

Д.Е. Кривошекова – ординатор
А.С. Романова – студент
С.А. Семкин – ординатор
П.Д. Юсупова – ординатор

Information about the authors

A.S. Kaminskaja* - Student
V. M. Goryunova - Student
D. E. Krivoshchekova - Postgraduate student
A.S. Romanova – Student
S.A.Semkin – Postgraduate student
P.D. Yusupova – Postgraduate student

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

Rinaas500@mail.ru

УДК: 616.89-008.45

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕЛИРИЯ

Кордова Солорзано Мартин Андрес, Дик Карина Павловна

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Делирий — это острое нарушение когнитивных функций, которое часто встречается у пациентов в критическом состоянии, особенно после хирургических вмешательств или при наличии сопутствующих заболеваний, таких как инфекции, травмы головы или сердечно-сосудистые катастрофы. В последние годы было предложено несколько гипотез, объясняющих развитие делирия, включая нейровоспалительные процессы и окислительный стресс. Настоящий обзор посвящен рассмотрению роли этих факторов в патогенезе делирия.

Цель исследования - проанализировать современные научные данные о влиянии нейровоспаления и окислительного стресса на развитие делирия. **Материал и методы.** Использовались базы данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary. Поиск осуществлялся по ключевым словам "делирий", "нейровоспаление", "окислительный стресс", "провоспалительные цитокины", "митохондриальная дисфункция". **Результаты.** Делирий является серьезным неврологическим состоянием, в развитии которого важную роль играет нейровоспаление. Системное воспаление, вызванное сепсисом или хирургическими вмешательствами, активирует микроглию и астроциты, приводя к повышенной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.). Дисбаланс процессов слияния и деления митохондрий, сопровождающийся дефицитом энергии и окислительным стрессом, приводит к повреждению нейронов, снижению их пластичности и гибели. Исследования показывают, что пациенты с делирием имеют повышенные уровни маркеров окислительного стресса и воспаления в крови и цереброспинальной жидкости. Провоспалительные процессы и окислительный стресс могут усиливать накопление β -амилоида, характерное для болезни Альцгеймера, усугубляя когнитивные нарушения. **Выводы.** Делирий может быть обусловлен комплексным взаимодействием воспалительных, метаболических и нейродегенеративных факторов, что открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий. **Ключевые слова:** делирий, нейровоспаление, окислительный стресс, провоспалительные цитокины, микроглия, астроциты, митохондриальная дисфункция, активные формы кислорода, нейродегенерация, бета-амилоид.

NEUROINFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF DELIRIUM

Cordova Solorzano Martin Andres, Dik Karina Pavlovna

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Delirium is an acute cognitive impairment that is common in critically ill patients, especially after surgery or in the presence of concomitant diseases such as infections, head injuries, or cardiovascular disasters. In recent years, several hypotheses have been proposed to explain the development of delirium, including neuroinflammatory processes and oxidative stress. This review is devoted to the role of these factors in the pathogenesis of delirium. **The aim of the study** is to analyze current scientific data on the effects of neuroinflammation and oxidative stress on the development of delirium. **Materials and methods.** The databases PubMed, Google Scholar, CyberLeninka and eLibrary were used. The

search was carried out using the keywords "delirium", "neuroinflammation", "oxidative stress", "pro-inflammatory cytokines", "mitochondrial dysfunction". **Results.** Delirium is a serious neurological condition in which neuroinflammation plays an important role. Systemic inflammation caused by sepsis or surgery activates microglia and astrocytes, leading to increased production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , etc.). An imbalance in mitochondrial fusion and division processes, accompanied by energy deficiency and oxidative stress, leads to damage to neurons, reduced plasticity and death. Studies show that patients with delirium have elevated levels of markers of oxidative stress and inflammation in their blood and cerebrospinal fluid. Pro-inflammatory processes and oxidative stress can increase the accumulation of beta-amyloid, characteristic of Alzheimer's disease, exacerbating cognitive impairment. **Conclusions.** Delirium can be caused by a complex interaction of inflammatory, metabolic, and neurodegenerative factors, which opens up prospects for the development of new therapeutic strategies. **Key words:** delirium, neuroinflammation, oxidative stress, proinflammatory cytokines, microglia, astrocytes, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species, neurodegeneration, beta-amyloid.

ВВЕДЕНИЕ

Делирий — это острое нарушение когнитивных функций, которое часто встречается у пациентов в критическом состоянии, особенно после хирургических вмешательств или при наличии сопутствующих заболеваний, таких как инфекции, травмы головы или сердечно-сосудистые катастрофы. Несмотря на значительное внимание, уделяемое этому состоянию в клинической практике, механизмы развития делирия остаются недостаточно изученными. В последние годы было предложено несколько гипотез, объясняющих развитие делирия, включая нейровоспалительные процессы и окислительный стресс. Настоящий обзор посвящен рассмотрению роли этих факторов в патогенезе делирия.

Цель исследования - проанализировать современные научные данные о влиянии нейровоспаления и окислительного стресса на развитие делирия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего обзора использовались базы данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary. Поиск осуществлялся по ключевым словам "делирий", "нейровоспаление", "окислительный стресс", "провоспалительные цитокины", "митохондриальная дисфункция". Использовались источники, содержащие экспериментальные данные или обзоры литературы по данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время существует множество гипотез, согласно которым нейровоспаление способствует патогенезу делирия, а митохондриальная дисфункция нейронов, синаптическая дисфункция и гибель нейронов в результате нейровоспаления являются потенциальными механизмами, лежащими в основе делирия [1]

Влияние системного воспаления на мозг. Системное воспаление, вызванное такими состояниями, как сепсис или травма, может привести к активации иммунной системы мозга, включая микроглию и астроциты [2]. Эти клетки начинают продуцировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 и 10 (IL-8, IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые нарушают нейронную передачу и способствуют развитию делирия [3]. Существуют исследования с учётом потенциальных искажающих факторов, доказывающие, что более высокий уровень маркеров воспаления независимо связан с делирием у пациентов в критическом состоянии [4,5]. При проведении сложных операций, например, кардиохирургических, делирий в отделении интенсивной терапии также связывают с маркерами воспаления, присутствующими во время и после процедуры [6] Более того, повышенный уровень маркеров воспаления и специфического для активации глиальных клеток белка (S-100 β) коррелирует с более продолжительным и тяжёлым делирием в отделении интенсивной терапии [7].

Роль провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в развитии делирия через различные механизмы. Провоспалительные факторы могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток сосудов головного мозга посредством действия через кровоток. [8,9] Это может приводить к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и увеличению его проницаемости, позволяя воспалительным факторам проникать через ГЭБ в центральную нервную систему (ЦНС) или вести к нарушению гомеостаза мозга [10]. Кроме того, эти вещества способны прямо воздействовать на нейроны, вызывая изменения в синаптической пластичности и функции рецепторов [11].

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Митохондрии являются одним из основных источников окислительного стресса, поскольку они используют кислород для выработки

энергии. Динамический баланс между процессами слияния и деления митохондрий имеет решающее значение для регуляции их функций. [12] Дисфункция митохондрий, которая проявляется в результате дефицита энергии и чрезмерной активации окислительного стресса, способствует развитию делирия, в частности, послеоперационного. Окислительный стресс возникает вследствие избыточного образования активных форм кислорода (АФК) в результате митохондриальной дисфункции. Накопление АФК вызывает повреждение клеточных структур, включая ДНК, белки и липиды, что способствует развитию нейродегенеративных процессов [13,14]. Например, в исследовании Yaouan Lue et al. (2020) у мышей, подвергнутых хирургическому вмешательству, которые демонстрировали симптомы, напоминающие делирий, наблюдалась несбалансированная динамика деления/слияния митохондрий с пониженной экспрессией DISC1 и повышенной экспрессией DRP1 и MFN2 в митохондриальной фракции, что приводило к чрезмерному делению митохондрий и нарушению их морфогенеза в гиппокампе и префронтальной коре. Помимо этого, наблюдался также аномально активный окислительный стресс (повышенный уровень активных форм кислорода (АФК), пониженный уровень супероксиддисмутазы (СОД) и дефицит энергии (пониженный уровень АТФ и митохондриального мембранного потенциала (ММП)). [15] Также отмечалось снижение экспрессии белков, связанных с нейронной/синаптической пластичностью, таких как PSD-95 и BDNF. [16] Исследования показывают, что пациенты с делирием имеют повышенный уровень маркеров окислительного стресса в крови и цереброспинальной жидкости [17].

Связь с нейродегенерацией. Накопление и агрегация β -амилоида, характерное для болезни Альцгеймера, также связано с развитием делирия. Провоспалительные цитокины и окислительный стресс могут способствовать образованию амилоидных бляшек, усиливая нейротоксичность и усугубляя когнитивные нарушения. Также существует связь между делирием и случаями деменции у пожилых людей, не страдающих тяжелыми когнитивными нарушениями за период до наступления делирия, что может указывать на наличие причинно-следственной связи между этими двумя состояниями. [18,19,20].

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного анализа подтверждают важную роль нейровоспалительных процессов и окислительного стресса в патогенезе делирия. Эти факторы взаимодействуют друг с другом, создавая порочный круг, который ведет к повреждению нервных клеток и ухудшению когнитивных функций. Важно отметить, что многие из рассмотренных механизмов являются общими для различных неврологических расстройств, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению и профилактике делирия.

Однако существуют некоторые противоречия в литературе относительно точной последовательности событий, ведущих к развитию делирия. Например, неясно, является ли нейровоспаление первичным триггером или следствием других патологических процессов. Более того, необходимы дополнительные исследования для уточнения роли генетических факторов и индивидуальных различий в восприимчивости к делириозным состояниям.

ВЫВОДЫ

1. Нейровоспаление и окислительный стресс играют значительную роль в патогенезе делирия. Эти процессы могут приводить к нейрональному повреждению и нейродегенерации, усиливая риск развития когнитивных нарушений и деменции.

2. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения механизмов, участвующих в этих процессах, и разработки эффективных методов профилактики и лечения делирия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al. Delirium predicts 12-month mortality. Arch Intern Med. 2002;162(4):457–463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863480/>
2. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med. 1990;113(12):941–948. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240918/>
3. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013;369(14):1306–1316.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088092/>
5. MacLulich AMJ, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2009;21(1):30–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219711/>
6. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2009;37(1):188–205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457226/>
7. Morandi A, Davis D, Bellelli G, et al. The diagnosis of delirium superimposed on dementia: an emerging challenge. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2293–2300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650668/>

8. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):612–618. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657522/>
9. O'Keefe ST, Ni Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 1994;73(5):673–687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7826799/>
10. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65(1):34–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580517/>
11. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):210–220. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3065676/>
12. Bertholet AM, Delerue T, Millet AM, Moulis MF, David C, Daloyau M, Arnauné-Pelloquin L, Davezac N, Mills V, Miquel MC, Rojo M, Belenguer P. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity. *Neurobiol Dis.* 2016; 90:3–19. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.10.011>
13. Meyer JN, Leuthner TC, Luz AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017; 391:42–53. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.019> PMID:28789970
14. Anne Stetler R, Leak RK, Gao Y, Chen J. The dynamics of the mitochondrial organelle as a potential therapeutic target. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33:22–32. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.158> PMID:23093069
15. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443–451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664045/>
16. Lu Ya., Chen L., Ye J., Chen Ch., Zhou I., Li K., Zhang C., Peng M. Surgery/anesthesia disrupts the dynamics of mitochondrial division/fusion in the brains of elderly mice with postoperative delirium // *AGING.* – 2020. – Volume 12. – No. 1. <https://doi.org/10.18632/aging.102659>
17. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:112. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00112>
18. Gordon EH, Ward DD, Xiong H, Berkovsky S, Hubbard RE. Delirium and incident dementia in hospital patients in New South Wales, Australia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2024 Mar 27;384:e077634. doi: 10.1136/bmj-2023-077634
19. Maldonado, JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24(4):789–856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18929943/>
20. Davis DH, Muniz Terreira G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain.* 2012;135(Pt 9):2809–2816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22879644/>

Сведения об авторах

М. Кордова * – студент

К.П. Дик – ассистент кафедры

Information about the authors

M. Cordova. * – Student

K.P. Dik – Department assistant

* **Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

martin_1308@icloud.com

УДК 616.895.4

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ЛИЧНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Красулина Валерия Андреевна, Макарова Арина Михайловна, Мальцева Екатерина Павловна, Соловьева Елизавета Константиновна

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии

ФГБОУ ВО «Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. У лиц, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, в том числе хронической болезнью почек, трансформируются направленность поведенческой активности и система жизненных ценностей, а также наблюдаются выраженные нарушения внимания, памяти, снижение скорости реакции. Это способствует формированию «замкнутого круга болезни». **Цель исследования** – выявить особенности личности пациентов с хронической болезнью почек с различной продолжительностью получения гемодиализа и после трансплантации почки. **Материал и методы.** Проведен качественный анализ четырех научных публикаций, посвященных проблеме изменения психологического состояния пациентов с хронической болезнью почек. В качестве методов исследования были использованы теоретические методы: анализ, синтез, индукция, дедукция и сопоставительный анализ. Оценка проводилась на основе данных Шкалы тревоги и депрессии HADS, копинг-теста Lazarus, методики ТОБОЛ, шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Спилбергера, шкалы самооценки депрессии Зунга, «Теста руки», критерия Шеффе и расчета коэффициентов ранговой корреляции Ч. Спирмена, методики STAI. **Результаты.** В ходе работы были выделены 3 группы пациентов, находящиеся на диализе до 3х лет, более 3х лет и перенесшие трансплантацию почки. У пациентов первой депрессия и тревога выявлена у 60% опрошенных. Пациентов второй группы характеризовало обеднение мотивационной сферы и обесценивание жизненных ценностей и смыслов кроме сохранения жизни. Депрессия и тревога отмечались у