

Хазиева В. В., Абдырахманова А. К., Ковзель В. А., Ашеева Е. П.,  
Берсенов А. Д., Сиденкова А. П.

DOI 10.25694/URMJ.2019.14.05

## Гиппокампальная дисфункция как предиктор послеоперационного делирия у пациентов старших возрастных групп

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Khazieva V.V., Abdyrakhmanova A.K., Kovzel V.A., Asheeva E.P., Bersenev A.D., Sidenkova A.P.

### Hippocampal dysfunction as a prediction of postoperative delirium in patients of older age groups

#### Резюме

Развитие послеоперационного делирия (ПОД) является актуальной, социально-значимой проблемой, особенно для пациентов старших возрастных групп, во многом это связано с тем, что данные расстройства являются причиной возникновения когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде. В связи с этим актуализируется вопрос изучения факторов риска формирования ПОД, в том числе наличие когнитивных расстройств в дооперационном периоде, и, в частности, изучение легких когнитивных расстройств гиппокампального типа, которые могут быть клинически не значимыми. Выявление предикторов развития ПОД позволит профилировать формирование данной патологии еще до начала хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** ПОД, ПОКД, когнитивные расстройства, гиппокампальная дисфункция.

#### Summary

The development of postoperative delirium (POD) is an urgent, socially significant problem, especially for patients of older age groups; this is largely due to the fact that these disorders cause cognitive dysfunction in the postoperative period. In this regard, the issue of studying the risk factors of POD and POCD developing, including the presence of cognitive disorders in the preoperative period, and, in particular, the study of mild cognitive disorders of the hippocampal type, which may be clinically insignificant, is becoming relevant. Identification of predictors of POD and POCD development will prevent the formation of this pathology even before the start of surgical intervention.

**Key words:** POD, POCD, cognitive impairment, hippocampal dysfunction.

#### Введение

В связи с массовым характером хирургических заболеваний в современном мире постоянно увеличивается число оперативных вмешательств, качество оказания хирургической помощи совершенствуется, широко внедряются в практику лечебно-профилактических учреждений современные медицинские технологии – эндоскопическая и малоинвазивная хирургия, совершенствуются методы реабилитации пациентов в послеоперационном периоде [1]. Общеизвестно, что с увеличением возраста растет перечень показаний к оперативному лечению. Отчетливая тенденция к постарению населения требует увеличения объема гериатрической помощи, в том числе хирургической. Поскольку особенностью хирургического лечения является необходимость проведения оперативных вмешательств, являющихся, несомненно, фактором агрессии, возникает проблема переносимости пациентом пожилого и старческого возраста не только хирургиче-

ских операций, но и вероятное развитие осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [2]. Необходимо учитывать, что число пациентов в возрасте старше 60 лет, перенесших анестезию и хирургическое вмешательство, значительно возросло и, по прогнозам, будет увеличиваться. В Австралии люди старше 60 лет получают почти треть всех анестетиков, хотя они составляют менее 14% населения. К 2050 году они будут составлять 25% населения и получать 50% всех анестетиков [3]. В США более 19 миллионов анестетиков вводятся людям старше 65 лет в год, и ожидается аналогичное увеличение применения [4].

В структуре послеоперационных осложнений большой объем занимают послеоперационный делирий и послеоперационная когнитивная дисфункция. Согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов (ESA) 2017 года ПОД характеризуется как острое расстройство сознания, возникшее в течение 5 суток после

операционного вмешательства, хирургических манипуляций, или с интервалом несколько дней после промежутка ясного сознания. Важно, что ПОД является одной из причин возникновения когнитивных расстройств [5].

Помимо делирия, большое количество исследований было посвящено изучению послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) или ее снижению после полного восстановления сознания и стойкости, значительно превышающей ожидаемые фармакологические и физиологические эффекты анестетиков [6].

Термин ПОКД введен в 2003 году в “Международном исследовании послеоперационной когнитивной дисфункции”. Он характеризует когнитивные расстройства, развивающиеся в раннем (1-я неделя после оперативного вмешательства) и сохраняющиеся в позднем (через 3 месяца) послеоперационном периоде, клинически проявляющиеся в виде нарушений памяти, трудности концентрации внимания и нарушений других высших корковых функций (мышления, речи и др.), которые подтверждаются с помощью нейропсихологических тестов. При появлении и сохранении когнитивной дисфункции в течение 7 дней послеоперационного периода констатируют раннюю ПОКД, при более длительном сроке дисфункции следует диагностировать позднюю ПОКД [7, 8].

Суть любого делирия, в т. ч. ПОД – феноменологически проявленная реакция дезадаптации мозга, возникающая в ответ на действие практически любого экзогенного фактора. К. Bongoeffer выделил 5 типов подобных неспецифических экзогенных реакций: глушение, делирий, аменцию, сумеречное помрачение сознания (эпилептиформное возбуждение) и острый галлюциноз.

Неспецифичность психических реакций на разнообразные экзогенные вредности К. Bongoeffer объяснял ограниченностью реакций мозга и их опосредованностью внутренней средой организма (болезнетворное воздействие через так называемые промежуточные звенья – токсические продукты обмена, возникающие в организме в ответ на внешние вредности). Позднее автор включил сюда также маниформные, депрессивные, кататонформные и параноидные синдромы, и, кроме того, эмоционально-гиперестетический синдром [9].

Дальнейшие исследования показали относительность разграничения эндогенных и экзогенных синдромов, что можно видеть на примере переходных синдромов, выделенных исследователем Wieck в 1956 году [10]. Переходными называют психопатологические синдромы, встречающиеся при затяжных или поздних (Снежневский, 1940 г.) симптоматических, то есть соматогенных и интоксикационных психозах. Чаще всего наблюдаются затяжные депрессивные состояния, депрессивно-бредовые и галлюцинаторно-параноидные состояния, апатический ступор, маниакальные состояния, псевдопаралитический и транзиторный корсаковский синдром. Синдромы «аффективного регистра» рассматриваются как обратимые, синдромы «органические» – прогностически неблагоприятные. Возможность развития эндоформных синдромов (сходных с проявлениями эндогенных заболеваний) при симптоматических психозах подтверждает справедли-

вость вывода о том, что клиническая специфика заболевания состоит не в статике, но прежде всего в закономерной последовательности смены одних психопатологических синдромов другими [11].

Распространенность ПОД и ПОКД среди взрослого контингента стационаров составляет 10–24%, 37–46% среди хирургических больных. В отделении интенсивной терапии ПОД отмечается у 87% пациентов. Послеоперационная частота делирия варьируется в широких пределах, от 9 до 87% случаев в зависимости от возраста пациента и типа операции [12].

Когнитивные расстройства, включающие понятия ПОД и ПОКД, имеют ряд негативных последствий: ухудшают качество жизни, приводят к социальной и бытовой дезадаптации, вызывают поздние и отсроченные когнитивные расстройства, увеличивают продолжительность госпитализации, стоимость лечения пациентов, а также повышают летальность [11, 12].

Несмотря на то, что ПОД часто рассматривается как временное ослабление функции мозга, обычно исчезающее в течение короткого срока до полной ремиссии, существуют убедительные доказательства того, что ПОД связан с более длительной когнитивной и некогнитивной заболеваемостью, а также снижением качества жизни [13].

Некоторые исследователи утверждают, что ПОД связан с ПОКД до 12 месяцев после операции [10]. Также есть связь с развитием деменции до 5 лет после ПОД [14].

После выписки пациенты с ПОД имеют повышенный уровень зависимости в уходе и существенные ограничения в основных видах деятельности повседневной жизни, длящиеся до 12 месяцев [15].

Анализ литературных данных показал, что распространенность послеоперационной когнитивной дисфункции значительно выше у пациентов пожилого возраста. В исследовании 2008 года, проведенного кафедрой анестезиологии Медицинского центра Университета Дьюка, выявлено, что при выписке из больницы ПОКД выявлялась у 117 (36,6%) молодых, 112 (30,4%) пациентов среднего возраста и 138 (41,4%) пожилых пациентов. Через 3 месяца после операции ПОКД присутствовал у 16 (5,7%) молодых, 19 (5,6%) пациентов среднего возраста и 39 (12,7%) пациентов пожилого возраста.

Среди множества факторов риска развития ПОД и ПОКД (социальные факторы, условия пребывания в отделении интенсивной терапии, текущее состояние пациента, прием определенных групп фармакопрепаратов, интраоперационные факторы, возраст, сопутствующие заболевания) большую роль играют предоперационные когнитивные нарушения, будь то умеренная когнитивная дисфункция или деменция, которые коррелирует с более высокой частотой встречаемости послеоперационного делирия [16, 17]. Междисциплинарное исследование 2018 года, проводимое университетом Дьюка, показало, что пациенты с когнитивными нарушениями в анамнезе имели стойкую корреляцию с развитием ПОД, которая развивалась в 33% случаев, что на 21% выше, чем у пациентов без когнитивных нарушений в предоперационном периоде, другие послеоперационные исходы, такие как

продолжительность госпитализаций, частота повторных госпитализаций, и осложнения в двух группах различались не существенно [18].

Оценка когнитивных нарушений требует специального тестирования с использованием проверенных шкал, таких как Монреальская когнитивная оценка (MoCA). Данное тестирование – это быстрая и эффективная оценка всех когнитивных сфер: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. По данной шкале оценки ниже 26 указывают на когнитивные нарушения. Было показано, что MoCA обнаруживает 90% умеренных когнитивных нарушений, а в группе пациентов с легкой болезнью Альцгеймера чувствительность MoCA к обнаружению когнитивных нарушений составила 100%, а специфичность - 87%. Он имеет высокую надежность повторного тестирования (коэффициент корреляции 0,92;  $P < 0,001$ ) и был подтвержден при цереброваскулярных заболеваниях [19].

Описанные выше когнитивные расстройства могут быть связаны с патологией гиппокампа. Так, изменения в виде отложения фибриллярного амилоида при болезни Альцгеймера (БА) локализуются в медиобазальных отделах лобных долей (энторинальной коре), области гиппокампа, амигдаларного ядра и в медиальных отделах височных долей, а в случае «лимбического типа» болезни - только в структурах гиппокампального круга и смежных отделов височных долей головного мозга [20]. Ранняя стадия этого заболевания представлена отдельными проявлениями локусной гиппокампальной недостаточности. К ним относятся проблемы, связанные с памятью, мышлением, вынесением суждений и речью [21, 22]. Другие не связанные с БА состояния, сопровождающиеся нарушениями эпизодической декларативной памяти, также сопряжены с гиппокампальной дисфункцией [23].

Общим механизмом формирования послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) и послеоперационного делирия (ПОД) является развитие нейровоспаления. Хирургическое вмешательство, являясь стрессовым фактором, способствует развитию системной воспалительной реакции, в результате которой происходит выброс в кровь про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов (Интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 $\alpha$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-12, интерфероны 1 типа) [24, 25]. ИЛ-6, ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$ , в частности, способны повреждать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попадать в паренхиму головного мозга (ГМ) и способствовать проникновению в ГМ активированных лейкоцитов [26, 27]. Ответная реакция ГМ проявляется нейровоспалением, характеризующимся активацией микроглии, синтезом микроглией в большом количестве ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , оксида азота (NO), активных форм кислорода, запускающих нейрональный апоптоз и ингибирующих нейрорепаративные процессы, что нарушает когнитивную функцию [28, 29, 30]. Особенно чувствительной к нейровоспалению структурой ГМ является гиппокамп, в котором микроглиальная активация нарушает нейро-

нальные связи в областях, ответственных за поддержание нормального аффективного состояния, за счет угнетения процесса презентации AMPA рецепторов на поверхности нейрональных мембран [31, 32]. Специфичность поражения гиппокампа может быть связана с наибольшей концентрацией в нем рецепторов к ИЛ-1 [33]. Гиппокампальная дисфункция ведет к ряду когнитивных нарушений. В частности, угнетение долговременной потенциации и дендритического синапсообразования в CA1 зоне гипоталамуса влекут за собой нарушения процесса запоминания, при которых в особенности страдает эпизодическая декларативная память, а патологическая клеточная активность в гиппокампе ассоциирована с депрессивно-подобным поведением [34, 35, 36]. Кроме того, с возрастом гиппокамп становится более уязвимым и чувствительным к описанным выше процессам за счет снижения синаптической пластичности, что объясняет больший риск развития ПОКД и ПОД у пожилых пациентов [37].

Таким образом, описанные выше когнитивные нарушения, обусловленные гиппокампальной дисфункцией, могут являться вероятными ранними предикторами развития ПОКД и ПОД.

Следует также отметить, что индуцированный оперативным вмешательством стресс приводит к повышению концентрации в крови глюкокортикоидов [38]. Установлена их способность подавлять захват и окисление глюкозы некоторыми областями головного мозга, такими как гипоталамус и гиппокамп, дефицит энергетического субстрата в которых может нарушить их функцию [39].

Все профилактические мероприятия, направленные на предупреждения развития острых изменений психического состояния в виде нарастающей симптоматики делирия, можно разделить на нефармакологические и фармакологические, включающие своевременное назначение и отмену лекарственных средств [40].

В основу немедикаментозной профилактики делирия основывают на алгоритме ABCDEF [41]:

1. Awakening (пробуждать). Доказано, что ежедневное пробуждение с прерыванием седации, если позволяет состояние пациента, снижают риск послеоперационного нарушения сна в 10 % случаев [42]. В клинической практике это выполняется нечасто [43];
2. Breathing (дыхание). В условиях пребывания в ОРИТ пациенты, долгое время находящиеся на ИВЛ зачастую испытывают изменение психологического статуса в виде галлюцинаций, дезориентаций в пространстве и времени после прерывания искусственно - созданного газообмена, поэтому адекватная адаптация, заключающаяся в временном прерывании аппарата ИВЛ с актами спонтанного дыхания также уменьшают риск ~ 4,8 % возникновения послеоперационного делирия.
3. Coordination\Choise (согласование\выбор). Согласованное чередование пробуждения и дыхания, описанных выше, в совокупности дают суммарно-большой процент снижения рисков послеоперационных психических осложнений
4. Delirium monitoring\ management (мониторинг делирия/ управление). В данном пункте упоминается о

необходимости использование седационных карт и шкал пребывания в палатах ОРИТ для качественной оценки делирия. Они должны быть использованы для дальнейшей коррекции терапии, а также более эффективного управления нежелательных последствий делирия.

5. Early mobility\ Exercise (Ранняя мобильность/упражнения). Ранняя активизация пациента, а также выполнения простых упражнений вроде ранних вставаний, присаживаний на кровать, поддержание минимального уровня физической активности в виде 15 минутной лечебной гимнастики.

6. Family engagement\ empowerment (семейное взаимодействие/ надделение полномочиями). Посещение больного, а также привлечение семейного круга в уходе, работе с пациентом в послеоперационном периоде также способствует ранней активизации и приспособления больного к условиям внешней среды, а следовательно, уменьшения развития осложнений, проявления симптомов делирия [44].

Стоит отметить, что последовательность и своевременность применения каждого из нефармакологических методов послеоперационного делирия играет немалое значение в достижении положительных результатов лечения, уменьшения осложнений и неблагоприятных последствий [45].

Существуют исследования, подтверждающие, что отказ от седации в послеоперационном периоде в целом значительно снижает длительность ИВЛ и уменьшает риск развития делирия, однако соблюдение данной меры профилактики является трудновыполнимым в условиях реальной клинической практики [46].

## Заключение

Представленный литературный обзор показал, что актуальность ПОКД и ПОД как осложнений послеоперационного периода связана с их широкой распространенностью в общемедицинской практике и развитием ряда негативных дезадаптирующих последствий, ухудшающих качество жизни. В количественном отношении ПОД и ПОКД в большей степени развиваются у пациентов пожилого возраста, в то же время примерно одной трети плановых хирургических операций подвергаются паци-

енты в возрасте 65 лет и старше, также прогнозируется увеличение частоты хирургических операций у данной популяции повышенного риска. Таким образом, гериатрические пациенты оказываются в группе высокого риска по развитию ПОД и ПОКД.

Учитывая, что

профилактика развития ПОД, проводимая в периоперационном периоде, в реальной клинической практике является труднореализуемой по ряду причин, актуализируется возможность снижения риска ПОД еще до хирургического вмешательства.

В рамках определения делирия как неспецифической реакции экзогенного типа по К. Bongoeffer многочисленные факторы риска развития ПОД и ПОКД указывают на имеющуюся уязвимость головного мозга по отношению к экзогенным воздействиям (интра- и послеоперационные факторы).

Наличие когнитивной дисфункции является одним из наиболее важных показателей риска развития ПОД, особенно в группе гериатрических пациентов. Исследования показывают, что ранняя стадия болезни Альцгеймера, и другие, не связанные с БА состояния, сопровождающиеся нарушениями эпизодической декларативной памяти, сопряжены с гиппокампальной дисфункцией. Учитывая этот факт и патогенез «травмирующего» влияния оперативного вмешательства на гиппокамп, можно предположить, что наличие легких когнитивных расстройств гиппокампального типа в дооперационном периоде может являться неблагоприятным фактором развития послеоперационных когнитивных нарушений. Исходя из этого для предотвращения развития ПОД и ПОКД необходимы дальнейшие исследования, связанные с возможностью воздействия на выявленные в дооперационном периоде гиппокампальные расстройства. ■

**Хазиева Виктория Владимировна**, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г.Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Хазиева Виктория Владимировна, 620030, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8 км, e-mail: sidenkovs@mail.ru

## Литература:

1. Процаев К. И. Тактика и особенности ведения больных с артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте при хирургических вмешательствах. Автореф. дисс. ...д. мед. наук. С.–П.; 2005.
2. Сафарова Г. Л. Демографические аспекты старения населения России. Отечественные записки 2005; 3: 24-25.
3. Australian hospital statistics 2007–08. Australian Institute of Health and Welfare, Canberra; 2009. Available at: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/ahs-2007-08/contents/table-of-contents>
4. USA hospital statistics 2010. Available at: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2010pro4\\_numberprocedureage.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2010pro4_numberprocedureage.pdf)
5. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R.D., Audisio R., Borzodina A., Cherubini A. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Apr; 34(4):192-214.
6. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S. et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(1):1-10.
7. Rasmussen L.S. et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised

- study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Mar; 47(3):260-6.
8. Sidenkova A., Baranskaya L., Levit A. Hippocampal dysfunction as predictor of postoperative delirium in elderly patients with cardiac surgeries. *Psychiatria Danubina.* 2019. Vol.31. P.699
  9. Туганов А.С., ред. Руководство по психиатрии. т.2. М.: Медицина, 1999.
  10. Maldonado J.R. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin.* 2008 Oct; 24(4):657-722.
  11. Bellelli G., et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jul; 62(7):1335-40.
  12. Katznelson R., et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009 Jan; 110(1):67-73.
  13. Gottesman R.F., et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol.* 2010 Mar; 67(3):338-44.
  14. Lundström M., et al. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Jul; 51(7):1002-6.
  15. Abelha FJ, et al. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care.* 2013 Oct 29; 17(5):257.
  16. Ansaloni L., et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg.* 2010 Feb; 97(2):273-80.
  17. Raats J.W., et al. Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg.* 2016 Nov; 35:1-6.
  18. Zietlow K., et al. Preoperative Cognitive Impairment As a Predictor of Postoperative Outcomes in a Collaborative Care Model. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Mar; 66(3):584-589.
  19. Ciesielska N., et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016 Oct 31; 50(5):1039-1052.
  20. Shijo M., et al. Association of adipocyte enhancer-binding protein 1 with Alzheimer's disease pathology in human hippocampi. *Brain Pathol.* 2018 Jan; 28(1):58-71.
  21. Mendez M.F. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017 May; 35(2):263-281.
  22. Cass S.P. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep.* 2017 Jan/Feb; 16(1):19-22.
  23. Crespo-Eguilaz N, et al. Developmental amnesia and early brain damage: neuropsychology and neuroimaging. *Rev Neurol.* 2018 Mar 1; 66(S01):S83-S89.
  24. Alazawi W., et al. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg.* 2016 Jul; 264(1):73-80.
  25. Sokol C.L., et al. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Jan 29; 7(5).
  26. Yang S., et al. Anesthesia and Surgery Impair Blood-Brain Barrier and Cognitive Function in Mice. *Front Immunol.* 2017 Aug 9; 8:902.
  27. Banks W.A. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain Behav Immun.* 2015 Feb; 44:1-8.
  28. Kim M.E., et al. Pseudane-VII Regulates LPS-Induced Neuroinflammation in Brain Microglia Cells through the Inhibition of iNOS Expression. *Molecules.* 2018 Dec 4; 23 (12).
  29. Jiang Z., et al. Macrophages: a double-edged sword in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Lett.* 2014 Jul; 160(1):17-22.
  30. Hughes C.G., Pandharipande P.P., Thompson J.L., et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Injury as Risk Factors for Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2016; 44(9):e809-e817.
  31. Tan H., Cao J., Zhang J., Zuo Z. Critical role of inflammatory cytokines in impairing biochemical processes for learning and memory after surgery in rats. *J Neuroinflammation.* 2014; 11:93.
  32. Colasanti A., Guo Q., Giannetti P., et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry.* 2016; 80(1):62-72.
  33. Parnet P., Kelley K.W., Bluthé R.M., Dantzer R. Expression and regulation of interleukin-1 receptors in the brain. Role in cytokines-induced sickness behavior. *J Neuroimmunol.* 2002; 125(1-2):5-14.
  34. Lemaire V., Tronel S., Montaron M.F., Fabre A., Dugast E., Abrous D.N. Long-lasting plasticity of hippocampal adult-born neurons. *J Neurosci.* 2012; 32(9):3101-3108.
  35. Knierim J.J. The hippocampus. *Curr Biol.* 2015; 25(23):R1116-R1121.
  36. Frenois F., Moreau M., O'Connor J., et al. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32(5):516-531.
  37. Bartsch T., Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience.* 2015; 309:1-16.
  38. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 237:171-196.
  39. Kuo T., McQueen A., Chen T.C., Wang J.C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872:99-126.
  40. Marcantonio E.R. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med.* 2017; 377(15):1456-1466.
  41. Соколова М.М., Киров М.Ю., Шельгин К.В. Послеоперационный делирий: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(6):184-191.
  42. Kang J., Lee M., Ko H., et al. Effect of nonpharmacological interventions for the prevention of

- delirium in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2018; 48:372–384.*
43. Patel R.P., Gambrell M., Speroff T., et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med. 2009; 37(3):825–832.*
44. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R.D., Audisio R., Borzhdina A., Cherubini A. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol. 2017 Apr; 34(4):192-214.*
45. Zoremba N., Coburn M., Schälte G. Delirium in intensive care patients : A multiprofessional challenge. *Anaesthesist. 2018; 67(11):811–820.*
46. Wang W., Li H.L., Wang D.X., et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med. 2012; 40(3):731–739.*