

Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор)

М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов, З. А. Титова*

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Для цитирования: М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов, З. А. Титова. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 60–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2202> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Зоя Александровна Титова, zoy.t22@yandex.ru

Резюме

Расстройства высших психических функций могут осложнить течение послеоперационного периода даже после непродолжительных и малоинвазивных, в том числе лапароскопических, хирургических операций. Послеоперационная когнитивная дисфункция значительно ухудшает качество жизни пациентов, нивелируя успешные результаты хирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения. В ряде случаев ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция может явиться одним из главных предикторов стойких когнитивных расстройств.

Цель обзора. Рассмотреть этиологию, патогенез и современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции. Анализировали 96 источников литературы в различных базах данных (PubMed, Medline, РИНЦ и другие), в том числе 67 источников, опубликованных в течение последних 5 лет. В обзоре представили информацию о современных дефинициях и классификации послеоперационной когнитивной дисфункции. Привели данные о распространенности, полиэтиологичности и факторах риска, возможной зависимости развития послеоперационной когнитивной дисфункции от вида анестезии и оперативного вмешательства. Рассмотрели различные варианты патогенеза расстройств высших психических функций и методов медикаментозной коррекции развившихся нарушений.

Заключение. Причинами послеоперационной когнитивной дисфункции являются многочисленные неблагоприятные факторы периоперационного периода, в том числе нейротоксические эффекты препаратов общей анестезии, воспаление в ответ на операционный стресс и хирургическую травму, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, нарушения кислородного гомеостаза, нейротрансмиттерных взаимодействий и др. Дальнейшее изучение различных особенностей этиологии, патогенеза ранней послеоперационной когнитивной дисфункции актуально и необходимо для совершенствования методов профилактики и поиска путей эффективной медикаментозной коррекции развивающихся расстройств.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; высшие психические функции; нейропсихологическое тестирование; когнитивные расстройства

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiology and Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction (Review)

Mikhail I. Neimark, Vadim V. Shmelev,
Abdukhamid A. Rakhmonov, Zoya A. Titova*

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia,
40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

Summary

Impairment of higher mental functions can complicate the course of the postoperative period even after short and minimally invasive, including laparoscopic, surgical procedures. Postoperative cognitive dysfunction significantly challenges patients' quality of life, negating real success of surgical intervention and anesthetic support. In some cases, early postoperative cognitive dysfunction may be one of the main predictors of persistent cognitive impairment.

The purpose of the review. To contemplate etiology, pathogenesis and the current perspective of postoperative cognitive dysfunction.

We analyzed 96 publications in various databases (PubMed, Medline, RSCI and others), including 67 papers published over the past 5 years.

The review provides an overview of current definitions and classification of postoperative cognitive dysfunction, data on the prevalence, polyethiology and risk factors, potential impact of the type of anesthesia and surgical intervention on the development of postoperative cognitive dysfunction. Various pathogenetic mechanisms of higher mental functions impairment alongside with available effective pharmacotherapies to correct them were considered.

Conclusion. Numerous adverse factors of the perioperative period, such as neurotoxic effects of general anesthetics, neuroinflammation in response to operational stress and surgical trauma, impaired autoregulation of the cerebral blood flow, imperfect oxygen homeostasis, interactions of neurotransmitter, etc., can potentially cause postoperative cognitive dysfunction. Further deeper insights into etiology and pathogenesis of early postoperative cognitive dysfunction are relevant and necessary to improve prevention strategies and identify most effective pharmacotherapies to correct such disorders.

Keywords: *postoperative cognitive dysfunction; higher mental functions; neuropsychological testing; cognitive disorders*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Важнейшей задачей современного анестезиологического пособия является обеспечение комфортного состояния пациентов в периоперационном периоде [1, 2]. Эта позиция трактуется очень широко, начиная от устранения эмоциональной лабильности и тревожности в предоперационном периоде, адекватного анестезиологического обеспечения в процессе хирургического вмешательства, эффективного послеоперационного обезбоживания с ранней активизацией пациентов, отсутствия послеоперационной тошноты и рвоты, мышечной дрожи, избыточной седации и заканчивая профилактикой и устранением когнитивных расстройств [3, 4].

Расстройства высшей психической деятельности и развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) значительно ухудшают качество жизни, нивелируя успехи как проведенного оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия. Расстройства высших психических функций (ВПФ) могут осложнить течение послеоперационного периода даже после малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических, хирургических операций. В ряде работ [5, 6] показано, что ранняя ПОКД является одним из главных предикторов стойкой когнитивной дисфункции.

Цель обзора — рассмотреть этиологию, патогенез и современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции.

Определение и классификация

В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших анестезию и хирургическое вмешательство, могут развиваться различные когнитивные нарушения от ПОКД до делирия. Послеоперационный делирий можно определить как «острое конфузионное состояние», которое может проявляться как нарушение сознания, когнитивная дисфункция или изменение в восприятии и поведении. Длительность делирия после операции может варьироваться от нескольких часов до нескольких дней, его следует дифференцировать от деменции и послеоперационных когнитивных нарушений [7].

Согласно определению L. S. Rasmussen (2001), послеоперационная когнитивная дисфункция — это расстройство, которое развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушений памяти, мышления, речи, а также других высших корковых функций и подтверждается данными нейропсихологического тестирования (НПТ) в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или $\pm 1SD$) от дооперационного уровня [8].

В настоящее время, в соответствии с определением Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders), предложенным на 16 Всемирном конгрессе анестезиологов (16th World Congress of Anaesthesiologists, Гонконг, 2016), а впоследствии задекларированным в Женеве (Euroanaesthesia 2017), о ПОКД следует говорить в случаях, если разница в показателях НПТ составляет не менее $\pm 1,96 SD$ от исходных значений по результатам не менее двух тестов из батареи, включающей 5–10 тестов [9].

До недавнего времени ПОКД разделяли по продолжительности клинических проявлений как:

- острую или краткосрочную форму (Acute postoperative cognitive dysfunction или Short-term cognitive disturbance) — длительностью до 1 нед. после операции;
- промежуточную (Intermediate postoperative cognitive dysfunction) — с продолжительностью сохранения когнитивных нарушений до 3 мес. после выписки из стационара;
- долгосрочную (Long-term Cognitive Decline или Prolonged postoperative cognitive dysfunction) — с сохранением когнитивных нарушений в течение 1–2 лет и более.

Нарушение когнитивных функций в послеоперационном периоде может проявляться ухудшением памяти и внимания, речи, пространственно-временной ориентации, счета, способности к абстрактному мышлению и признаками его замедления, развитием или усилением депрессии и может иметь разную степень выраженности [10, 11].

Легкие когнитивные нарушения означают незначительные изменения в повседневной

деятельности, связанные преимущественно с нарушением запоминания нового материала. Эти «субъективные» когнитивные расстройства существенно не влияют на повседневную жизнь человека, могут не выявляться при проведении тестов, так как анализируемые показатели находятся в пределах среднестатистической возрастной нормы или незначительно отклоняются от нее. Легкие когнитивные расстройства заметны лишь самому пациенту, когда он отмечает ухудшение по сравнению со своей индивидуальной нормой памяти или реакции [12–14].

Постепенно с возрастом ослабевает работа памяти и мышления, становится сложнее концентрировать внимание, подбирать нужные слова. Эти изменения связаны с естественным старением организма и развитием умеренных когнитивных расстройств. В некоторых случаях они выходят за пределы возрастной нормы, хотя и не достигают тяжелой стадии — деменции. Самостоятельное обращение к врачу — один из субъективных критериев разграничения умеренных когнитивных расстройств и легких форм деменции. В случае развития деменции пациента к врачу, как правило, приводят родственники. Умеренные когнитивные нарушения значительно затрудняют повседневную деятельность, память сохранена лишь на хорошо заученную или личную информацию. Термин «умеренные когнитивные расстройства» был включен в МКБ-10 как самостоятельная позиция. По рекомендациям МКБ-10, такой диагноз соответствует следующим проявлениям:

- снижение памяти, внимания или способности к обучению;
- жалобы пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы;
- нарушения памяти и других высших мозговых функций не сопровождаются деменцией и не связаны с делирием;
- указанные расстройства имеют органическую природу.

Умеренная когнитивная дисфункция встречается у 11–17% пожилых людей и, по мнению неврологов, занимает промежуточное положение между нормальным старением и выраженной деменцией. У многих больных с умеренными когнитивными расстройствами ведущим признаком является ослабление памяти (у 85% пациентов), но также выявляется нарушение нескольких когнитивных функций (мышление, внимание, речь).

Умеренные когнитивные расстройства называют не болезнью, а синдромом. Их проявления могут вызываться разными причинами или комбинацией причин (возрастные изменения, гибель нейронов, сосудистые проблемы, нарушения обмена веществ). Поэтому при по-

явлении синдрома умеренных когнитивных расстройств проводится тщательное клиническое и функциональное обследование с целью выявления возможной причины нарушений.

Примерно у половины пациентов с жалобами на снижение памяти наличие когнитивных нарушений не подтверждается. Самой частой причиной субъективных жалоб без объективного подтверждения являются эмоциональные расстройства в виде повышенной тревожности или снижения настроения, включая депрессию [15, 16].

При тяжелых когнитивных нарушениях появляется неспособность запоминать новую информацию, а также воспроизводить уже имеющуюся. ПОКД у некоторых пациентов может носить обратимый характер, многие авторы рассматривают связь между тяжелой ПОКД и развитием деменции [17].

Деменция означает наиболее тяжелые когнитивные нарушения, которые приводят к возникновению дезадаптации в повседневной жизни, не сопровождается нарушением сознания, имеет прогредиентное течение. Деменция чаще возникает у пожилых людей: среди лиц старше 65 лет от нее страдают не менее 5% людей. Деменция проявляется одновременно в нескольких когнитивных сферах — мышление, память, внимание, речь. Даже на начальных этапах деменции нарушения настолько значительны, что негативно отражаются и в быту, и на профессиональной деятельности.

В соответствии с современной номенклатурой, о развитии ранней ПОКД можно судить с 7 сут послеоперационного периода. Когнитивные нарушения, сохранившиеся до 3 мес. после операции (ранее определявшиеся как «промежуточная форма ПОКД»), расцениваются как отсроченное нейрокогнитивное восстановление (Delayed neurocognitive recovery) [18].

Эпидемиология

Первые исследования эпидемиологии ПОКД были проведены еще в 1955 г., когда P. Bedford в журнале *Lancet* опубликовал данные ретроспективного анализа течения послеоперационного периода у 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. Примерно у 10% пациентов были отмечены когнитивные нарушения различной степени выраженности [19].

Аналогичные данные были получены в результате рандомизированного исследования International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction — ISPOCD 1 (1998), показавшего сохранение когнитивного дефицита у 9,9% больных в течение 3 мес после операции. У пациентов старшей возрастной группы (более 75 лет) стойкая ПОКД была выявлена в 14% случаев [20].

По итогам международного мультицентрового исследования ISPOCD 2 (2000) частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у пациентов среднего возраста (40–60 лет) составила 19,2% случаев, у пожилых пациентов 21,4%; стойкой ПОКД — 6,2% [21].

В исследовании Т. Monk с соавт. [22] проанализированы 1064 пациента разных возрастов, которым были проведены операции некардиохирургического профиля. НПТ проводилось до операции, при выписке из стационара (4–10 сут) и через 3 мес. после операции по методологии исследования ISPOCD. У молодых пациентов (18–39 лет) ПОКД наблюдалась в 36,6% при выписке из стационара и в 5,7% через 3 мес. после операции, у больных среднего возраста (40–59 лет) краткосрочная ПОКД была верифицирована в 30,4% случаев, промежуточная форма — в 5,6%, а у пожилых (60 лет и старше) — в 41,4 и 12,7% соответственно. Авторы обратили особое внимание на достоверную взаимосвязь наличия ПОКД в анамнезе и выживаемости пациентов: если результаты НПТ указывали на наличие ПОКД как при выписке из стационара, так и через 3 мес. после операции, летальность в течение первого года после операции была гораздо выше, чем при отсутствии ПОКД на всех этапах исследования (10,6% против 2,1%, $p = 0,02$) (уровень убедительности рекомендаций — Па, уровень достоверности доказательств — В). Риск сохранения ПОКД в позднем послеоперационном периоде был выше у пациентов в возрасте старше 60 лет, с низким уровнем образования и инсультом в анамнезе [23].

В недавно проведенном систематическом обзоре анализировано 7 статей, содержащих данные нейропсихологического обследования 2796 пациентов. Тесты были проведены на 7-е сут после операции, через 3 мес. и в долгосрочной перспективе (12–60 мес.). Ранняя ПОКД развивалась у разных категорий больных с частотой от 17 до 56% и тенденцией в последующем к разрешению (3–34,2%). Факторами риска ПОКД являлись пожилой возраст, инсулинорезистентность, низкий образовательный уровень. Характер хирургического вмешательства и метод анестезии не влияли на возникновение когнитивных расстройств [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании у 60 пожилых пациентов старше 60 лет, оперированных по поводу замены коленного сустава под общей анестезией, частота развития ранней ПОКД составила 20% [25].

Этиология

В настоящее время общепризнанной считается точка зрения о полиэтиологичности

ПОКД и в качестве причин развития нарушений ВПФ рассматриваются не только факторы, связанные с проведением общей анестезии, но и обусловленные характером оперативного вмешательства, особенностями психосоматического статуса пациентов [26, 27]. В обзоре N. Patel и соавт. [28] на основании 130 рандомизированных клинических исследований выявлены ведущие причины развития ПОКД: анестезия (15 исследований), колебания артериального давления (5), нарушения ауторегуляции церебрального кровообращения (4), системные воспалительные реакции (26), гипотермия с последующим согреванием (19 и 6 соответственно). К другим предикторам ПОКД ряд авторов относят детский [29] и пожилой возраст (дети до 3 лет и пациенты старше 60 лет), мужской пол, низкий образовательный уровень, исходный когнитивный дефицит, тревожно-депрессивные расстройства в анамнезе, неврологические заболевания, прежде всего сосудистого генеза [30].

С позиций доказательной медицины (уровень убедительности рекомендаций — II, уровень достоверности доказательств — А, В) в качестве предикторов расстройств ВПФ в послеоперационном периоде также рассматриваются: третий триместр беременности, алкоголизм, генетическая предрасположенность (по наличию аллели эпсилон-4 Аполипопротеина Е) [31]. На частоту и тяжесть ПОКД влияют длительность и кратность выполнения общей анестезии, особенно при ее продолжительности свыше 3,5–4 часов [32–34]. Проведенный S. E. Mason и соавт. метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования убедительно ($OR = 1,34$; 95% ДИ: 0,93–1,95) показал зависимость ПОКД от вида анестезии. Общая анестезия, по сравнению с регионарной (либо сочетанной), существенно повышает риск когнитивных нарушений [35, 36]. Значительно возрастает риск развития когнитивных нарушений при реконструктивной сосудистой хирургии сонных артерий, кардиохирургии [37], особенно с использованием искусственного кровообращения. В исследованиях Т. В. Клыпа [38, 39] показано развитие нейрокогнитивных нарушений различной степени тяжести у 30–70% больных после кардиохирургических вмешательств.

Патогенез

До конца прошлого века в качестве основного звена патогенеза мозгового повреждения рассматривалась нейротоксичность используемых анестетиков. В то же время установлено, что ПОКД возникает гораздо чаще у пожилых (старше 60 лет), чем у молодых пациентов и у детей до 3 лет. Однако достаточно большое число исследований показало, что нейроток-

сическое действие препаратов для общей анестезии максимально выражено именно у детей, особенно младшей возрастной группы. Негативное влияние общей анестезии на структуры головного мозга у детей школьного возраста вызывает нарушение нейропсихологического развития как в послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки [40]. Объединенное соотношение рисков у детей, перенесших первую анестезию до четырехлетнего возраста, составляет: $HR = 1,25$; 95% ДИ: 1,13–1,38; $p < 0,001$ [41]. В 2016 г. FDA заявило о потенциальном риске ПОКД при операции длительностью более 3 ч или проведении нескольких анестезий у детей до трехлетнего возраста и у женщин в третьем триместре беременности [42]. Исследованиями последних лет показано отсутствие существенного снижения частоты развития ПОКД при применении современных препаратов для анестезии (севофлуран, десфлуран и т. д.), у которых, по мнению большинства авторов [43–45], церебро- и нейропротективные свойства преобладают над возможными нейротоксическими эффектами, по сравнению с предыдущим поколением анестетиков, а также при выполнении нейроаксиальных методик.

В настоящее время механизм послеоперационных нарушений ВПФ расценивается как мультифакторный процесс [46], развивающийся под действием многочисленных неблагоприятных факторов всего периоперационного периода [47]. В основе патогенеза ПОКД лежит комплекс патофизиологических изменений в центральной нервной системе (ЦНС). К структурам ЦНС, где развивается вызванное общими анестетиками нейроповреждение, относятся: медиальное септальное ядро, ретикулярная формация, ядра таламуса, гиппокамп, неокортекс (лобная, теменная, височная и затылочная доли), гипоталамус [48].

Общая анестезия сопровождается повышением проницаемости мембран митохондрий, приводя к их дисфункции, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы [49]. Ингаляционные анестетики севофлуран и изофлуран могут вызывать апоптоз нейронов за счет активации каспаз и агрегационной токсичности β -амилоидных пептидов [50]. Общая анестезия более 1 часа вызывает гиперфосфорилирование одного из основных белков внутренней мембраны нейронов — тау-протеина, что становится непосредственной причиной гибели клеток головного мозга [51]. Это свойство приписывается пропофолу и дексметомедину, которые приводят к усилению фосфорилирования тау-протеина *in vitro* в гиппокампе мышей [52]. В связи с вышеизложенным, становится понятным, что при выборе

метода анестезии надо стремиться минимизировать его нейротоксичность. Для этого необходимо провести сравнительную оценку различных анестезиологических технологий.

Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1854 пожилых некардиальных пациентов показал, что частота ранней ПОКД после анестезии пропофолом была заметно ниже, чем после ингаляционной анестезии ($RR = 0,37$; 95% ДИ: 0,15–0,88; $p = 0,025$), а результаты НПТ после анестезии пропофолом были значительно выше, чем после ингаляционной анестезии ($SMD: 0,59$; 95% ДИ: 0,07–1,11, $p = 0,026$) [53]. В то же время при метаанализе 28 РКИ с 4507 рандомизированными участниками старше 60 лет, перенесшими аналогичные с предыдущим исследованием оперативные вмешательства, не были получены достоверные доказательства о способности тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола снизить ПОКД ($SMD: -0,52$; 95% ДИ: 0,31–0,87) по сравнению с ингаляционной анестезией [54, 55].

В проспективном отечественном рандомизированном исследовании ($n=40$) при каротидной эндартерэктомии зарегистрировано снижение когнитивной функции по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA) ≥ 2 баллов у 55% (1-й день) и 35% (5-й день) пациентов группы тотальной внутривенной анестезии пропофолом, что оказалось существенно выше, чем в группе ингаляционной анестезии севофлураном, где частота зарегистрированной ПОКД была значительно меньше (35% на 1-й день и 5% — 5-й день) [56].

Метаанализ применения кетамина в качестве компонента общей анестезии в 3 РКИ показал более низкий риск развития ПОКД ($OR = 0,34$; 95% ДИ: 0,15–0,73) по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола [57]. Метаанализ 26 РКИ показал, что периоперационное применение дексметомидина значительно снизило частоту ПОКД ($OR = 0,59$; 95% ДИ: 0,45–2,95) и улучшило оценку нейропсихологического тестирования (MMSE) ($SMD = 1,74$; 95% ДИ: 0,43–3,05) по сравнению с группами без его применения [58].

В ряде исследований была проанализирована взаимосвязь частоты развития ПОКД с глубиной анестезии [59]. Так при метаанализе десяти РКИ с участием 3142 пациентов показано, что частота ПОКД в группе поверхностной анестезии была значительно ниже, чем в группе глубокой анестезии в 1-й день ($RR = 0,14$; 95% ДИ: 0,04–0,45; $p > 0,10$) и через 3 мес после операции ($RR = 0,72$; 95% ДИ: 0,54–0,96; $p > 0,10$) [60]. Противоположные результаты получены в другом РКИ. У 66 пожилых пациентов, перенесших замену коленного сустава под общей анестезией,

частота развития ранней ПОКД на 7-е сутки послеоперационного периода составила 20% при уровне биспектрального индекса (BIS) 40–50, тогда как в сравниваемой группе при BIS 55–65 — всего лишь 3,3% [61]. В то же время метаанализ 4-х исследований не показал значимой корреляции частоты развития ПОКД между группами с низким и высоким уровнем BIS ($R = 0,84$; 95% ДИ: 0,21–3,45; $p > 0,05$) [62].

В некоторых исследованиях была проанализирована связь ПОКД с качеством достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты. В связи с ее несостоятельностью возникает перевозбуждение и истощение энергетического баланса нейронов коры большого мозга и подкорковых образований, обеспечивающих достаточный уровень сознания [63, 64].

В развитии послеоперационных когнитивных расстройств значительную роль могут играть инциденты непреднамеренного интраоперационного пробуждения, существенно ухудшающие качество жизни больных в отдаленные сроки после операции. Исследуются возможные резидуальные эффекты компонентов общей анестезии, прежде всего анестетиков и продуктов их биотрансформации на ЦНС [65].

Безусловный интерес представляют исследования, посвященные изучению влияния проводниковых методов анестезии на состояние ВПФ. В первую очередь, это касается современных нейроаксиальных методик, поскольку при любом варианте их применения (моноанестезия, компонент антиноцицептивной защиты при сочетанной анестезии, послеоперационная продленная эпидуральная аналгезия) существенно снижаются дозы препаратов общего действия. Так, в семи РКИ с участием 1031 пациента показано, что частота ПОКД была значительно ниже у пациентов, которым проводилась регионарная анестезия, чем у пациентов, которым проводилась общая анестезия через один и три дня после операции ($p < 0,05$). Однако значимой разницы между двумя видами анестезии не обнаружено через 7 дней и 3 мес после операции ($p > 0,05$) [66–68].

В мультицентровом рандомизированном исследовании у пациентов старше 60 лет при крупных некардиологических операциях установлено достоверное уменьшение ПОКД при применении нейроаксиальной анестезии в течение первой недели после операции по сравнению с общей. Достоинства эпидуральной и спинальной аналгезии: адекватная антиноцицептивная защита, снижение дозы общих анестетиков, предупреждение послеоперационных осложнений (сердечно-сосудистых, легочных, почечных, тромбоэмболических, инфекционных), они не только улучшают результаты хи-

рургического лечения, но и вносят свой вклад в предотвращение ПОКД и улучшение качества жизни пациентов [69].

В последнее время все большее значение придают процессам нейровоспаления в генезе психоповреждающих эффектов хирургического вмешательства. Его причиной является системный воспалительный ответ на операционный стресс, неадекватное послеоперационное обезболивание, инвазивные процедуры и медикаментозная терапия. Воспалительный ответ сопровождается выбросом в системный кровоток мощных провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Они нарушают целостность гематоэнцефалического барьера, способствуют миграции макрофагов и активированных лейкоцитов в ткань головного мозга, что сопровождается активацией микроглии и астроцитов, в результате инициируется воспаление с нарушением функционирования нейронов и формированием когнитивных расстройств [70–73]. Данную теорию подтверждает метаанализ 13 исследований, который показал корреляционную зависимость между ПОКД и IL-6 и протеином S-100 — маркером мозгового повреждения [74, 75]. В другом метаанализе 15 РКИ с участием 1854 пожилых некардиальных пациентов было показано, что уровни IL-6 (SMD: $-2,027$; 95% ДИ: $-3,748$ – $-0,307$; $p = 0,021$) и TNF- α (SMD: $-0,68$; 95% ДИ: $-0,93$ – $-0,43$; $p < 0,001$) были значительно ниже после анестезии пропофолом, чем после ингаляционной анестезии [76].

Снижению уровня основных провоспалительных цитокинов способствовало применение дексметомидина. Метаанализ, проведенный в 26 РКИ, показал, что периоперационное использование дексметомидина значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD = $-1,31$; 95% ДИ $-1,87$ – $-0,75$; $p < 0,001$) и TNF- α (SMD = $-2,14$; 95% ДИ $-3,14$ – $-1,14$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой без его применения [77].

В отношении эффективности клинического применения препаратов с селективным влиянием на различные структуры головного мозга, которые относятся к тем или иным нейропротекторам, убедительных доказательных исследований в базах данных (PubMed, Medline) мы не нашли. Результаты некоторых исследований представляют определенный практический интерес и перспективны для применения и коррекции расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операциями.

Прежде всего, это относится к холинергическим предшественникам (цитиколин, глутатиллин). Холинергическая система тесно взаимодействует с дофаминергической и ГАМК-ер-

гической системами в ЦНС, обеспечивает и поддерживает оптимальный уровень когнитивных функций, а нарушения ее функционального состояния играют роль в генезе развития ПОКД [78].

Цитиколин — один из немногих нейропротекторов с доказанной клинической эффективностью, который входил в Европейские клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности церебральной нейропротекции цитиколином при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания. Нейропсихологическое обследование, проведенное на 1 сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% больных ($p < 0,05$). На 3-и сут после операции у большинства больных основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) [79].

Имеется определенный клинический опыт применения нейротропного антиоксиданта с метаболической активностью цитофлавина. Частота развития ПОКД в РКИ у 60 оперированных детей школьного возраста в группе цитофлавина составила в 1-е сут послеоперационного периода 6,67%, а на 7-е сут — 3,33%. В группе без применения цитофлавина ПОКД развилась соответственно в 13,79 и 27,59% случаев. Применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила позволило снизить частоту ПОКД у детей школьного возраста в 8 раз ($p < 0,01$) [40, 41].

Что касается возможного применения нейропротектора с выраженной нейропластичностью целлекса для коррекции ранней ПОКД, то пока имеются результаты его успешного применения у больных с различной неврологической патологией [80, 81].

Интересным и перспективным представляется формирование возможного дисбаланса нейромедиаторных (адренергических, холинергических, NMDA и ГАМК-ергических) взаимодействий в ЦНС, накопление медиаторов возбуждения — дофамина [82]. Дисрегуляция нейротрансмиттерных взаимодействий между дофамином и ацетилхолином может вызвать диссоциацию процессов возбуждения-торможения в ЦНС. Изменение синтеза основных нейротрансмиттеров может быть результатом нарушения поступления аминокислот-предшественников нейромедиаторов в головной мозг. Это может происходить при изменении соотношения ароматических и неароматических аминокислот в крови, обуславливая эксайтотоксичность моноаминергической регуляции [83].

Развивающиеся нейромедиаторные нарушения могут потенцировать фармакологическую нейротоксичность общих анестетиков. В ряде случаев это может привести к развитию дефицита холинергической активности с развитием центрального антихолинергического синдрома — специфического осложнения общей анестезии, проявляющегося нарушениями пробуждения в форме его замедления, резкого психомоторного возбуждения или выраженной мышечной дрожи, в патогенезе которого лежит острый дефицит центральной холинергической активности. Антихолинергические препараты, используемые в анестезиологии и интенсивной терапии, в большинстве своем проявляют избирательный антагонизм в отношении мускариновых рецепторов (атропин, скополамин), однако некоторые имеют смешанный механизм действия (антигистаминные препараты, антипсихотики, трициклические антидепрессанты), в то время как другие снижают секрецию ацетилхолина (опиаты, бензодиазепины, клонидин) [84, 85].

Сравнительно недавно было установлено, что хирургическая травма способна провоцировать нарушение гомеостаза железа с аккумуляцией его в головном мозге, преимущественно в гиппокампе. Подобные процессы приводят к ухудшению когнитивных показателей, поскольку избыточное количество железа вызывает окислительный стресс и нарушение функции митохондрий. В дальнейшем нарушается метаболизм глюкозы и снижается выработка АТФ за счет дисрегуляции экспрессии ключевых ферментных генов и синтеза белков, что может инициировать апоптоз нейронов [86].

ПОКД может развиваться в результате повреждающего действия как общей (гипоксемия, гиподиркуляция), так и локальной (падение мозгового кровотока, его перераспределение) гипоксии. Для оптимального транспорта и потребления O_2 нервными клетками необходимо поддержание оптимальной мозговой перфузии [87, 88]. Ведущая роль в ее поддержании принадлежит церебральному перфузионному давлению, величина последнего прямо пропорционально зависит от среднего артериального давления и обратно пропорционально от внутричерепного давления. Величина последнего чаще имеет тенденцию к повышению при тяжелых нейрохирургических ситуациях и значительно реже оказывает значимое влияние на мозговой кровоток в рутинной хирургической практике.

Изучению влияния системного артериального давления на церебральную перфузию и, соответственно, на формирование ПОКД в по-

следнее время посвящен ряд исследований. Метаанализ 24 РКИ с участием 4317 пациентов (средний возраст 63 года) показал, что артериальная гипертензия не была достоверно связана с риском ПОКД ($OR = 1,01$; 95% ДИ: 0,93–1,09; $p = 0,82$), хотя в 8 исследованиях с участием более 75% мужчин обнаружена ассоциация гипертензии с повышением риска ПОКД на 27% ($OR = 1,27$; 95% ДИ: 1,07–1,49; $p = 0,005$) [89]. В другом РКИ приняли участие 360 пациентов группы низкого целевого артериального давления (АД) и 341 участник группы высокого целевого артериального давления. Результаты показали отсутствие существенной разницы между группами в частоте развития ПОКД ($RR = 1,26$; 95% ДИ: 0,76–2,08; $p = 0,37$) [90]. У 731 пациента в трех РКИ сравнивали поддержание низкого систолического АД (САД) (< 80 мм рт. ст.) и высокого САД (> 80 мм рт. ст.) во время искусственного кровообращения при аортокоронарном шунтировании. ПОКД развилась в 6,4% всех случаев. Поддержание низкого уровня САД не уменьшало частоту возникновения ПОКД (95% ДИ: 0,277–3,688; $Z = 0,018$; $p = 0,986$). Более короткое время искусственного кровообращения снижало частоту возникновения ПОКД независимо от целевого значения САД (95% ДИ –0,949–0,089; $p = 0,017$) [91, 92].

Сопряженный с поддержанием оптимальной мозговой перфузии мониторинг церебральной сатурации также может способствовать снижению числа случаев развития когнитивных расстройств. В рандомизированном исследовании у 192 пожилых пациентов в основной группе и 138 — в контрольной группе после абдоминальных операций показал, что мониторинг церебральной сатурации способствовал достоверному ($p = 0,020$) снижению частоты развития ранней ПОКД [93, 94].

Ожирение и сопутствующая ему коморбидная патология становится все более актуальной проблемой для современного цивилизованного общества. Нередко таким пациентам предстоит оперативное вмешательство в условиях общей анестезии с предположительно высоким риском развития расстройств ВПФ. Проведенные исследования не смогли убедительно подтвердить это предположение. Метаанализ 1432 у пациентов

старше 60 лет с индексом массы тела > 30 кг/м² по сравнению с ≤ 30 кг/м² выявил несущественно более высокий риск ПОКД ($OR = 1,27$; 95% ДИ: 0,95–1,70; $p = 0,10$) [95]. В 17 исследованиях у 2725 пациентов (средний возраст 67 лет) не было обнаружено связи гиперхолестеринемии с риском развития ПОКД ($OR = 0,93$; 95% ДИ: 0,80–1,08; $p = 0,34$). Применение статинов до операции было связано со снижением риска ПОКД в восьми исследованиях ($RR = 0,81$; 95% ДИ: 0,67–0,98; $p = 0,03$), но данные о продолжительности лечения отсутствовали [96].

Заключение

Послеоперационная когнитивная дисфункция является в настоящее время актуальной клинической и социальной проблемой. Сложность профилактики и лечения ПОКД заключается в том, что в основе ее генеза находятся многочисленные неблагоприятные факторы периоперационного периода. В формировании расстройств ВПФ, безусловно, играют роль нейротоксические эффекты общих анестетиков, системный воспалительный ответ с последующим воспалением в ответ на операционный стресс и хирургическую травму, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, обусловленные эпизодами интраоперационной артериальной гипотензии, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за реперфузионных повреждений после радикальных кардиохирургических и сосудистых вмешательств, расстройства метаболизма металлов в головном мозге, нарушения кислородного гомеостаза, дисбаланс медиаторных систем ЦНС с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий.

Решение этой проблемы, от которой зависит качество жизни хирургического больного, видится в дальнейшем совершенствовании анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, внедрении в анестезиологическую практику современных методов мониторинга и тщательном изучении патогенеза ПОКД, что позволит определить круг действенных препаратов, обеспечивающих адекватную коррекцию послеоперационных расстройств высших психических функций.

Литература

1. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пшениснов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 5–11. [Alexandrovich Y.S., Akimenko T.I., Pshenishnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction — is it a problem for the anesthesiologist-intensivist? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (4): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
2. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4 (83): 9–15. [Novitskaya-

Usenko L.V. Postoperative cognitive dysfunction in an anesthesiologist's practice. *Emergency medicine /Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 4 (83): 9–15. (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418.

3. Агеева Ю.Г., Козьянина К.В. Когнитивные дисфункции у пациентов в послеоперационном периоде. *Молодой ученый*. 2020; 43 (333): 287–291. [Ageeva Yu.G., Kozyanina K.V. Cognitive dysfunctions in patients in the postoperative period. *Young scientist/ Molodoy Ucheniy*. 2020; 43 (333): 287–291. (in Russ.)].
4. Криштафор А.А. Базовые принципы профилактики когнитивных расстройств и восстановление когнитивных функций при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 5 (92): 150–155. [Krishtafor

- A.A. Basic principles for prevention of cognitive disorders and restoration of cognitive functions at critical states. *Emergency medicine / Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2018; 5 (92): 150–155. (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143251.
5. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (suppl_1): i115–i125. DOI: 10.1093/bja/aex354. PMID: 29161395.
 6. Sprung J., Roberts R.O., Weingarten T.N., Cavalcante A.N., Knopman D.S., Petersen R.C., Hanson A.C., Schroeder D.R., Warner D.O. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (2): 316–323. DOI: 10.1093/bja/aex130. PMID: 28854531.
 7. Киреев С.С., Бадакба Т.Л., Чуканова О.А. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2019; 2: 44–60. [Kireev S.S., Badakba T.L., Chukanova O.A. Delirium in the postoperative period (literature review). *Journal of New Medical Technologies/Vestnik Novykh Meditsinskih Tehnologiy*. Electronic edition. 2019; 2: 44–60. (in Russ.).]
 8. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand*. 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190.
 9. Cole D. J., Kharasch E. D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018; 129 (5): 861–863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085. PMID: 30325803.
 10. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 4: 70. [Zhenilo V.M., Akimenko T.I., Zdiruk S.V., Sorochinsky M.A. The problem of postoperative cognitive dysfunction syndrome in anesthesiological and surgical services. *Current Problems of Science and Education/Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 4: 70. (in Russ.).]. eLIBRARY ID: 32663092.
 11. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 3: 25–33. [Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinsky K.M. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019; 3: 25–33. (in Russ.).]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
 12. Локишина А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 199–204. [Lokshina A.B. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine/Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny*. 2020; 3: 199–204. (in Russ.).] DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204.
 13. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локишина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (6): 309–315. [Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitaran E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. The influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurological Journal/ Nevrologicheskii Zhurnal*. 2018; 23 (6): 309–315. (in Russ.).]. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315.
 14. Яхно Н.Н., Фёдорова Т.С., Дамулин И.В., Щербук А.Н., Виноградов О.А., Лаврентьев А.В. Влияние каротидной энтеректомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (3): 31–37. [Yakhno N.N., Fedorova T.S., Damulin I.V., Shcherbiuk A.N., Vinogradov O.A., Lavrentiev A.V. The effect of carotid endarterectomy on cognitive disturbances in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111 (3): 31–37. (in Russ.).].
 15. Мурашко Н.К., Паенок А.В., Шкляева О.П., Липко В.И., Залесная Ю.Д., Кусткова А.С., Ингула Н.И., Кравчук Н.А., Яворский В.В., Дзюба Е.Ю., Попов А.В., Галуша А.И., Пацало Л.Н. Алгоритм диагностики и лечения когнитивных нарушений: Метод. реком. Киев; 2013: 16. [Murashko N.K., Paenok A.V., Shklyayeva O.P., Lipko V.Y., Zalesnaya Yu.D., Kustkova A.S., Ingula N.I., Kravchuk N.A., Yavorsky V.V., Dzyuba E.Yu., Popov A.V., Galusha A.I., Patsalo L.N. Algorithm of diagnostics and treatment of cognitive disorders: Practical guidelines. Kiev; 2013: 16. (in Russ.).].
 16. Шнайдер Н.А., Шнрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Красноярск: КГМА; 2005: 96. [Schneider N.A., Shprach V.V., Salmina A.B. Postoperative cognitive dysfunction (diagnosis, prevention, treatment). Krasnoyarsk: KSMa; 2005: 96. (in Russ.).].
 17. Fodale V., Santamaria L.B., Schifilliti D., Mandal P.K. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010; 65 (4): 388–395. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06244.x PMID: 20136805.
 18. Овезов, А. М. Пантелеева М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция В кн.: *Заболотских И.Б., Проценко Д.Н.* (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство: М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021 (1): 615–626. [Ovezov, A.M. Panteleeva M.V. Postoperative cognitive dysfunction In the book: *Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N.* (ed.). Intensive care. National Guidelines: Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (1): 615–626. (in Russ.).]. ISBN 978-5-9704-6259-1.
 19. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269 (6884): 259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736 (55)92689-1. PMID: 13243706.
 20. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauven P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fradakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E., Gravenstein J.S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction *Lancet*. 1998; 351 (9106): 857–861. DOI: 10.1016/s0140-6736 (97)07382-0. PMID: 9525362.
 21. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T. ISPOCD group, The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45 (3): 275–289. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x. PMID: 11207462.
 22. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18–30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e. PMID: 18156878.
 23. Nathan N. Beyond emergence: understanding postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Anesth Analg*. 2018; 127 (2): 323. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003598. PMID: 30028379.
 24. Czyż-Szyperbejl K., Mędrzycka-Dąbrowska W., Kwiecień-Jaguś K., Lewandowska K. The occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) — systematic review. *Psychiatr Pol*. 2019; 53 (1): 145–160. DOI: 10.12740/PP/90648. PMID: 31008471.
 25. Hou R., Wang H., Chen L., Qiu Y., Li S. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: a randomized controlled trial. *Brain Behav*. 2018; 8 (2): e00910. DOI: 10.1002/brb3.910. PMID: 29484267.
 26. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемыкина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (1): 19–28. [Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction — what we know and where

- we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (1): 19–28. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
27. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 4 (75): 237–238. [Usenko L.V., Krishtafor A.A., Tyutyunnik A.G. A differentiated approach to the prevention and early correction of cognitive impairment in the postoperative period, depending on baseline cognitive status. *Emergency medicine (Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy)*. 2016; 4 (75): 237–238. (in Russ.).]
 28. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015; 2015: 370612. DOI: 10.1155/2015/370612. PMID: 26491558.
 29. Пантелеева М.В., Борисова М.Н., Овезов А.М., Лобов М.А., Луговой А.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике педиатра. *Практика педиатра*. 2017; 1: 23–26. [Panteleeva M.V., Borisova M.N., Ovezov A.M., Lobov M.A., Lugovoy A.A. Postoperative cognitive dysfunction in pediatrician's practice. *Pediatrician's practice/Praktika Peditra*. 2017; 1: 23–26. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 29912106.
 30. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111 (8): 119–125. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0119. PMID: 24622758.
 31. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014; 124 (7): 478–485. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601. PMID: 24168388.
 32. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013; 110 (Suppl 1): i113–120. DOI: 10.1093/bja/aet059. PMID: 23562933.
 33. Evered L.A., Silbert B.S. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018; 127 (2): 496–505. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003514. PMID: 29889707.
 34. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114 (7): 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110. PMID: 28302254.
 35. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. Early postoperative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: protocol of the randomized controlled single-blind POCED-ELA trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558. PMID: 30290615.
 36. Овезов А.М., Лобов М.А., Надыкина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Лечащий врач*. 2013; 3: 66. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. Cerebroprotection in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction with total intravenous anesthesia. *The Attending Physician/Lechaschiy Vrach*. 2013; 3: 66. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 21809448.
 37. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lu P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCED after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528. PMID: 33927600.
 38. Клыпа Т.В., Антонов И.О., Вавакин А.С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (1): 18–23. [Klypa T.V., Antonov I.O., Vavakin A.S. The cognitive status dynamic of cardiosurgical patients and the predictors of its disturbance. *Anesthesiol. Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (1): 18–23. (in Russ.).] DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-18-23.
 39. Клыпа Т.В., Шепелюк А.Н., Еременко А.А., Антонов И.О., Кричевский Л.А. Факторы риска развития когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10 (1): 62–78. [Klypa T.V., Shepelyuk A.N., Eremenko A.A., Antonov I.O., Krichevsky L.A. Risk factors for cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery/Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017; 10 (1): 62–78. (in Russ.).] DOI: 10.17116/kardio201710162-70.
 40. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Луговой А.В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 28–33. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Lugovoy A.V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school-age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (10): 28–33. (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
 41. Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надыкина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018; 4: 57–64. [Lugovoy A.V., Panteleeva M.V., Nadkina E.D., Ovezov A.M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: a randomized clinical trial. *Ann Crit Care/Annals of Critical Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2018; 4: 57–64. (in Russ.).] DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.
 42. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., Луговой А.В., Князев А.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2018; 26 (9): 52–56. [Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S., Lugovoy A.V., Knyazev A.V. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *Russian Medical Journal/ Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018; 26 (9): 52–56. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 35663827.
 43. Вислобоков А.И., Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Алферова В.В. Изменения электрофизиологических свойств нейронов под влиянием севофлурана и их роль в механизмах preconditionирования и цитопroteкции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (3): 19. [Vislobokov A.I., Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Alferova V.V. The changes of the electrophysiological properties of neurons by the action of sevoflurane and their role in the mechanisms of preconditioning and cytoprotection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (3): 19. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 23574249.
 44. Козырев А.С., Александрович Ю.С., Залетина А.В., Иванов М.Д., Павлова М.С., Стрельникова А.С. Сравнительная оценка анестезии десфлураном и севофлураном при хирургической коррекции позвоночно-спинномозговой травмы у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2018; 6 (3): 47–55. [Kozyrev A.S., Alexandrovich Yu.S., Zaletina A.V., Ivanov M.D., Pavlova M.S., Strelnikova A.S. Comparative of desflurane and sevoflurane anesthesia during surgical correction of vertebral and spinal cord injury in children. *Pediatric Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery/Ortopediya, Travmatologiya i Vostanovitel'naya Hirurgiya Detskogo Vozrasta*. 2018; 6 (3): 47–55. (in Russ.).] DOI: 10.17816/PTORS6347-55.
 45. Лебединский К.М., Коваленко А.Н. Физиологические механизмы сознания и общей анестезии (Обзор). *Журнал технической физики*. 2018; 88 (10): 1443–1456. [Lebedinsky K.M., Kovalenko A.N. Physical and physiological mechanisms of consciousness and general anesthesia (Review). *Journal of Technical Physics/Zhurnal Tehnicheskoj Fiziki*. 2018; 88 (10): 1443–1456. (in Russ.).] DOI: 10.21883/JTF.2018.10.46484.67.
 46. Salii I., Salii M. Postoperative cognitive dysfunction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021; 65–1: 47–41. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-65-1-41-47.
 47. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 24: 10–23. [Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy/ Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 24: 10–23. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 36309376.

48. Гришук С.Ф. Структурно-функциональные взаимосвязи сознания и бессознательного (наркоз) в фокусе когнитивных нарушений. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018; 4: 80–85. [Gritsuk S.F. Structural and functional relationship of consciousness and the unconscious (anesthesia) in the focus of cognitive impairment. *Ann Crit Care/Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova*. 2018; 4: 80–85. (in Russ.).] DOI: 10.21320/18-474 X-2018-4-80-85.
49. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3): 101–105. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Bragina S.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics/Nevrologiya Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2016; 8 (3): 101–105. (in Russ.).] DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
50. Dong Y., Zhang G., Zhang B., Moir R.D., Xia W., Marcantonio E.R., Culley D.J., Crosby G., Tanzi R.E., Xie Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009; 66 (5): 620–631. DOI: 10.1001/archneurol.2009.48. PMID: 19433662.
51. Xie Z., Dong Y., Maeda U., Alfille P., Culley D.J., Crosby G., Tanzi R.E. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*. 2006; 104 (5): 988–994. DOI: 10.1097/00000542-200605000-00015. PMID: 16645451.
52. Whittington R.A., Virág L., Marcouiller F., Papon M.A., El Khoury N.B., Julien C., Morin F., Emala C.W., Planet E. Propofol directly increases tau phosphorylation. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16648. DOI: 10.1371/journal.pone.0016648. PMID: 21304998.
53. Pang Q.Y., Duan L.P., Jiang Y., Liu H.L. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (43): e27668. DOI: 10.1097/MD.00000000000027668. PMID: 34713863.
54. Geng Y.-J., Wu Q.-H., Zhang R.-Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2017; 38: 165–171. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007. PMID: 28372661.
55. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W., Schofield-Robinson O.J., Shelton C.L., Alderson P., Smith A.F. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8 (8): CD012317. DOI: 10.1002/14651858.CD012317.pub2. PMID: 30129968.
56. Образцов М.Ю., Кузьков В.В., Киров М.Ю., Иващенко О.Ю., Иващенко Н.Ю., Анисимов М.Г., Гореньков В.М. Влияние типа анестезии на церебральную оксигенацию и когнитивные функции при каротидной эндартэктомии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (1): 3–12. [Obraztsov M.Yu., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu., Ivashchenko O.Yu., Ivashchenko N.Yu., Anisimov M.G., Gorenkov V.M. The effect of anesthesia type on cerebral oxygenation and cognitive functions in carotid endarterectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (1): 3–12. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-3-13.
57. Hovaguimian F., Tschopp C., Beck-Schimmer B., Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018; 62 (9): 1182–1193. DOI: 10.1111/aas.13168. PMID: 29947091.
58. Bi X., Wei J., Zhang X. Effects of dexmedetomidine on neurocognitive disturbance after elective non-cardiac surgery in senile patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021; 49 (5): 3000605211014294. DOI: 10.1177/03000605211014294. PMID: 33983077.
59. Badenes R., Garcia-Perez M.L., Bilotta F. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanesthesia procedures. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29: 576–581. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000371. PMID: 27367415.
60. Li Y., Zhang B. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86 (9): 965–973. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14251-2. PMID: 32251571.
61. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e37410. DOI: 10.1371/journal.pone.0037410. PMID: 22719840.
62. Lu X., Jin X., Yang S., Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2018; 45: 55–59. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.12.002. PMID: 29275267.
63. Акименко Т.И. Эмоционально-психические и когнитивные расстройства в практике анестезиолога-реаниматолога. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3 (4): 19–26. [Akimenko T.I. Emotionally mental and cognitive disorders in the practice of anesthesiologist-reanimator. *Medicine: Theory and Practice/Meditsina: Teoriya i Praktika*. 2018; 3 (4): 19–26. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 37105248.
64. Белозерцева И.В., Драволина О.А., Кривов В.О., Тур М.А., Мус Л.В., Полушин Ю.С. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (2): 55–63. [Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O., Tur M.A., Mus L.V., Polushin Yu.S. Postoperative changes in the behavior of rats after anesthesia with sevoflurane. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (2): 55–63. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-55-63.
65. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018. PMID: 32053678.
66. Акименко Т.И., Женило В.М., Лебедева Е.А., Здирук С.В., Александрович Ю.С. Влияние интраоперационной седации при ампутации матки в условиях спинальной анестезии на когнитивные функции в послеоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (1): 10–17. [Akimenko T.I., Zhenilo V.M., Lebedeva E.A., Zdiruk S.V., Alexandrovich Yu.S. Impact of intraoperative sedation with spinal anesthesia during uterine amputation on cognitive functions in the postoperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2018; 15 (1): 10–17. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-10-17.
67. Соколов С.В., Заболотский Д.В. Когнитивные дисфункции у ортопедических больных. *Российские биомедицинские исследования*. 2020; 5 (2): 49–51. [Sokolov S.V., Zabolotsky D.V. Cognitive dysfunctions in orthopedic patients. *Russian Biomedical Research/ Rossiyskiye Biomeditsinskiye Issledovaniya*. 2020; 5 (2): 49–51. (in Russ.).] <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2409>.
68. Gao Y., Liu L., Zhao B., Wang Y., Yu S., Wang H. Effect of general and non-general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 30 (4): 407–411. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.04.407. PMID: 32513362.
69. Страшнов В.И., Забродин О.Н. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16 (2): 62–68. [Strashnov V.I., Zabrodin O.N. To the mechanisms of the protective effects of regional anesthesia in relation to the development of postoperative cognitive dysfunction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy/Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarnstvennoy Terapii*. 2018; 16 (2): 62–68. (in Russ.).] DOI: 10.17816/RCF16262-68.
70. Alam A., Hana Z., Jin Z., Suen K.C., Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2018; 37: 547–556. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021 PMID: 30348620.
71. Wiberg S., Holmgaard F., Zetterberg H., Nilsson J.C., Kjaergaard J., Wanscher M., Langkilde A.R., Hassager C., Rasmussen L.S.,

- Blennow K., Vedel A.G. Biomarkers of cerebral injury for prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022; 36 (1): 125–132. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.05.016. PMID: 34130895.
72. Xu J., Dong H., Qian Q., Zhang X., Wang Y., Jin W., Qian Y. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behav Brain Res.* 2017; 332: 145–153. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.066. PMID: 28587818.
 73. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195659. DOI: 10.1371/journal.pone.0195659. PMID: 29641605.
 74. Fan C.H., Peng B., Zhang F.C. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22 (12): 3971–3975. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15281. PMID: 29949172.
 75. Peng L., Xu L., Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e79624. DOI: 10.1371/journal.pone.0079624. PMID: 24236147.
 76. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195659. DOI: 10.1371/journal.pone.0195659. PMID: 29641605.
 77. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (18): e15383. DOI: 10.1097/MD.00000000000015383. PMID: 31045788.
 78. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007; 257 (1–2): 264–269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043. PMID: 17331541.
 79. Овезов А.М., Лобов М.А., Надкина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелева М.В., Князев А.В. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7 (2): 27–33. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myachin P.S., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction after total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology/Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii.* 2013; 7 (2): 27–33. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/psaic238.
 80. Иволина Н.А., Петров К.Б., Филимонов С.Н. Клинический опыт применения препарата Целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом. *Медицина в Кузбассе.* 2021; 4: 26–31. [Ivonina N.A., Petrov K.B., Filimonov S.N. Clinical experience of using the drug Cellex in patients with vestibular syndrome. *Medicine in Kuzbass/ Meditsina v Kuzbasse.* 2021; 4: 26–31. (in Russ.)].
 81. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни.* 2018; 1: 26–31. [Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of cerebrovascular diseases treatment with Cellex. *Nervous diseases/ Nervnye bolezni.* 2018; 1: 26–31. (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.
 82. Tian M., Zhou Y., Qiu L., Liu F., Jin L., Li W., Zhang L. NL1 expression level in Nrx1b and the excitability of PV interneurons in mice with POCD. *Exp Ther Med.* 2019; 17 (4): 3117–3123. DOI: 10.3892/etm.2019.7322. PMID: 30936983.
 83. Trzepacz P.T. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000; 5 (2): 132–148. DOI: 10.153/SCNP00500132. PMID: 10837102.
 84. Federico A., Tamburin S., Maier A., Faccini M., Casari R., Morbioli L., Lugoboni F. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2017; 38 (1): 137–142. DOI: 10.1007/s10072-016-2732-5. PMID: 27730361.
 85. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 3: 25–33. [Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinsky K.M. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2019; 3: 25–33. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
 86. Ge X., Zuo Y., Xie J., Li X., Li Y., Thirupathi A., Yu P., Gao G., Zhou C., Chang Y., Shi Z. A new mechanism of POCD caused by sevoflurane in mice: cognitive impairment induced by cross-dysfunction of iron and glucose metabolism. *Aging (Albany NY).* 2021; 13 (18): 22375–22389. DOI: 10.18632/aging.203544. PMID: 34547719.
 87. Snyder B., Simone S.M., Giovannetti T., Floyd T.F. Cerebral hypoxia: its role in age-related chronic and acute cognitive dysfunction. *Anesth Analg.* 2021; 132 (6): 1502–1513. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005525. PMID: 33780389.
 88. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2021; 65 (5): 529–542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7. PMID: 29427259.
 89. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2017; 13: 27–42. DOI: 10.2174/1745017901713010027. PMID: 28603544.
 90. Feng X., Hu J., Hua F., Zhang J., Zhang L., Xu G. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2021; 20 (1): 193. DOI: 10.1186/s12871-020-01097-5. PMID: 32758153.
 91. Kiabi F.H., Soleimani A., Habibi M.R. Neuroprotective effect of low mean arterial pressure on postoperative cognitive deficit attenuated by prolonged coronary artery bypass time: a meta-analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021; 34 (6): 739–748. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0263. PMID: 31241875.
 92. Sauër A.C., Veldhuijzen D.S., Ottens T.H., Slooter A.J.C., Kalkman C.J., van Dijk D. The association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2017; 119 (2): 308–315. DOI: 10.1093/bja/aex053. PMID: 28854542.
 93. Lei L., Katznelson R., Fedorko L., Carroll J., Poonawala H., Machina M., Styra R., Rao V., Djaiani G. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia.* 2017; 72 (12): 1456–1466. DOI: 10.1111/anae.14056. PMID: 28940368.
 94. Badenes R., García-Pérez M.L., Bilotta F. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanaesthesia procedures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (5): 576–581. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000371. PMID: 27367415.
 95. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (6): 643–651. DOI: 10.1002/dmrr.2786. PMID: 26890984.
 96. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2018; 72 (6): 499–506. DOI: 10.1136/jech-2017-210338. PMID: 29437865.

Поступила 09.04.2022
Принята в печать 20.12.2022