. Hong, Y. Sepsis-associated encephalopathy: From pathophysiology to clinical management / Y. Hong, P. Chen, J. Gao [et al] // Int Immunopharmacol. 2023 – Vol. 124, Pt A. – P. 110800. – doi: 10.1016/j.intimp.2023.110800.

58. Horvat, S. Multifunctional roles of γ-enolase in the central nervous system: more than a neuronal marker / S. Horvat, J. Kos, A. Pišlar // Cell Biosci. – 2024. – Vol. 14, No 1. – P. 61. – doi: 10.1186/s13578-024-01240-6.

59. Hu, B. Cognitive and cortical network alterations in pediatric temporal lobe space-occupying lesions: an fMRI study / Hu B, Guan X, Zhai H [et al] // Front Hum Neurosci. – 2024 – Vol. 18. – P. 1509899. – doi: 10.3389/fnhum.2024.1509899.

60. Hu, J. Meta-analysis of evaluating neuron specific enolase as a serum biomarker for sepsis-associated encephalopathy / J. Hu, S. Xie, W. Xia [et al] // Int Immunopharmacol. 2024. – Vol. 131. – P. 111857. – doi: 10.1016/j.intimp.2024.111857.

61. Hüfner, K. Isolated high altitude psychosis, delirium at high altitude, and high altitude cerebral edema: are these diagnoses valid? / K. Hüfner, M. Falla, H. Brugger [et al] // Front Psychiatry. – 2023. – No 14. – P. 1221047. – doi: 10.3389/fpsyt.2023.1221047.

62. Hui, D. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial / D. Hui, S. Frisbee-Hume, A. Wilson [et al] // JAMA. – 2017. – Vol. 318, No 11. – P. 1047-1056. – doi: 10.1001/jama.2017.11468.

63. Ibrahim, K. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit / K. Ibrahim, C.P. McCarthy, K.J. McCarthy [et al] // J Am Heart Assoc. – 2018 – Vol. 7, No 4. – P. e008568. – doi: 10.1161/JAHA.118.008568.

64. Iraji Asiabadi, A. Harnessing IL-10 induced anti-inflammatory response in maturing macrophages in presence of electrospun dexamethasone-loaded PLLA

scaffold / A. Iraji Asiabadi, N. Esmaeil, A. Zargar Kharazi [et al] // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. –2024. – Vol. 112, No 6. – P. e35411. – doi: 10.1002/jbm.b.35411.

65. Jäckel, M. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry / M. Jäckel, V. Zotzmann, T. Wengenmayer [et al] //Catheter Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 98, No 6. – P. 1072 – 1081. – doi: 10.1002/ccd.29275.

66. Jeon, S.Y. Beyond blood-brain barrier disruption and molecular weight: compartmental kinetics of S100B and NSE for neurological prognostication after cardiac arrest / S.Y. Jeon, C. Kang, Y. You, [et al] // Crit Care. – 2025. – Vol. 29, No 1. – P. 342. – doi: 10.1186/s13054-025-05572-8.

67. Jeong ,Y. Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Interleukin 10 Gene Transfer in Sprague-Dawley Rat Skin Allograft / Y. Jeong, Y. Kim, J.H. Kim, S. Eun // Transplant Proc. – 2022. – Vol. 54, No 2. – P. 498-502. – doi: 10.1016/j.transproceed.2021.12.020.

68. Jing, F. GLP-1R agonist liraglutide attenuates pain hypersensitivity by stimulating IL-10 release in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model / F. Jing, Q. Zou, Y. Pu // Neurosci Lett. 2023. – Vol. 812. – P. 137397. – doi: 10.1016/j.neulet.2023.137397.

69. Jones, S.A. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? / S.A. Jones, C.A. Hunter // Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21, No 6. – P. 337-339. – doi: 10.1038/s41577-021-00553-8.

70. Jurcau, A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies / A. Jurcau, A. Simion // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23, No 1. – P. 14. – doi: 10.3390/ijms23010014.

71. Kanuri, B. Macrophage heterogeneity in myocardial infarction: Evolution and implications for diverse therapeutic approaches / B. Kanuri, G. Sreejit, P. Biswas [et al] // iScience. – 2024. – Vol. 27, No 7. – P. 110274. – doi: 10.1016/j.isci.2024.110274.

72. Keenan, C.R. Delirium / C.R. Keenan, S. Jain // Med Clin North Am. – 2022. – Vol. 106, No 3. – P. 459-469. – doi: 10.1016/j.mcna.2021.12.003.

73. Khan, S.H. Association between Change in the peripheral biomarkers of inflammation, astrocyte activation, and neuroprotection at one week of critical illness and hospital mortality in patients with delirium: A prospective cohort study / S.H. Khan, A.J. Perkins, A.M. Eltarras [et al] // PLoS One. – 2023 – Vol. 18, No 9. – P. e0290298. – doi: 10.1371/journal.pone.0290298.

74. Kinoshita, H. The Perioperative Frontal Relative Ratio of the Alpha Power of Electroencephalography for Predicting Postoperative Delirium After Highly Invasive Surgery: A Prospective Observational Study / H. Kinoshita, J. Saito, T. Kushikata [et al] // Anesth Analg. – 2023. – Vol. 137, No 6. – P. 1279-1288. – doi: 10.1213/ANE.0000000000006424.

75. Klimiec-Moskal, E. Serum C-reactive protein adds predictive information for post-stroke delirium: The PROPOLIS study / E. Klimiec-Moskal, A. Slowik, T. Dziedzic // Acta Psychiatr Scand. – 2023. – Vol. 147, No 5. – P. 536-542. – doi: 10.1111/acps.13489.

76. Kohler, J. Cognitive Deficits Following Intensive Care / J. Kohler, F. Borchers, M. Endres [et al] // Dtsch Arztebl Int. – 2019 – Vol. 116, No 38. – P. 627-634. – doi: 10.3238/arztebl.2019.0627.

77. Kologrivova, I. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction / I. Kologrivova, M. Shtatolkina, T. Suslova, V. Ryabov [et al] // Front Immunol. – 2021. – No 12. – P. 664457. – doi: 10.3389/fimmu.2021.664457.

78. Kologrivova, I. Inflammatory Indices in Patients with Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, and Their Interconnections with SCAI Stages and Patients' Survival: A Retrospective Study / I. Kologrivova, M. Kercheva, O. Panteleev [et al] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, No 12. – P. 4283. – doi: 10.3390/jcm14124283.

79. Kologrivova, I. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Cardiogenic Shock Secondary to Acute Myocardial Infarction: A Narrative Review / I. Kologrivova, M. Kercheva, O. Panteleev, V. Ryabov // Biomedicines. – 2024 – Vol. 12, No 9. – P. 2073. – doi: 10.3390/biomedicines12092073.

80. Kooken, R.W.J. Factors associated with a persistent delirium in the intensive care unit: A retrospective cohort study / R.W.J. Kooken, M. van den Berg, A.J.C. Slooter [et al] // J Crit Care. – 2021. – Vol. 66. – P. 132-137. – doi: 10.1016/j.jcrc.2021.09.001.

81. Kriplani, A. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR) in predicting systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis after percutaneous nephrolithotomy (PNL) / A. Kriplani, S. Pandit, A. Chawla [et al] // Urolithiasis. – 2022. – Vol. 50, No 3. – P. 341-348. – doi: 10.1007/s00240-022-01319-0.

82. Kunze, R. Angioneurins - Key regulators of blood-brain barrier integrity during hypoxic and ischemic brain injury / R. Kunze, H.H. Marti // Prog Neurobiol. – 2019 – № 178. – С. 101611. – doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.004

83. Kupiec, A. Elevated Procalcitonin as a Risk Factor for Postoperative Delirium in the Elderly after Cardiac Surgery-A Prospective Observational Study / A. Kupiec, B. Adamik, N. Kozera, W. Gozdzik // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, No 12. – P. 3837. – doi: 10.3390/jcm9123837.

84. Kurek, K. Predictive Performance of Neuron-Specific Enolase (NSE) for Survival after Resuscitation from Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Kurek, D. Swieczkowski, M. Pruc [et al] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, No 24. – 7655. – doi: 10.3390/jcm12247655.

85. Lababidi, H. New Algorithm for Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / H. Lababidi, W. Rahi, O.A. Smiseth [et al] // Circulation. – 2025. – Vol. 152, No 7. – P. 424-435. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074974.

86. Lascarrou, J.B. NSE as a predictor of death or poor neurological outcome after non-shockable cardiac arrest due to any cause: Ancillary study of HYPERION trial data / J.B. Lascarrou, A.F. Miailhe, A. le Gouge [et al] // Resuscitation. – 2021 – No 158. – P. 193-200. – doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.11.035.

87. Le Guennec, L. Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach / L. Le Guennec, C. Marois, S. Demeret

[et al] // Rev Neurol (Paris). 2022 – Vol. 178, No 1-2. – P. 93-104. – doi: 10.1016/j.neurol.2021.11.007.

88. Lee, S. Path Analysis for Delirium on Patient Prognosis in Intensive Care Units / S. Lee, S.M. Lee // J Korean Acad Nurs. – 2019. – Vol 49, No 6. – P. 724-735. – doi: 10.4040/jkan.2019.49.6.724.

89. Li, H.R. High-risk factors for delirium in severely ill patients and the application of emotional nursing combined with pain nursing / H.R. Li, Y. Guo // World J Psychiatry. – 2024. – Vol. 14, No 7. – P. 1027-1033. – doi: 10.5498/wjp.v14.i7.1027.

90. Li, Q. A machine learning-based prediction model for postoperative delirium in cardiac valve surgery using electronic health records / Q. Li, J. Li, J. Chen [et al] // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24, No 1. – P. 56. – doi: 10.1186/s12872-024-03723-3.

91. Li, T. Pathomechanism of postoperative delirium: Systemic inflammatory response and neuroinflammation following anesthesia/surgery / T. Li, Z. Lu, T. Qin [et al] // Neuroscience. – 2025 – No 581. – P. 40-49. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2025.06.068.

92. Liao, J. Direct and indirect associations of stress hyperglycemia with delirium in older adults with community-acquired pneumonia: limited mediation by neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin / J. Liao, X. Shen, Z. Du, L. Miao // BMC Geriatr. – 2025. – Vol. 25, No 1. – P. 735. – doi: 10.1186/s12877-025-06410-w.

93. Lin, J.L. A nomogram model for assessing predictors and prognosis of postoperative delirium in patients receiving acute type A aortic dissection surgery / J.L. Lin, G.Z. Zheng, L.W. Chen, Z.R. Luo // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – Vol. 23, No 1. – P. 72. – doi: 10.1186/s12872-023-03111-3.

94. Lin, P. Can haloperidol prophylaxis reduce the incidence of delirium in critically ill patients in intensive care units? A systematic review and meta-analysis / P. Lin, J. Zhang, F. Shi, Z.A. Liang // Heart Lung. – 2020 – 49(3):265-272. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.01.010.

95. Lozano-Vicario, L. The role of C-reactive protein as a risk marker of postoperative delirium in older hip fracture patients: a prospective cohort study / L. Lozano-Vicario, Á.J. Muñoz-Vázquez, B.A. Cedeno-Veloz [et al] // Eur Geriatr Med. – 2024. – Vol. 15, No 6. – P. 1929-1935. – doi: 10.1007/s41999-024-01046-2.

96. Maldonado, J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways / J.R. Maldonado // Am J Geriatr Psychiatry. 2013 – Vol. 21, No 12. – P. 1190 – 222. – doi: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.

97. Maldonado, J.R. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment / J.R. Maldonado // Crit Care Clin. –2008. – Vol. 24, No 4. – P. 789-856. – doi: 10.1016/j.ccc.2008.06.004.

98. Manore, S.G. IL-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment / S.G. Manore, D.L. Doheny, G.L. Wong, H.W. Lo // Front Oncol. 2022. – Vol. 12. – P. 866014. – doi: 10.3389/fonc.2022.866014.

99. Marcantonio, E.R. Delirium in Hospitalized Older Adults / E.R. Marcantonio // N Engl J Med. – 2017 – Vol. 377, No 15. – P. 1456 – 1466. – doi: 10.1056/NEJMcp1605501.

100. Martinez-Espinosa, I. Role of IL-10-Producing Natural Killer Cells in the Regulatory Mechanisms of Inflammation during Systemic Infection / I. Martinez-Espinosa, J.A. Serrato, B. Ortiz-Quintero // Biomolecules. – 2021. – Vol. 12, No 1. – P. 4. –doi: 10.3390/biom12010004.

101. Mazzone, A. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass / A. Mazzone, J. Gianetti, E. Picano [et al] // Perfusion. – 2003 – Vol. 18, No 1. – P. 3-8. – doi: 10.1191/0267659103pf622oa.

102. McKenna, E. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders / E. McKenna, R. Wubben, J.M. Isaza-Correa [et al] // Front Immunol. 2022. – No 13. – P. 864387. – doi: 10.3389/fimmu.2022.864387.

103. Miranda, F. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings / F. Miranda,

F. Gonzalez, M.N. Plana [et al] // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – Vol. 11, No 11. – CD013126. – doi: 10.1002/14651858.CD013126.pub2.

104. Mosharaf, M.P. Cytokines and inflammatory biomarkers and their association with post-operative delirium: a meta-analysis and systematic review / M.P. Mosharaf, K. Alam, J. Gow, R.A. Mahumud // Sci Rep. –2025. – Vol. 15, No 1. – P. 7830. – doi: 10.1038/s41598-024-82992-6.

105. Müller, J. Neuron-Specific Enolase (NSE) Predicts Long-Term Mortality in Adult Patients after Cardiac Arrest: Results from a Prospective Trial / J. Müller, B. Bissmann, C. Becker [et al] // Medicines (Basel). – 2021. – Vol. 8, No 11. – P. 72. – doi: 10.3390/medicines8110072.

106. Munro, C.L. Delirium prevention in critically ill adults through an automated reorientation intervention - A pilot randomized controlled trial / C.L. Munro, P. Cairns, M. Ji [et al] // Heart Lung. – 2017. – Vol. 46. No 4. –P. 234 – 238. – doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.05.002.

107. Nadarajah, R. The management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: key points from the ESC 2020 Clinical Practice Guidelines for the general and emergency physician / R. Nadarajah, C. Gale // Clin Med (Lond). – 2021 – Vol. 21, No 2. – P. e206-e211. – doi: 10.7861/clinmed.2020-0879.

108. Naef, A.C. Virtual reality stimulation to reduce the incidence of delirium in critically ill patients: study protocol for a randomized clinical trial / A.C. Naef, M.M. Jeitziner, S.M. Gerber [et al] // Trials. – 2021. – Vol. 22, No 1. – P. 174. – doi: 10.1186/s13063-021-05090-2.

109. Nathan, N. Biomarkers for Delirium: The Search Continues / N. Nathan // Anesth Analg. – 2023 – Vol. 136, No 3. – P. 421. – doi: 10.1213/ANE.0000000000006389.

110. Neto, P.C.S. Developing and validating a machine learning ensemble model to predict postoperative delirium in a cohort of high-risk surgical patients: A secondary cohort analysis / P.C.S. Neto, A.L. Rodrigues, A. Stahlschmidt [et al] //Eur J

Anaesthesiol. – 2023. – Vol. 40, No 5. – P. 356-364. – doi: 10.1097/EJA.0000000000001811.

111. Ng, K.T. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis / K.T. Ng, W.Y. Teoh, A.J. Khor //J Clin Anesth. – 2020 – No 59. – P. 74-81. – doi: 10.1016/j.jclinane.2019.06.027.

112. Nie, Z. Placental mesenchymal stem cells suppress inflammation and promote M2-like macrophage polarization through the IL-10/STAT3/NLRP3 axis in acute lung injury / Z. Nie, Q. Fan, W. Jiang [et al] // Front Immunol. – 2024. – No 15. – P. 1422355. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1422355.

113. Noman, A. Manipulating the blood labyrinth barrier with mannitol to prevent cisplatin-induced hearing loss / A. Noman, S. Mukherjee, T.N. Le // Hear Res. – 2022. – No. 426. – P. 108646. – doi: 10.1016/j.heares.2022.108646.

114. Obenaus, A. Role of the non-invasive imaging techniques in monitoring and understanding the evolution of brain edema / A. Obenaus, J. Badaut // J Neurosci Res. – 2022. – Vol. 100, No 5. – P. 1191-1200. – doi: 10.1002/jnr.24837.

115. Oh, E.S. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment / E.S. Oh, T.G. Fong, T.T. Hshieh, S.K. Inouye // JAMA. 2017. – Vol. 318, No 12. – P. 1161-1174. – doi: 10.1001/jama.2017.12067.

116. Oh, J. Cortical and subcortical changes in resting-state functional connectivity before and during an episode of postoperative delirium / J. Oh, J.E. Shin, K.H. Yang [et al] // Aust N Z J Psychiatry. 2019 – Vol. 53, No 8. – P. 794-806. – doi: 10.1177/0004867419848826.

117. Panteleev, O.O. Impact of Adjuvant Mannitol Administration on the Development of Delirium in Patients with Myocardial Infarction: Results of a Single-Center Pilot Study / O.O. Panteleev, M.A. Kercheva, V.V. Ryabov [et al] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14, No 18. – P. 6423. – doi: 10.3390/jcm14186423.

118. Patil, S. Delirium is an important predictor of mortality in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction: insight from National Inpatient Sample

database / S. Patil, K. Gonuguntala, C. Rojulpote // Coron Artery Dis. 2020. – Vol. 31, No 8. – P. 665-670. – doi: 10.1097/MCA.0000000000000978.

119. Pinto, A.A.S. Neuron-specific enolase and Tau protein as biomarkers for sepsis-associated delirium: a cross-sectional pilot study / A.A.S. Pinto, M.M. Carvalho, J.B. Santos [et al] // Einstein (Sao Paulo). 2025. – Vol. 23. – P. eAO1244. – doi: 10.31744/einstein_journal/2025AO1244.

120. Plebani, M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? / M. Plebani // Clin Chem Lab Med. – 2023. – Vol. 61, No 9. – P. 1540-1545. – doi: 10.1515/cclm-2023-0086.

121. Qin, H. Aerosol inhalation of rhIL-10 improves acute lung injury in mice by affecting pulmonary neutrophil phenotypes through neutrophil-platelet aggregates / H. Qin, J. Wang, L. Bai [et al] // Int Immunopharmacol. – 2025. – No 147. – P. 113948. – doi: 10.1016/j.intimp.2024.113948.

122. Rhee, J.Y. Altered Mental Status in Cancer / J.Y. Rhee, V. Nakhate, C. Soares [et al] // Semin Neurol. – 2024 – Vol. 44, No 6. – P. 652-669. – doi: 10.1055/s-0044-1788806.

123. Robinson, S. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography / S. Robinson, L. Ring, D. Oxborough [et al] // Echo Res Pract. – 2024. – Vol. 11, No 1. – P. 16. – doi: 10.1186/s44156-024-00051-2.

124. Roth, G.A. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, G. Addolorato [et al] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 22, No 76(25). – P. 2982-3021. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

125. Said, E.A. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis / E.A. Said, I. Al-Reesi, N. Al-Shizawi [et al] // J Med Virol. –2021 – Vol. 93, No 6. – P. 3915-3924. – doi: 10.1002/jmv.26654.

126. Saxton, R.A. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10 / R.A. Saxton, N. Tsutsumi, L.L. Su [et al] // Science. – 2021. – Vol. 371, No 6535. – P. eabc8433. – doi: 10.1126/science.abc8433.

127. Serafim, R.B. What every intensivist needs to know about subsyndromal delirium in the intensive care unit / R.B. Serafim, M.C. Paulino, P. Povoa // Rev Bras Ter Intensiva. – 2020 – Vol. 32, No 1. – P. 14-16. – doi: 10.5935/0103-507x.20200004.

128. Shafqat, A. Neutrophil extracellular traps in central nervous system pathologies: A mini review. / Shafqat A, Noor Eddin A, Adi G [et al] // Front Med (Lausanne). – 2023. – No 10. – P. 1083242. – doi: 10.3389/fmed.2023.1083242.

129. Shang, B. Prognostic Significance of NLR About NETosis and Lymphocytes Perturbations in Localized Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus / B. Shang, L. Guo, R. Shen [et al] // Front Oncol. – 2021. – No 11. – P. 771545. – doi: 10.3389/fonc.2021.771545.

130. Shekhawat, J. Interleukin-6 Perpetrator of the COVID-19 Cytokine Storm / J. Shekhawat, K. Gauba, S. Gupta [et al] // Indian J Clin Biochem. – 2021. – Vol. 36, No 4. – P. 440-450. – doi: 10.1007/s12291-021-00989-8.

131. Shivji, S. Management of delirium in a medical and surgical intensive care unit / S. Shivji, S.N. Stabler, K. Boyce [et al] // J Clin Pharm Ther. – 2021. – Vol. 46, No 3. – P. 669-676. – doi: 10.1111/jcpt.13319.

132. Shyam, R. Correlation of C-reactive Protein with Delirium in Obstetrics Intensive Care Unit: A Tertiary Center Experience / R. Shyam, M.L. Patel, M. Solanki [et al] // Indian J Crit Care Med. – 2023 – Vol. 27, No 5. – P. 315-321. – doi: 10.5005/jp-journals-10071-24455.

133. Sierakowska, A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker for Selected Neurological and Psychiatric Disorders-A Systematic Review of the Literature / A. Sierakowska, E. Niewiadomska, S. Łabuda [et al] // Medicina (Kaunas). – 2025. – Vol. 61, No 10. – P. 1831. – doi: 10.3390/medicina61101831.

134. Skrobik, Y. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial / Y. Skrobik, M.S. Duprey, N.S. Hill, J.W. Devlin // Am J Respir Crit Care Med. 2018. – Vol. 197, No 9. –1147-1156. – doi: 10.1164/rccm.201710-1995OC.

135. Slooter, A.J.C. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies / A.J.C. Slooter, W.M. Otte, J.W. Devlin [et

al] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, No 5. – P. 1020-1022. – doi: 10.1007/s00134-019-05907-4.

136. Smith, H.A.B. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility / H.A.B. Smith, J.B. Besunder, K.A. Betters [et al] // Pediatr Crit Care Med. – 2022. – Vol. 23, No 2. – P. e74-e110. – doi: 10.1097/PCC.0000000000002873.

137. Soar, J. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support / J. Soar, B.W. Böttiger, P. Carli [et al] // Resuscitation. – 2025 – Vol. 215, Suppl 1. – P. 110769. – doi: 10.1016/j.resuscitation.2025.110769.

138. Spoto, S. Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Septic Patients outside the Intensive Care Unit / S. Spoto, D.M. Lupoi, E. Valeriani // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, No 8. – P. 811. – doi: 10.3390/medicina57080811.

139. Sprung, J. Brain MRI after critical care admission: A longitudinal imaging study / J. Sprung, D.O. Warner, D.S. Knopman [et al] // J Crit Care. – 2021 – Vol. 62. – P. 117–123. – doi: 10.1016/j.jcrc.2020.11.024.

140. Stafford, P.L. Echocardiographic derived pulmonary artery wedge pressure is associated with mortality, heart hospitalizations, and functional capacity in chronic systolic heart failure: insights from the HF-ACTION trial / P.L. Stafford, A. Purvis, K. Bilchick [et al] // J Echocardiogr. – 2024. – Vol. 22, No 2. – P. 88-96. – doi: 10.1007/s12574-023-00630-y.

141. Stollings, J.L. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management / J.L. Stollings, K. Kotfis, G. Chanques // Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47, No 10. – P. 1089-1103. – doi: 10.1007/s00134-021-06503-1.

142. Tabatabaei, M.S. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) / M.S. Tabatabaei, M. Ahmed // Methods Mol Biol. – 2022. – No. 2508. – P. 115-134. – doi: 10.1007/978-1-0716-2376-3_10.

143. Teodorczuk, A. New waves of delirium understanding / A. Teodorczuk, A. MacLullich // Int J Geriatr Psychiatry. – 2018. – Vol. 33, No 11. – P. 1417-1419. – doi: 10.1002/gps.4848.

144. Thomas, C. Non-pharmaceutical concepts for prevention and treatment of delirium / C. Thomas, J. Spank, S. Weller, G.W. Eschweiler //Z Gerontol Geriatr. – 2021. – Vol. 54, No 8. – P. 759-767. – doi: 10.1007/s00391-021-01988-3.

145. Tokuda, R. Sepsis-Associated Delirium: A Narrative Review / R. Tokuda, K. Nakamura, Y. Takatani [et al] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, No 4. – P. 1273. – doi: 10.3390/jcm12041273.

146. Vakhshoori, M. Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / M. Vakhshoori, S. Nemati, S. Sabouhi [et al] // J Int Med Res. – 2023. – Vol. 51, No 10. – P. 3000605231204469. – doi: 10.1177/03000605231204469.

147. Van den Boogaard, M. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial / van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM [et al] // JAMA. – 2018 – Vol. 319, No 7. – P. 680-690. – doi: 10.1001/jama.2018.0160.

148. Varga N.I. IL-6 Baseline Values and Dynamic Changes in Predicting Sepsis Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / N.I. Varga, I.C. Bagiu, D.D. Vulcanescu [et al] // Biomolecules. – 2025. – Vol. 15, No 3. – P. 407. – doi: 10.3390/biom15030407.

149. Velissaris, D. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update / D. Velissaris, N. Zareifopoulos, M. Lagadinou [et al] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2021. – Vol. 25, No 1. – P. 466-479. – doi: 10.26355/eurrev_202101_24416.

150. Villalba, N. Lung infection by Pseudomonas aeruginosa induces neuroinflammation and blood-brain barrier dysfunction in mice. / N. Villalba, Y. Ma, S.A. Gahan [et al] // J Neuroinflammation. – 2023. –Vol. 20, No 1. – P. 127. - doi: 10.1186/s12974-023-02817-7.

151. Walker, C.K. Melatonin Receptor Agonists for Delirium Prevention / C.K. Walker, M.A. Gales // Ann Pharmacother. – 2017. – Vol. 51, No 1. – P. 72-78. – doi: 10.1177/1060028016665863.

152. Wang, G. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Wang, A. Mivefroshan, S. Yaghoobpoor [et al] // Biomed Res Int. – 2022 – No 2022. – P. 9056363. – doi: 10.1155/2022/9056363.

153. Wang, S. SEffect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis / S. Wang, Y. Hong, S. Li [et al] // J Clin Anesth. – 2021 – No 69. – P. 110157. – doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110157.

154. Wiberg, S. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery / S. Wiberg, F. Holmgaard, H. Zetterberg [et al] // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022. – Vol. 36, No 1. – P. 125-132. – doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.016.

155. Wilson, J.E. Delirium / J.E. Wilson, M.F. Mart, C. Cunningham [et al] // Nat Rev Dis Primers. – 2020. – Vol. 6, No 1. – P. 90. – doi: 10.1038/s41572-020-00223-4.

156. Wood, M.D. The Use of Near-Infrared Spectroscopy and/or Transcranial Doppler as Non-Invasive Markers of Cerebral Perfusion in Adult Sepsis Patients With Delirium: A Systematic Review / M.D. Wood, J.G. Boyd, N. Wood [et al] // J Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 37, No 3. – P. 408-422. – doi: 10.1177/0885066621997090.

157. Woodhouse, R. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care / R. Woodhouse, J.K. Burton, N. Rana [et al] // Cochrane Database Syst Rev. 2019 – Vol. 4, No 4. – P. CD009537. – doi: 10.1002/14651858.CD009537.pub3.

158. Xia, Y. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults / Y. Xia, C. Xia, L. Wu [et al] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, No 3. – P. 1128. – doi: 10.3390/jcm12031128.

159. Xiao, M.Z. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review / M.Z. Xiao, C.X. Liu, L.G. Zhou [et al] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102, No 8. – P. e32991. – doi: 10.1097/MD.0000000000032991.

160. Xu, F. High level of systemic immune inflammation index elevates delirium risk among patients in intensive care unit / F. Xu, S. Zhang, Y. Zhang // Sci Rep. 2024. – Vol. 14, No 1. – P. 30265. – doi: 10.1038/s41598-024-81559-9.

161. Xu, X.Q. Effects of perioperative rosuvastatin on postoperative delirium in elderly patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial / X.Q. Xu, J.Z. Luo, X.Y. Li [et al] // World J Clin Cases. – 2021. – Vol. 9, No 21. – P. 5909-5920. – doi: 10.12998/wjcc.v9.i21.5909.

162. Xu, Y. Prediction model for delirium in patients with cardiovascular surgery: development and validation / Xu Y, Meng Y, Qian X [et al] // J Cardiothorac Surg. – 2022. – Vol. 17, No 1. – P. 247. – doi: 10.1186/s13019-022-02005-3.

163. Yilmaz, N. Activity of mannitol and hypertonic saline therapy on the oxidant and antioxidant system during the acute term after traumatic brain injury in the rats / N. Yilmaz, H. Dulger, N. Kiymaz [et al] // Brain Res. – 2007. – No 1164. – P. 132-5. – doi: 10.1016/j.brainres.2007.06.017.

164. Zeng, Y. Reversible Dementia With Bilateral White Matter Changes Caused by Dural Arteriovenous Fistula: Case Report and Review of the Literature / Y. Zeng, X. Li, W. Chen [et al] // Neurologist. – 2023. – Vol. 28, No 4. – P. 256-261. – doi: 10.1097/NRL.0000000000000473.

165. Zhang, D. Kuiyangling Enema Alleviates Ulcerative Colitis Mice by Reducing Levels of Intestinal NETs and Promoting HuR/VDR Signaling / D. Zhang, Z. Zhu, Z. He [et al] // J Inflamm Res. – 2025. – Vol. 18. – P. 381-403. – doi: 10.2147/JIR.S492818.

166. Zhang, L. The C-reactive protein/albumin ratio predicts postoperative delirium in patients older than 60 years following total knee arthroplasty / L. Zhang, B. Li, Y. Bai [et al] // Front Surg. – 2022. – No 9. – 814345. – doi: 10.3389/fsurg.2022.814345.

167. Zhang, X. Targeting pyroptosis with nanoparticles to alleviate neuroinflammatory for preventing secondary damage following traumatic brain injury / X. Zhang, X. Huang, D. Hang [et al] // Sci Adv. 2024. – Vol. 10, No 2. – P. eadj4260. – doi: 10.1126/sciadv.adj4260.

168. Zhao, Q. Activation of the IL-6/STAT3 pathway contributes to the pathogenesis of membranous nephropathy and is a target for Mahuang Fuzi and Shenzhuo Decoction (MFSD) to repair podocyte damage / Q. Zhao, H. Dai, H. Jiang [et al] // Biomed Pharmacother. – 2024. – No 174. – P. 116583. – doi: 10.1016/j.biopha.2024.116583.

169. Zhou, H.H. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases / H.H. Zhou, Y.L. Tang, T.H. Xu, B. Cheng // Front Immunol. – 2024. – No 15. – P. 1425168. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1425168.

170. Zhu, N. EZH2 promotes angiogenesis in peritoneal dialysis by epigenetically activating SP4 expression in the IL-6/sIL-6R signalling pathway / N. Zhu, H. Guan, X. Wang [et al] // Int J Med Sci. – 2023. – Vol. 20, No 1. – P. 114-124. – doi: 10.7150/ijms.78428.