

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Свіргун Марина Вікторівна

УДК:616-089.5-031.83:616.728.2-089.843-77:616.89-008.46-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**Прогнозування та корекція когнітивних порушень у
пацієнтів після ендопротезування кульшового
суглоба під спінальною анестезією**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____М.В. Свіргун

Науковий керівник

Дацюк Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Свіргун М.В. Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2025.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі анестезіології – прогнозу та корекції когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Одним із актуальних питань сучасної медицини у світі, в тому числі, в Україні, є проблема розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) у ортопедичних хворих, оперативні втручання яким проводились під спінальною анестезією. Негативний вплив на центральну нервову систему більшості анестетиків, наркотичних анальгетиків, зумовив те, що на сьогоднішній день, більшість ортопедичних операцій на нижніх кінцівках виконується в умовах регіонарної анестезії (РА). У той же час, емоційне напруження і позиційний дискомфорт, які відчуває більшість пацієнтів, які перебувають у свідомості під час операції, можуть призводити до стресових реакцій. У зв'язку з цим, РА поєднують з медикаментозною седацією. Але при цьому висловлюється точка зору, що сама седація може бути етіологічним фактором ПОКД, як при її надмірності, так і при її неадекватності, що супроводжується частими змінами станів сон/пробудження. ПОКД має поліетіологічний характер. Немає переконливих даних, які доводять, що ПОКД викликає той чи інший вид знеболення. Це ускладнення може виникати і після операцій, при яких застосовувалася регіонарна анестезія. На даний час немає переконливих доказів переваги регіонарної анестезії перед загальною анестезією в запобіганні стійких когнітивних порушень.

З розвитком медичної практики збільшується середня тривалість життя населення, вдосконалюються методики артропластики, зменшується тривалість оперативних втручань та вдосконалюються анестезіологічне ведення операцій. Ці фактори сприяють невинному зростанню кількості тотальних ендопротезувань суглобів, збільшенням середнього віку пацієнтів, що підлягають артропластиці та відповідно, зростанням загального коморбідного навантаження.

Дослідження складалось з двох етапів: ретроспективного та проспективного. На першому етапі, ретроспективно в архіві лікарні проаналізовано 555 історій хвороби пацієнтів (віком від 20 до 95 років, з них 282 чоловічої та 273 жіночої статі), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ендопротезування кульшового суглоба як часткового (поліусного) так і повного (тотальної) заміни компонентів тазостегнового суглоба з використанням як цементного так і безцементного типу фіксації компонентів протезу в суглобі у відділенні травматології за період з 2017 по 2018 роки. Аналізу піддавалися всі історії хвороби пацієнтів, яким було виконано заміну кульшового суглоба, не залежно від діагнозу (перелом, коксартроз чи будь яка інша патологія).

Статистичній обробці піддавались весь період перебування пацієнта у стаціонарі. Оцінка історій хвороби проводилась шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних (наявність перенесеного в минулому інсульту чи інфаркту міокарда (ІМ) та наявність супутньої патології), об'єктивного обстеження, яке включало лабораторні (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічні показники, загальний аналіз сечі (ЗАС) та інструментальні (рентгенографія ОГК та кульшового суглоба, артеріальний тиск (АТ), індекс маси тіла (ІМТ) методи дослідження.

У проведене нами ретроспективне дослідження увійшли 303 хворих, прооперованих з приводу коксартрозу (54,59 %) і 252 - з приводу переломів (45,41 %), при цьому супутню патологію діагностовано у 484 пацієнтів (87,22 %).

Для аналізу впливу методики ендопротезування на розвиток ускладнень у дослідженні приймали участь пацієнти з безцементним типом фіксації компонентів протезу кульшових суглобів – 276 (49,73 %) та хворі, прооперовані із застосуванням кісткового цементу – 279 (50,27 %).

У проспективному дослідженні обстежено 120 пацієнтів.

Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у передопераційному періоді на 3 групи за рахунок отримання церебропротекторів, котрі застосовувалися з профілактичною метою для профілактики ПОКД.

Група I (контрольна) включала 36 пацієнтів, у яких профілактика ПОКД не проводилась.

До групи II було включено 49 пацієнтів, яким проводилася профілактика ПОКД за допомогою церебропротекторів за день до операції і продовжувалась на протязі 5 діб.

II група включала три підгрупи:

До 1 підгрупи II групи увійшли 17 пацієнтів, яким вводився метилетилпіридинолу сукцинат.

До 2 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводився розчин цитиколіну з електролітами.

До 3 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводили холіну альфосцерат.

Група III включала 35 пацієнтів, які отримували перед операцією лише діазепам. Препарат вводився за 40 хв до операції пацієнтам, в яких при первинному обстеженні за HADS (Госпітальна шкала визначення рівня тривоги і депресії) відзначався аномальний рівень тривоги.

Церебропротектори пацієнтам вводили внутрішньовенно крапельно або внутрішньом'язово в аналогічних дозах та режимах, які відповідають інструкції виробника, за добу до оперативного втручання і далі щодоби кожні 24 год впродовж 5 діб.

Всі оперативні втручання були проведені під спінальною анестезією. Згідно з даними наркозних карт прооперованих пацієнтів для анестезіологічної

допомоги використовувалися однакові препарати для анестезії для всіх груп спостереження.

В ранньому післяопераційному періоді з метою знеболення, в плановому порядку, пацієнти отримували: комбінацію парацетамолу 1000 мг, в/в, крапельно та декскетопрофену 50 мг, в/м кожні 6-8 год. При недостатній ефективності комбінації парацетамолу та декскетопрофену, використовувався морфіну гідрохлорид 10 мг, в/м.

Первинним результатом дослідження була частота розвитку ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції. ПОКД реєстрували при зниженні показників нейропсихологічного тестування на 10 % і більше від вихідного рівня.

В програму обстеження пацієнтів було включено нейрокогнітивне та психометричне тестування для визначення стану вищої нервової діяльності, котре проводили за добу до операції за допомогою нейропсихологічних тестів. Повторну оцінку когнітивних функцій здійснювали на 4 та 7 добу після операції, та за добу до виписки зі стаціонару. Нейрокогнітивна функція досліджувалась за допомогою тестів: короткої шкали оцінки психічного статусу Mini-Mental State examination (MMSE), Монреальської когнітивної шкали (MoCA), госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) та скорочений опитувальник якості життя ВОЗ (ВОЗКЖ-26). Також проводилась оцінка больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Показано, що у переважної більшості (89,2 %) пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, не дивлячись на суттєве зменшення середнього балу за MMSE на 4 (на 5,1 %, $p < 0,0001$) і 7 добу (на 2,1 %, $p = 0,01$) порівняно з вихідною величиною, за добу до виписки величина показника повертається на вихідний рівень (+ 0,84 %, $p = 0,42$).

У 10,8 % пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією виявляється суттєве зниження величини середнього балу за MMSE на всіх етапах спостереження – на 4 (на 12,4 %, $p < 0,0001$), 7

добу (на 12,7 %, $p = 0,0002$) і за добу до виписки (на 14,7 %, $p = 0,0006$) порівняно з вихідною величиною. Останнє демонструє, що приблизно у 11 % пацієнтів після ендопротезування слід констатувати клінічно маніфестоване погіршення когнітивної функції в післяопераційному періоді.

Виявлено, що в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, спостерігається тенденція до збільшення частки пацієнтів середнього (23,0 проти 14,0 %, $p = 0,38$) і зменшення – похилого віку (38,5 проти 51,4 %, $p = 0,37$); зменшення частки пацієнтів з середньою (15,4 проти 34,6 %, $p = 0,16$) і збільшення – з вищою освітою (38,5 проти 20,6 %, $p = 0,14$), зростання середньої величини індексу маси тіла (27,6 проти 25,8 кг/м², $p = 0,14$) і випадків з тяжким аліментарно-конституційним ожирінням (7,7 проти 0,9 %, $p = 0,07$), збільшення випадків помірної анемії при госпіталізації (15,4 проти 5,6 %, $p = 0,18$) і рівня депресії за добу до виписки (7,5 проти 5,9 балів, $p = 0,18$).

У пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба знайдена статистично значуща асоціація негативною динаміки когнітивної функції за добу до виписки з інтенсивністю болю за цей же термін (2,7 проти 1,6 бали, $p = 0,02$).

Проведений регресійний аналіз дозволив встановити, що найбільш значимими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба є зменшення сироваткових рівнів BDNF та VEGF (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно 0,368 та 0,270), тоді як зростання вмісту NSE та кортизолу у сироватці крові має менше значення у виникненні даного післяопераційного ускладнення (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно -0,185 та -0,169).

Використання нейропротекторів у пацієнтів, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, з різною ефективністю стримувало активацію вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, запальної реакції, стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зменшувало виразність нейроцитолізу, а також стимулювало васкулогенез, синаптогенез та синаптопластичність. Найбільша

нейропротективна активність була зареєстрована у холіну альфосцерату, який за впливом на ангіогенез та нейротрофічний потенціал перевищував інші нейропротектори, за антиоксидантною активністю співставлявся з метилетилпіридинолу сукцинатом, а за впливом на нейроцитоліз, запалення та стрес співставлявся з цитиколіном.

Новизна роботи полягає в тому, що вперше представлено комплексне нейропсихологічне, клініко-лабораторне та клініко-інструментальне дослідження щодо прогнозування та корекції у пацієнтів ПОКД, яким виконано ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що в результаті проведеного дослідження запропоновано раціональний метод прогнозування ПОКД різних вікових груп, різної статі та наявності супутньої патології у хворих при ендопротезуванні кульшового суглоба під спінальною анестезією, що в подальшому дасть можливість профілакувати та корегувати розвиток ПОКД ще на етапі передопераційного періоду, що дозволяє підвищити якість життя пацієнтів після перенесеного оперативного втручання.

Ключові слова: хірургічне втручання, регіональна (спінальна) анестезія, ендопротезування, біль та оцінка болю, післяопераційне знеболення та відновлення, когнітивні функції їх порушення та профілактика, оцінка нейропсихологічного дефіциту, патобіохімічні порушення (сироваткові зміни МДА, КГП, кортизол, VEGF, NSE, BDNF, IL-6), системна запальна відповідь, стрес, нейропротекторні (ноотропні) препарати (цитиколін, метилетилпіридинолу сукцинат, холіну альфосцерат), супутня патологія, морфіну гідрохлорид, тривога, депресія.

SUMMARY

Svirgun M.V. Prediction and correction of cognitive impairment in patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". - Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2025.

The dissertation is devoted to the actual problem of anesthesiology - prognosis and correction of cognitive disorders in patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia.

One of the urgent issues of modern medicine in the world, including in Ukraine, is the problem of the development of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in

orthopedic patients who underwent operations under spinal anesthesia. The negative impact on the central nervous system of most anesthetics, narcotic analgesics, led to the fact that today, most orthopedic operations on the lower extremities are performed under regional anesthesia (RA). At the same time, the emotional tension and positional discomfort experienced by most patients who are conscious during surgery can lead to stress reactions. In this regard, RA is combined with drug sedation. But at the same time, the point of view is expressed that sedation itself can be an etiological factor of POCD, both with its excess and with its inadequacy, which is accompanied by frequent changes in sleep / waking states. POKD has a polyetiological nature. There are no conclusive data to prove that POCD causes one or another type of analgesia. This complication can also occur after operations in which regional anesthesia was used. Currently, there is no convincing evidence of the superiority of regional anesthesia over general anesthesia in preventing persistent cognitive impairment.

With the development of medical practice, the average life expectancy of the population increases, arthroplasty techniques are improved, the duration of surgical interventions is reduced, and the anesthetic management of operations is improved. These factors contribute to the steady increase in the number of total joint arthroplasties, an increase in the average age of patients undergoing arthroplasty and, accordingly, an increase in the overall comorbid burden.

The study consisted of two stages: retrospective and prospective. At the first stage, the hospital archive retrospectively analyzed the medical histories of 555 patients (aged 20 to 95 years, of which 282 were male and 273 were female) who were undergoing inpatient treatment for hip joint replacement, both partial (polar) and complete (total) replacement of hip joint components using both cement and cementless fixation of prosthesis components in the joint in the department of traumatology for the period from 2017 to 2018. All medical histories of patients who underwent hip replacement were analyzed, regardless of the diagnosis (fracture, coxarthrosis, or any other pathology).

The entire period of the patient's stay in the hospital was subjected to statistical processing. The assessment of medical histories was carried out by studying passport and anamnestic data (the presence of a stroke or myocardial infarction in the past and the presence of concomitant pathology), an objective examination, which included laboratory tests (complete blood count, biochemical parameters, general analysis of urine and instrumental (roentgenography of the thoracic spine and hip joint, blood pressure, body mass index) research methods.

Our retrospective study included 303 patients operated on for coxarthrosis (54.59 %) and 252 - for fractures (45.41 %), while concomitant pathology was diagnosed in 484 patients (87.22 %).

To analyze the influence of endoprosthetic techniques on the development of complications, patients with cementless type of fixation took part in the study of hip joint prosthesis components - 276 (49.73 %) and patients operated on using bone cement - 279 (50.27 %).

120 patients were examined in a prospective study.

The study design provided for the division of patients in the preoperative period into three groups due to the receipt of cerebroprotectors, which were used prophylactically for the prevention of POCD.

Group I (control) included 36 patients in whom POKD prophylaxis was not carried out.

Group II included 49 patients who were treated with cerebroprotectors for the prevention of POKD the day before surgery and continued for five days.

The second group included three subgroups:

The first subgroup of group II included 17 patients who were administered methylethylpyridinol succinate.

The second subgroup of group II included 16 patients who were administered citicoline solution with electrolytes.

The third subgroup of group II included 16 patients who received choline alfoscerate.

Group III included 35 patients who received only diazepam before surgery. The drug was administered 40 minutes before surgery to patients who had an abnormal level of anxiety during the first HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) examination.

Cerebroprotectors were administered to patients intravenously or intramuscularly in similar doses and regimens that correspond to the manufacturer's instructions, one day before surgery and then approximately every 24 hours for five days.

All surgical interventions were performed under spinal anesthesia. According to the data of anesthesia charts of operated patients, the same anesthetic drugs were used for anesthesia care for all observation groups.

In the early postoperative period, for the purpose of analgesia, according to plan, patients received: a combination of paracetamol 1000 mg, intravenously, drip and dexketoprofen 50 mg, intramuscularly every 6-8 hours. When the combination of paracetamol and dexketoprofen was insufficiently effective, morphine hydrochloride 10 mg, intravenously, was used.

The primary outcome of the study was the incidence of early postoperative cognitive dysfunction. POKD was registered when the indicators of neuropsychological testing decreased by 10 % or more from the initial level.

The patient examination program included neurocognitive and psychometric testing to determine the state of higher nervous activity, which was conducted the day before surgery using neuropsychological tests. Re-evaluation of cognitive functions was carried out on the fourth and seventh days after the operation, and the day before discharge from the hospital. Neurocognitive function was examined using tests: the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Scale (MoCA), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the shortened WHO Quality of Life Questionnaire (WHOQOL-BREF). Pain was also assessed using a visual analog scale (VAS).

It was shown that in the vast majority (89.2 %) of patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia, despite a significant decrease in the average MMSE score on the fourth (by 5.1 %, $p < 0.0001$) and seventh day (by 2.1 %, $p = 0.01$) compared to the initial value, the day before the discharge, the value of the indicator returns to the initial level (+ 0.84 %, $p = 0.42$).

In 10.8 % of patients after hip joint replacement under spinal anesthesia, a significant decrease in the average MMSE score was found at all stages of observation - the fourth (by 12.4 %, $p < 0.0001$), the seventh (by 12.7 %, $p = 0.0002$) and the day before discharge (by 14.7 %, $p = 0.0006$) compared to the initial value. The latter demonstrates that in approximately 11 % of patients after endoprosthesis, clinically manifested deterioration of cognitive function should be noted in the postoperative period.

It was found that in the group with negative dynamics of cognitive function, compared to the group without it, there is a tendency to increase the share of middle-aged patients (23.0 vs. 14.0 %, $p = 0.38$) and a decrease in the elderly (38.5 vs. 51.4 %, $p = 0.37$); a decrease in the share of patients with an average (15.4 vs. 34.6 %, $p = 0.16$) and an increase in patients with a higher education (38.5 vs. 20.6 %, $p = 0.14$),

an increase in the average value of the body mass index (27.6 vs. 25.8 kg/m², $p = 0.14$) and cases with severe alimentary and constitutional obesity (7.7 vs. 0.9 %, $p = 0.07$), an increase in cases of moderate anemia during hospitalization (15.4 versus 5.6 %, $p = 0.18$) and the level of depression the day before discharge (7.5 versus 5.9 points, $p = 0.18$).

In patients after hip arthroplasty, a statistically significant association of negative dynamics of cognitive function the day before discharge with pain intensity during the same period was found (2.7 versus 1.6 points, $p = 0.02$).

The regression analysis made it possible to establish that the most significant biochemical predictors of the development of early POCD against the background of hip arthroplasty are a decrease in the serum levels of BDNF and VEGF (standardized β coefficients are 0.368 and 0.270, respectively), while the increase in the content of NSE and cortisol in the blood serum is less important in the occurrence of this postoperative complication (standardized β coefficients are -0.185 and -0.169, respectively).

The use of neuroprotectors in patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia with varying effectiveness inhibited the activation of free radical oxidation of lipids and proteins, the inflammatory response, the stress-releasing hypothalamic-pituitary-adrenal system, reduced the expression of neurocytolysis, and also stimulated vasculogenesis, synaptogenesis, and synaptoplasticity. The greatest neuroprotective activity was registered in choline alfoscerate, which in terms of its effect on angiogenesis and neurotrophic potential exceeded other neuroprotectors, in terms of antioxidant activity it was comparable to methylethylpyridinol succinate, and its effect on neurocytolysis, inflammation and stress was compared with citicoline.

The novelty of the work lies in the fact that for the first time a comprehensive neuropsychological, clinical-laboratory and clinical-instrumental study is presented regarding prognosis and correction in POKD patients who underwent hip arthroplasty under spinal anesthesia.

The practical significance of the obtained results is that, as a result of the conducted research, a rational method of predicting POKD of different age groups, different sexes and the presence of concomitant pathology in patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia was proposed, which in the future will provide an opportunity to prevent and correct the development of POKD even at stage of the preoperative period, which allows to improve the quality of life of patients after the surgical intervention.

Key words: surgical intervention, regional (spinal) anesthesia, endoprosthetics, pain and pain assessment, postoperative analgesia and recovery, cognitive functions, their disorders and prevention, assessment of neuropsychological deficit, pathobiochemical disorders (serum changes in MDA, KGP, cortisol, VEGF, NSE, BDNF, IL-6), systemic inflammatory response, stress, neuroprotective (nootropic) drugs (citicoline, methylethylpyridinol succinate, choline alfoscerate), concomitant pathology, morphine hydrochloride, anxiety, depression.

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів із ожирінням після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний медичний журнал України «Клінічна анатомія та оперативна хірургія»*, 3(22), 77-83. **(Фахове видання України).**

2. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Роль стресу, нейроцитолізу, порушень ангиогенезу та синаптогенезу в розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Журнал Івано-Франківського національного медичного університету «Art of Medicine»*, 4 (28), 128-133. **(Фахове видання України).**

3. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний спеціалізований журнал «Хірургія дитячого віку»*, 4 (81), 59-65. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

4. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2024). Вплив нейропротекторів на патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в післяопераційному періоді. *Український науково-практичний журнал «Буковинський медичний вісник»*, 2 (110), 33-38. **(Фахове видання України).**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

5. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Аналіз віку та супутньої патології в пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба. *Науковий журнал «Інфузія та хіміотерапія»*, Київ, 2020, 3(1) 68-69. **(Тези).**

6. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Аналіз впливу чинників на тривалість госпіталізації пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба

під спінальною анестезією. *Молодіжна анестезіологічна конференція «трищинські читання»*. Київ, 2020, С. 33. **(Тези)**.

7. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Вплив комплексу чинників на летальність у пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглобу. *IV Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: <<Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології>>*. Вінниця, 2020, С. 58. **(Тези)**.

8. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2021). Statistical characteristics of the main comorbid conditions in patients with hip arthroplasty. *17th World Congress of Anaesthesiologists*. September 2021, Volume 133, Issue 3, Supplement 2. Прага, 2021, С.1626. **(Тези)**.

9. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2021). Можливі фактори впливу на тривалість перебування хворих в лікарні після ендопротезування кульшового суглоба. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2021. Київ, 2021. С. 103.* **(Тези)**.

10. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2022). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2022. Київ, 2022. С. 53.* **(Тези)**.

11. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз динаміки виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із інтенсивністю болю після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2023. Київ, 2023. С. 85.* **(Тези)**.

12. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз впливу рівня освіти на динаміку когнітивної функції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. *VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році»*. Вінниця, 2023, С. 62. **(Тези)**.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1 Етіопатогенез післяопераційної когнітивної дисфункції у травматологічних хворих.....	28
1.2 Вплив методів інтраопераційного (загальна та регіонарна анестезія) та післяопераційного знеболення, препаратів для седації на розвиток ПОКД у хворих ортопедичного профілю.....	32
1.3 Вплив цементного типу фіксації компонентів ендопротезу на розвиток ПОКД при ендопротезуванні суглобів.....	43
1.4 Вплив модифікуючих факторів ризику розвитку ПОКД при ендопротезуванні суглобів (цукровий діабет, артеріальна гіпо- та гіпертензія).....	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ.....	70
3.1 Динаміка когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE, на 4, 7 добу та за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....	70
3.2 Динаміка когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників.....	79
3.3 Динаміка когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників.....	89

3.4 Динаміка когнітивних порушень за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників.....100

3.5 Динаміка стану когнітивної функції на 4, 7 добу і за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки.....110

3.6 Асоціації між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MMSE і MoCA за добу до виписки, та різними клінічними і інструментальними показниками в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (результати рангової кореляції Спірмена).....128

РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ПАТОБІОХІМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ.....137

4.1 Роль оксидативного стресу та запалення в прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....138

4.2 Роль стресу, нейроцитолізу, порушень ангиогенезу та синаптогенезу в прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....141

4.3 Прогнозування розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....145

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ.....148

5.1 Вплив нейропротекторів на динаміку показників оксидативного стресу та запалення в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....148

5.2 Вплив нейропротекторів на динаміку показників васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу та стресу в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.....	153
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	160
ВИСНОВКИ.....	178
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	180
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	181
ДОДАТОК А.....	212
ДОДАТОК Б.....	216
ДОДАТОК В.....	222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ - артеріальний тиск

ВАШ – візуально – аналогова шкала інтенсивності болю

в/в - внутрішньовенно

в/м - внутрішньом'язово

ГХ – гіпертонічна хвороба

ЕД - ендотеліальна дисфункція

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕКС – ендопротезування кульшового суглоба

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КГП – карбонільні групи протеїнів

КЖ-26 (ВОЗКЖ-26) - скорочений опитувальник якості життя

МДА – малований діальдегід

НД – недостовірно

ПОД – післяопераційний делірій

ПОКД – післяопераційна когнітивна дисфункція

РА – регіонарна анестезія

САТ – середній артеріальний тиск

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ASA - American Society of Anesthesiologist

BDNF - мозкового нейротрофічного фактору

HADS - Госпітальна шкала визначення рівня тривоги і депресії

MMSE - Mini-Mental State examination, коротка шкала оцінки психічного статусу

MoCA - Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

NSE - нейрон-специфічна енолаза

VEGF - фактору росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Поняття «післяопераційна когнітивна дисфункція» (ПОКД) - це когнітивний розлад, який розвивається в ранньому і зберігається в пізньому післяопераційному періоді [7]. Клінічно даний стан проявляється у вигляді порушень пам'яті, порушення концентрації уваги і порушення інших вищих функцій кори головного мозку [7]. У патогенезі виникнення когнітивної дисфункції, в післяопераційному періоді, виділяються головні фактори анестезії: метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні [7].

У зв'язку з цим серед дослідників все більше зростає інтерес до профілактичних заходів щодо розвитку ПОКД, в тому числі виявлення потенційно модифікуючих факторів ризику [35].

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) часто спостерігається після оперативного втручання, особливо у пацієнтів похилого віку, близько 12% пацієнтів старше від 65 років мали післяопераційну когнітивну дисфункцію через три місяці після операції [13]. Це важливе питання в периопераційному догляді, оскільки великі операції у пацієнтів похилого віку стають все більш поширеними [13]. ПОКД асоціюється зі зниженням якості життя, втратою функції та збільшенням смертності [13].

Когнітивні зміни часто спостерігаються після хірургічних операцій, включно з післяопераційним делірієм, що є типовим оборотним станом, який виникає протягом декількох днів після операції [171]. Хоча зазвичай симптоми ПОКД оборотні, деякі дослідники висувають занепокоєння, що ПОКД може бути пов'язана з довготривалим когнітивним розладом, адже наявні повідомлення про збереження симптомів ПОКД протягом років [171]. Дані літератури свідчать, що для осіб похилого віку після проведення оперативного втручання ПОКД є частим явищем [171]. Так, результати попередніх досліджень демонстрували, що в осіб похилого віку після проведення оперативного втручання під загальною анестезією відзначається збільшення синтезу β -амілоїдних пептидів та підвищення рівня тау-білка у лікворі [171].

Основні принципи профілактики ПОКД за допомогою різних методів і технік добре сформульовані в рекомендаціях Європейської спілки анестезіологів [33]. Проте дані авторів щодо вибору методу анестезії та післяопераційного знеболювання у пацієнтів похилого віку різняться та відносяться в основному до операцій у травматології [4]. Так, згідно з висновками R. Morrison та співавт [4], наркотичні анальгетики можуть зменшити інцидентність ПОКД. Згідно з даними M.G. Zywił та співавт. [5], регіонарні техніки в поєднанні з мультимодальною аналгезією є найкращим методом профілактики ПОКД.

За даними експертної групи ВООЗ 2012 року, в світі виконується 1 млн. 500 тисяч тотальних заміщень кульшового суглоба [31, 156, 239, 85]. Кількість операцій за останні 5 років збільшилось в країнах Європи на 80 %, що складає 175 тисяч в рік тільки в одній Німеччині [31, 156, 239, 85]. Тобто світова статистика свідчить, що в середньому щорічно потребує ендопротезування суглобів 500 – 1000 хворих та травмованих на 1 млн. населення, а з урахуванням кількості населення України, щорічно в нашій державі потребує ендопротезування 25 – 40 тисяч хворих та травмованих [31, 156, 239, 85]. Нажаль, поки що щорічно в Україні виконується в 10 разів менше прогнозованої кількості ендопротезувань суглобів [31, 156, 239, 85].

Зважаючи на вище викладене, літературний огляд досліджень, присвячених визначенню предикторів виникнення ПОКД, продемонстрував, що питань значно більше, ніж відповідей. Відсутні публікації, присвячені стратифікації ризику розвитку ПОКД у пацієнтів ортопедичного профілю, залежно від вихідних рівнів артеріального тиску, маси тіла пацієнта, рівнів глікованого гемоглобіну, доопераційного прийому тих чи інших препаратів, тощо. Розробка методу прогнозування ПОКД, за допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, які характеризуватимуть апріорну інформативність прогнозування) у пацієнтів котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з

урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамнезі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив, не лише у комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт (НДР), що виконувалась у Вінницькому національному медичному університеті (ВНМУ) імені М. І. Пирогова МОЗ України: «Діагностика, профілактика та лікування порушень когнітивних функцій у пацієнтів різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0121U110640). Дисертантка була співвиконавицею даної теми.

Мета дослідження – розробка методів прогнозування, профілактики та корекції ПОКД у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити сучасні теорії етіопатогенезу та факторів ризику розвитку ПОКД у хворих при ендопротезуванні кульшового суглоба під спінальною анестезією;
2. Проаналізувати та оцінити динаміку когнітивної функції на період госпіталізації та проаналізувати асоціації між станом когнітивної функції та різними клінічними і інструментальними показниками в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією;
3. Дослідити роль оксидативних порушень, запалення, нейроцитолізу, порушень синаптопластичності, васкулогенезу, стресу та провести множинний лінійний регресійний аналіз для виявлення найбільш значимих біохімічних факторів в прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією;

4. Проаналізувати виникнення ПОКД на тлі застосування морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією;

5. Дослідити вплив нейропротекторів на динаміку показників оксидативного стресу, запалення, васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу в сироватці крові та оцінити динаміку когнітивної функції на тлі застосування різних варіантів фармакологічної підтримки у пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Об’єкт дослідження – когнітивні функції у травматологічних пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Предмет дослідження – гемодинамічні параметри, лабораторні показники, нейропсихологічний статус пацієнтів з ендопротезуванням кульшового суглоба при спінальній анестезії до та після лікування.

Методи дослідження: клініко – інструментальні, біохімічні, нейропсиходіагностичні, клініко-фармакологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У виконаній роботі вперше представлено комплексне нейропсихологічне, клініко-лабораторне та клініко-інструментальне дослідження щодо прогнозування та корекції ПОКД у пацієнтів, яким виконано ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Вперше, проведений кореляційний аналіз надав докази причетності оксидативного стресу, запалення, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, а також дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи до розвитку ранньої когнітивної дисфункції у осіб після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Вперше, в процесі регресійного аналізу було виявлено, що значущими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД були сироваткові рівні VEGF, NSE, BDNF та кортизолу, які увійшли до математичної моделі прогнозування ПОКД. Інші біохімічні показники, а саме сироваткові рівні

МДА, КГП, ІЛ-6 виявились незначимими у розвитку ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба та не увійшли до створеної моделі.

В роботі вперше продемонстрували вплив нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки крові хворих, які перенесли ендопротезування кульшових суглобів під спінальною анестезією. Найбільша нейропротективна активність була зареєстрована у холіна альфосцерата, який за впливом на ангіогенез та нейротрофічний потенціал перевищував інші нейропротектори, за антиоксидантною активністю співставлявся з метилетилпіридинолу сукцинатом, а за впливом на нейроцитоліз, запалення та стрес співставлявся з цитиколіном.

Вперше проаналізовано характер знеболювання залежно від динаміки когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба і виявлено певну асоціацію негативної динаміки когнітивної функції з характером знеболювання, зокрема, з частішим застосуванням морфіну гідрохлориду для знеболювання.

Практична цінність дослідження. У результаті проведеного дослідження було запропоновано раціональний метод прогнозування ПОКД у хворих при ендопротезуванні кульшового суглоба під спінальною анестезією, що в подальшому дасть можливість профілакувати та корегувати розвиток ПОКД ще на етапі передопераційного періоду, що дозволить підвищити якість життя пацієнтів після перенесеного оперативного втручання.

Продемонстрована відсутність статистично значимої асоціації між характером динаміки когнітивної функції після ендопротезування з віком, статтю, рівнем освіти пацієнтів та особливостями їх інтраопераційного ведення.

Доведені статистично значимі асоціації негативної динаміки когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією з тяжким абдомінально-конституційним ожирінням, характером знеболення і більш частим застосуванням морфіну гідрохлориду, збільшенням випадків анемії II ступеня, збільшенням інтенсивності болю на 4 добу, рівнем психічного здоров'я і соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на момент госпіталізації.

Показано, що характер змін середнього балу за шкалою MMSE після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією асоційований з варіантами фармакологічної підтримки. Доведені переваги застосування нейротропних препаратів перед відсутністю будь-якої фармакологічної підтримки, що підтверджується більш суттєвою динамікою величини середнього балу за MMSE за добу до виписки порівняно з вихідною величиною.

З'ясована відсутність суттєвої різниці в характері змін середньої величини балу за MMSE при застосуванні різних нейротропних препаратів (метилетилпіридинолу сукцинат, цитиколін і холіну альфосцерат) у різні терміни спостереження за пацієнтами.

Доведено, що включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних препаратів призводить до суттєвого зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки. Крім того включення нейротропних препаратів має переваги перед застосуванням діазепаму за характером зменшення цих випадків.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальний процес: КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня М.І. Пирогова ВОР”, м. Вінниця; Медичний центр “Інномед – центр ендохірургії”, м. Вінниця; КНП “Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги”, м. Вінниця; Університетська лікарня Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; кафедра анестезіології, ІТ та МНС ВНМУ ім. М. І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автором особисто сформульовано ідею дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук наукової літератури, сформульовані мета та завдання дослідження. Власноруч зібрано матеріал дослідження, виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження, проведено анкетування, динамічне спостереження за пацієнтами, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, статистичний аналіз отриманих результатів. Біохімічні дослідження виконані на

базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ імені М. І. Пирогова за консультативною допомогою д.мед.н, професора кафедри біологічної та загальної хімії А. В. Мельника. Особисто дисертанткою написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і надані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: на конгресі інфузійної терапії «Інфузія та хіміотерапія» (Київ, 2020), молодіжній анестезіологічній конференції «Тріщинські читання» (Київ, 2020), IV Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології (Вінниця, 2020), 17th World Congress of Anaesthesiologists. September 2021 (Прага, 2021), Конгресі Анестезіологів України КАН-2021 (Київ, 2021), Конгресі Анестезіологів України КАН-2022 (Київ, 2022), Конгресі Анестезіологів України КАН-2023 (Київ, 2023), VII Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю: Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році (Вінниця, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях та 8 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 225 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, з них 41 – кирилицею та 252 – латиницею. Робота ілюстрована 20 рисунками та 41 таблицями.

РОЗДІЛ 1

КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ

ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіопатогенез післяопераційної когнітивної дисфункції у травматологічних хворих

Під післяопераційною когнітивною дисфункцією (ПОКД) розуміють зміну структурного і функціонального стану головного мозку, що виникає в хірургічній практиці в інтраопераційному, або ранньому післяопераційному періодах, що проявляється у вигляді транзиторних, або стійких порушень функцій нервової системи [11, 18, 154, 65].

Одна з перших публікацій про післяопераційну мозкову дисфункцію відноситься до 1955 року, коли Р. Bedford вперше описав стан літніх людей, у яких були відзначені порушення когнітивних функцій після хірургічних операцій в умовах загальної анестезії [43]. Вперше цей термін введений в 2001 році L.S. Rasmussen для характеристики післяопераційного когнітивного дефіциту [223]. Діагноз ПОКД підтверджується даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження його результатів в порівнянні з доопераційним рівнем не менше ніж на 10% [29, 65, 257]. T.G. Monk вперше провів тимчасову градацію когнітивних порушень в післяопераційному періоді: гостра ажитація (безпосередньо в операційній, перші години після анестезії); гострий післяопераційний делірій (24-72 години після анестезії); рання ПОКД – 3 - 7 добу післяопераційного періоду; проміжна ПОКД – тижні і місяці після анестезії; стійка ПОКД – роки після анестезії; деменція – незворотні зміни когнітивного статусу, вкрай рідкий результат церебральних ускладнень анестезії [191, 192]. Слід зауважити, що ПОКД найчастіше має зворотній характер [29, 23, 48, 198]. За тривалістю клінічних проявів когнітивної дисфункції найпоширенішим є поділ на: гостру (acute postoperative cognitive dysfunction) – тривалість до 1 тижня після операції; проміжну (intermediate) – до 3 місяців;

тривалу (prolonged) – до 1-2 років і довше [9, 11, 36, 151]. Також деякі науковці виділяють: ранню (early) – тривалість до 3 місяців; стійку (steadfast) – більше 3 місяців [189].

Беручи до уваги поліетіологічність ПОКД, пошук єдиного патофізіологічного механізму формування когнітивних порушень в післяопераційному періоді є неможливим. Багатофакторність цієї патології зумовлює також труднощі у пошуку універсальних маркерів, вивчення та прогнозування ПОКД без яких, є неможливим. На сьогоднішній день основна увага та перспектива вбачається у наступних біохімічних маркерах:

Нейрон-специфічна енолаза (*Neuron Specific Enolase*, NSE) – це фермент, який каталізує перетворення 2-фосфо-D-гліцерату до фосфоенолпірувату [170, 250]. Він знаходиться в цитоплазмі нейронів і нейроендокринних клітинах і його α і γ субодиниці є специфічними для нейронів. NSE також зустрічається в еритроцитах і тромбоцитах [250]. Молекулярна маса NSE становить 78 кДа [170]. Нормальна сироваткова концентрація NSE варіює від 2 до 20 мг/л; значення > 30 мг/л патологічні, і ≥ 115 мг/л пов'язані з поганим прогнозом [57]. Y.L. Chi, Z.S. Li, C.S. Lin et al. показали чітку кореляцію розвитку ПОКД з сироватковими рівнями білка S100B і NSE [61]. S.T. Schaefer, S. Koenigsperger, C. Olotu, T. Saller у 2019 році опублікували науково-аналітичний огляд досліджень, направлених на пошук "ідеального біомаркеру" ПОКД [231]. Вчені дійшли висновку, що нейрон-специфічна енолаза є адекватним та чутливим біомаркером [231]. Проте, науковці висловили припущення, що оскільки ПОКД обумовлена поліпатофізіологічними каскадами, обґрунтованим є застосування кількох біомаркерів з метою досягнення задовільної чутливості і специфічності для оцінки подальшого когнітивного спаду [231].

Білок S100B має молекулярну масу 21 кДа. Він належить до кальцій-опосередкованих білків сімейства S100, яке складається з 24 членів з подібною структурою та функціями [71, 250]. Високі концентрації білка S100B присутні всередині мозку, в основному в астрогліальних і шванівських клітинах, а також

у адипоцитах, хондроцитах і меланоцитах [170, 99]. Функції білка S100B залишаються недостатньо вивченими, можливо він приймає участь в рості нейронів і глії, їх проліферації та активації [57, 71]. У кролів з переломом стегнової кістки і без ознак неврологічного пошкодження концентрація білку S100B збільшувалась протягом кількох хвилин після травми, що дало змогу висунути припущення, що білок S100B вивільнявся з ненеурональних джерел [57]. У дослідженні на щурах, визначили підвищення сироваткового рівня S100B після двосторонніх переломів стегнової кістки [215]. Ці результати демонструють, що кістковий мозок може бути потенційним джерелом білка S100B [215]. Можливість вивільнення білка S100B з джерел екстрацеребральної локалізації дещо обмежує його корисність, як маркеру враження головного мозку [57]. Проте, для комплексного розуміння патогенезу ПОКД, даний маркер продовжує активно досліджуватись [147, 96, 236, 152, 248, 249].

Tau-білок є мікротрубочко-асоційованим білком, який стабілізує аксональні мікротрубочки [250]. Міститься в головному та спинному мозку [57], має різні ізоформи з молекулярною масою, що варіює від 45 до 68 кДа [57]. Фосфорилування Tau-білка пов'язане з загибеллю нейронів і визначається при нейродегенеративних процесах [57]. Підвищені концентрації Tau-білка визначались у пацієнтів з ПОКД [250]. У своєму дослідженні М.Н. Ji, Н.М. Yuan, G.F. Zhang et al. у 83 пацієнтів після ендопротезування кульшового суглобу (під спінальною анестезією), визначили периопераційні концентрації Tau-білка, фосфорильованого Tau-білка (pTau), 42 амінокислот у вигляді амілоїду (1 ($A\beta$ 1-42), Tau/A-1-42, pTau/ $A\beta$ 1-42; IL-6, IL-1 β , С-реактивного білка і малонового діальдегіду [32]. Отримані результати продемонстрували, що в пацієнтів, у котрих розвинулась ПОКД, були значно вищими рівні IL-1 β , співвідношення Tau/ $A\beta$ 1-42 і співвідношення pTau/ $A\beta$ 1-42 та нижчий рівень $A\beta$ 1-42 в спинномозковій рідині, порівняно з групою без ПОКД [143]. Вчені дійшли висновку, що дані субстрати приймають участь у розвитку ПОКД після ендопротезування кульшового суглоба при спінальній анестезії [143].

Аналогічно, дослідження Z. Xie, S. McAuliffe, C.A. Swain et al., котре включало 136 пацієнтів після ендопротезування колінного, або кульшового суглобів, визначило кореляцію передопераційних коефіцієнтів $A\beta 40/\text{Tau}$ і $A\beta 42/\text{Tau}$ з кількістю балів нейрокогнітивних тестів. За думкою вчених, коефіцієнт $A\beta/\text{Tau}$ може ідентифікувати пацієнтів з більш високим ризиком виникнення ПОКД [272].

Гліальний фібрилярний кислий білок (*Glial Fibrillary Acidic Protein*, GFAP) є мономерним білком нитки астрогліального скелету [211]. Це достовірний маркер пошкодження головного мозку та потенційно достовірний для прогнозування клінічних результатів [187].

Матриксні металопротеїнази (*Matrix metalloproteinases*, MMP) є цинкозалежними ендопептидазами, які розщеплюють більшість білків позаклітинного матриксу [57]. MMP секретуються клітинами в стінках кровоносних судин (міоцити, ендотеліальні клітини), і макрофагами [57]. MMP поділяються на: желатинази (MMP-2, MMP-9); колагенази (MMP-1, MMP-8, і MMP-13); матрилізину (MMP-7); мембранний тип MMP (MMP-14, MMP-15, MMP-16 і MMP-17); та інші (MMP-11, MMP-12) [57].

Q. Li, M. Michaud, R. Shankar et al. в 2017 році опублікували результати дослідження, котрі дали змогу дійти до висновку, що MMP-2 відіграє роль модулятора когнітивної поведінки [165]. Також, H.Y. Guo [95] та H. Xie, D. Huang, S. Zhang et al. встановили кореляцію рівнів MMP в сироватці хворих та розвитком ПОКД [271].

Убіквітин С-кінцева гідролаза-L1 (*Ubiquitin C Terminal Hydrolase-L1*, UCH-L1) є високоспецифічним нейрональним білком з молекулярною масою 24 кДа [57]. Його роль полягає в усуненні надмірних, окислених, або неправильно складених білках в центральній нервовій системі [62]. Нейропротекторний вплив UCH-L1 здійснюється шляхом окислювальних модифікацій цистеїну [62]. Внаслідок того, що білок UCH-L1 відсутній в ненеурональних джерелах, він може вважатись специфічним біомаркером уражень головного мозку [57].

Мікротрубочко-асоційований протеїн-2 (*Microtubule-Associated Protein-2*, (MAP-2)) - дендритоспецифічний і, на думку деяких авторів, є чутливим біомаркером дендритних ушкоджень [175]. У дослідженні S. Mondello, A. Gabrielli, S. Catani et al., MAP-2-концентрації корелювали з результатами шкали Глазго [190].

Основний білок мієліну (*myelin basic protein*, MBP) являє собою 30% вмісту білка мієліну [53]. Білок складається з чотирьох ізоформ з діапазоном молекулярних мас від 14 до 21,5 кДа [57]. Зміни концентрацій MBP визначались після контузії кори головного мозку в експериментальній моделі [57]. Однак не існує доказів використання MBP як біомаркеру ПОКД.

Отже, аналіз опублікованих наукових досліджень демонструє багатофакторну етіологію та, відповідно і складний, остаточно не визначений, патогенез когнітивних порушень після ортопедичних оперативних втручань. Не відомо, за яких умов починає переважати той чи інший каскад патологічних змін, предиктори ПОКД продовжують залишатись предметом гострих наукових дискусій, а результати доклінічних і клінічних досліджень часто носять суперечливий характер. Подальше вивчення патофізіологічних механізмів формування та перебігу ПОКД у хворих, зокрема після ендопротезування кульшового суглобу, як однієї з найуразливіших когорт пацієнтів, є вкрай актуальною проблемою сучасної анестезіології.

1.2 Вплив методів інтраопераційного (загальна та регіонарна анестезія) та післяопераційного знеболення, препаратів для седації на розвиток ПОКД у хворих ортопедичного профілю

Вплив загальної анестезії на когнітивну функцію після ортопедичних операцій. Аналіз проведених досліджень демонструє вплив майже усіх загальних анестетиків (інгаляційних та неінгаляційних) на когнітивну функцію [24, 2, 220].

Відповідно, на початку вивчення феномена ПОКД дослідники пов'язували її розвиток з використанням анестетиків і седативних препаратів [1,

70]. Так, C. DiMaggio, L.S. Sun, A. Kakavouli et al. праналізували результати нейрокогнітивного тестування 383 дітей, оперованих з приводу вроджених гриж в перші три роки життя. Вчені визначили, що порівняно з групою неоперованих ровесників (5050 осіб), ці діти в 2,3 рази частіше страждали поведінковими порушеннями та затримкою розвитку [70]. Дещо згодом, проведено ретроспективний аналіз 1142 пар однайцевих близнюків. Близнюки обирались, щоб виключити вплив генетичних факторів на результати дослідження. Встановлено, що близнюки прооперовані під наркозом, демонструють гірші результати навчання, порівняно з неоперованими родичами [42]. Крім цього, встановлено, що загальна анестезія (ЗА) викликає підвищення проникності мембран мітохондрій, приводячи до їх дисфункції, порушує кальцієвий гомеостаз в нейронах, пригнічує енергетичні процеси, запускаючи в результаті процеси апоптичної загибелі нейронів [18, 25, 97]. Результати дослідження 2019 року продемонстрували, що ЗА асоціюється з формуванням післяопераційних порушень вербальної та зорової пам'яті та післяопераційному збільшенні сироваткових рівнів S100B, маркеру дегенерації нейронів [136].

В 2018 році здійснений мета-аналіз (Cochrane Database of Systematic Reviews) 28 рандомізованих контрольованих досліджень (4507 пацієнтів), в якому порівнювали вплив на розвиток ПОКД загальної анестезії, вимикання свідомості при якій здійснювали пропофолом (внутрішньовенна анестезія) й інгаляційними анестетиками (севофлураном, десфлураном, ізофлураном) [188]. Автори не отримали істотних доказів впливу ЗА на частоту когнітивних порушень, смертність і тривалість перебування в стаціонарі, також не отримали статистичного підтвердження більшої ефективності пропофолу відносно попередження ПОКД, порівняно з інгаляційними анестетиками [188]. Таким чином, вплив ЗА на розвиток ПОКД, остаточно не визначений та потребує подальших досліджень. Суперечливі дані існують і щодо глибини анестезії: в деяких роботах показано, що моніторинг глибини анестезії впливає тільки на частоту розвитку післяопераційного делірію, але не ПОКД, інші автори говорять про важливість постійного підтримання глибини анестезії для

зниження ймовірності розвитку когнітивних порушень [42, 26, 132]. У дослідженні E. Farag, G.J. Chelune, A. Schubert, E.J. Mascha виявлено, що у пацієнтів з середнім рівнем Bispectral Index (BIS) 38,9 когнітивний стан через 4-6 тижнів після наркозу був кращим, ніж з середнім рівнем BIS 50,7 [80]. J. Steinmetz, K.S. Funder, B.T. Dahl, L.S. Rasmussen дослідивши 70 пацієнтів віком понад 60 років напередодні та через тиждень після некардіологічних операцій під ЗА, не виявили кореляції між когнітивним станом та глибиною наркотичного сну за показниками BIS-моніторингу [242].

Деякі дослідники стверджують, що певні речовини для анестезії, за рахунок впливу на різні механізми внутрішньоклітинної регуляції, мають здатність чинити захисний вплив відносно ішемії головного мозку, а, отже, і щодо профілактики ПОКД [259]. Науковий інтерес представляють результати дослідження J.A. Hudetz, K.M. Patterson, Z. Iqbal et al., котрі продемонстрували, що внутрішньовенне одноразове введення анестетика кетаміну у дозі 0,5 мг/кг під час анестезії знижувала частоту виникнення ПОКД протягом тижня після операції [133]. Автори дійшли висновку, що причиною є протизапальні властивості кетаміну [133].

Цікаве, з наукової точки зору, дослідження, з використанням стандартизованих методів оцінки когнітивного статусу, здійснили L. Evered, D.A. Scott, B. Silbert, P. Maruff [76]. Вчені порівняли частоту виникнення ПОКД після операцій коронарної ангіографії (під седацією), ендопротезування кульшового суглобу (під ЗА) й аорто-коронарного шунтування (під ЗА, з використанням штучного кровообігу) [76]. Через три місяці ПОКД визначалась відповідно у 21, 16 і 16% відповідно, без статистичної відмінності між групами спостереження. Дане дослідження демонструє множинність чинників ініціації мозкових післяопераційних порушень, і, імовірно, тип анестезії не відіграє вирішального значення, а є лише однією з ланок складного патофізіологічного процесу, поряд з стрес-індукованою запальною реакцією, активацією нейроендокринних факторів, тощо [76].

Порівняльний аналіз впливу загальної та регіонарної анестезії на когнітивну функцію після ортопедичних операцій. Істотна кількість наукових дискусій торкається визначення оптимальної, відносно мінімізації впливу на функціональну здатність головного мозку, методики знеболення, зокрема порівняльним дослідженням регіонарної (РА) та загальної анестезії (ЗА) при ортопедичних операціях [139, 235, 108, 213]. Дані літератури відносно вивчення впливу анестезії на ризик розвитку ПОКД суперечливі. Так, M.J. Parker, H.H. Handoll, R. Griffiths вказують на значну перевагу РА (спінальна анестезія, епідуральна анестезія, блокада периферичних нервів), в зменшенні впливу на виникнення порушень короткочасної пам'яті у хворих похилого віку [212]. Всупереч цьому, F.T. Barbosa, M.J. Jucá, A.A. Castro, J.C. Cavalcante [41]; D.N. Campbell, M. Lim, M.K. Muir et al. [143]; S.E. Mason, A. Noel-Storr, C.W. Ritchie [184], на підставі результатів власних досліджень вказують про відсутність істотної відмінності у виникненні ПОКД в групах з використанням загальної та регіонарної анестезії.

В 2015 році J.E. Scott, J.L. Mathias, A.C. Kneebone на основі метааналізу досліджень післяопераційного делірію дійшли висновку, що делірій частіше розвивається після ендопротезування суглобів, виконаних під ЗА, порівняно з регіонарними методиками, але ці відмінності не набувають статистичної значущості [232]. Ряд авторів також пов'язують виникнення ПОКД з типом анестезіологічного забезпечення [6, 12]. Так, дані, отримані M.P. Kermany, M.H. Soltani, K. Ahmadi et al. свідчать про значне зниження нейрокогнітивної функції серед пацієнтів, яким проводилася ЗА, в порівнянні з нейроаксілярною методикою [149]. Спінальна анестезія (СА), як вважають автори, сприяє меншому порушенню когнітивної функції після операції [149]. Всупереч цьому, результати дослідження L.F. Pan, D.X. Wang, J. Li, свідчать про відсутність суттєвої різниці між впливом на ПОКД загальної, або регіональної анестезії, як на 7-у добу після операції, так і через 3 місяці [209].

Певний науковий інтерес представляє дослідження, проведене М.Е. Политовим, С.Ю. Бастрикиним, Е.Л. Булановою та А.М. Овечкиним, у котрому

порівнювався вплив різних методів анестезіологічного забезпечення на розвиток ПОКД після ендопротезування кульшових та колінних суглобів [18]. Залежно від обраного методу анестезії, пацієнтів розподілили на 3 групи: група комбінованої

спінальної-епідуральної анестезії з пролонгованою епідуральною аналгезією (група СЕА); група спінальної анестезії з багатокomпонентною післяопераційною аналгезією (група СА); група загальної анестезії з багатокomпонентною післяопераційною аналгезією (група ЗА) [18]. Нейроаксіальна анестезія (СЕА та СА) передбачала введення низьких доз місцевих анестетиків і поверхневу седацию пропофолом, в групі ЗА проводився ендотрахеальний наркоз на основі севофлурану. В групі СЕА в післяопераційному періоді протягом перших післяопераційних діб - продовжена епідуральна аналгезія, в інших групах (СА та ЗА) - багатокomпонентна аналгезія (поєднання нестероїдних протизапальних засобів, нефопаму і промедолу) [18]. Загалом частота когнітивних розладів в післяопераційному періоді була вище в групі ЗА, відносно груп СА і СЕА: розвиток делірію визначався в 39,3; 25,0 і 15,6% випадків відповідно, ПОКД - 46,4; 31,3 і 20,6% відповідно [18]. Незважаючи на схожі схеми післяопераційного знеболення і приблизно однакові дози опіоїдних анальгетиків в групах СА і ЗА, частота когнітивних ускладнень була вищою в групі ЗА. Дослідники це пов'язують з нейротоксичними ефектами препаратів для загальної анестезії (опіоїдів короткої дії і інгаляційних анестетиків) і недостатньою модуляцією стрес-відповіді на хірургічну травму [18].

В цілому ряді досліджень порівнювались результати впливу різних видів анестезії (загальної проти регіонарної) при великих ортопедичних оперативних втручаннях. Опубліковані на сьогоднішній день клінічні дослідження не показали переконливу перевагу тієї чи іншої анестезії відносно профілактики ПОКД [270]. Більше того, результати міжнародних мультицентрових проспективних рандомізованих контрольованих досліджень ПОКД (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction - ISPOCD-1 и ISPOCD-2), при

котрих хворі спостерігались понад 11 років, не виявили істотного зв'язку між видом анестезіологічного забезпечення (загальна чи регіонарна анестезія) та ПОКД [222, 189, 146].

У мета-аналізі, проведеному J. Guay, проаналізовано 26 рандомізованих контрольованих досліджень і проведено порівняння груп пацієнтів, у яких застосовувалися РА та ЗА [94]. Кожна група включала понад 1100 хворих. Роль ЗА, як етіо-фактору пізньої ПОКД у дорослих, підтвердити не вдалося [94].

M.J. Jones, S.E. Piggott, R.S. Vaughan et al. рандомізували 146 пацієнтів у віці 60 років і старше, яким виконувалось ендопротезування кульшового, або колінного суглоба в групи загальної та спінальної анестезії [148]. Хворі спостерігалися протягом 90 днів. За результатами проведених нейропсихологічних тестів значущої різниці між групами в післяопераційному періоді не виявлено [148].

W.R. Nielson, A.W. Gelb, J.E. Casey et al. 98 осіб у віці 60-86 років, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба, поділили в групи загальної, або спінальної анестезії [204]. Через 3 місяці у пацієнтів обох груп когнітивних і психологічних змін не виявлено [204].

У дослідження, проведене D. Bigler, B. Adelhøj, O.U. Petring включено 40 обстежуваних старше 60 років, котрі прооперовані з приводу перелому стегнової кістки з використанням спінальної, або загальної анестезії [51]. Значущої різниці в когнітивних функціях протягом усього післяопераційного періоду в терміни спостереження до 3-х місяців не виявлено [51]. Тотожні результати отримали у 2018 році P. Tzimas, E. Samara, A. Petrou et al., котрі продемонстрували відсутність істотної відмінності між застосуванням загальної та спінальної анестезії відносно впливу на ПОКД у хворих похилого віку після хірургічних втручань внаслідок переломів стегна [253].

P. Williams-Russo, N.E. Sharrock, S. Mattis et al. спостерігали 262 пацієнта старше 40 років (середній вік 69 років), яким було проведено тотальне ендопротезування колінного суглоба [265]. Хворі були розділені на групи епідуральної і загальної анестезії. Когнітивний статус оцінювався за допомогою

10 нейропсихологічних тестів до операції, а також через тиждень і 6 місяців після операції [265]. Зміни когнітивних функцій, порівняно з вихідними показниками відзначалися до кінця 1-го тижня післяопераційного періоду, а через 6 місяців результати тестування покращувались і досягали вихідних показників, значущої різниці між групами не визначалось [265].

S. Newman, J. Stygall, S. Hirani et al. в своєму огляді описали лише одне велике дослідження з 17 проаналізованих, у котрому ЗА асоціювалася з більшим ризиком розвитку ранньої ПОКД, в порівнянні з РА, при цьому не відзначалася статистична різниця розвитку пізніх когнітивних розладів [201]. Схожі результати отримані у систематичному огляді впливу анестезії на розвиток ПОКД після суглобової артропластики M.G. Zywiell, A. Prabhu, A.V. Perruccio, R. Gandhi Zywiell et al., котрі дали змогу науковцям висунути припущення, що ЗА може бути пов'язана з підвищеним ризиком ПОКД в ранньому післяопераційному періоді, порівняно з РА, з вирівнюванням мнестичних показників між групами порівняння у пізньому післяопераційному періоді. РА також асоціювалася з меншою кількістю знеболювальних та протизапальних засобів в перші дні після операції, порівняно з пацієнтами, котрих прооперовано під ЗА [281].

L.S. Rasmussen, T. Johnson, H.M. Kuipers et al. провели мультицентрове дослідження, яке включало 428 пацієнтів старше 60 років, які перенесли некардіохірургічні операції під РА (спінальною та епідуральною), або ЗА [222]. Через 3 місяці після операції значущої різниці між групами в частоті когнітивної дисфункції не виявлено [222]. Проте, аналіз отриманих результатів продемонстрував, що короточасні порушення когнітивних функцій після ЗА зустрічаються частіше, ніж після РА [222]. Автори дійшли висновку, що у літніх пацієнтів, при відсутності протипоказань, слід віддавати перевагу РА, оскільки при цьому досягається більш ефективна післяопераційна аналгезія і значно зменшується необхідність у застосуванні опіоїдів [222].

C. Liang, J. Wei, X. Cai et al. в 2017 році порівняли ефективність та безпеку трьох методів наркозу під час тотального ендопротезування кульшового

суглобу: ЗА та регіонарні методики – каудальну епідуральну (КЕА) та спінально-епідуральну (СЕА) анестезії [87]. Результати продемонстрували, що регіонарна анестезія (КЕА та СЕА) асоціювалась з кращим антиноцицептивним потенціалом та нищою частотою ПОКД в ранньому післяопераційному періоді [167]. При порівнянні двох методик нейроаксіального блокування встановлено, що пацієнти групи СЕА, більш схильні до мнестичних порушень, порівняно з пацієнтами групи КЕА [167].

Свій внесок у наукову дискусію: "ЗА vs РА при ортопедичних операціях" внесли також і результати дослідження 2019 року, проведеного Х. Zhang, Q. Dong, J. Fang, які продемонстрували, що відносно загальної, спінальна анестезія асоціюється з швидшою появою мовного контакту та істотно нищою частотою ПОКД у ранньому післяопераційному періоді у хворих похилого віку [276].

На нашу думку, розбіжності між дослідженнями можуть бути зумовлені різними розмірами вибірки, неоднотипними методиками когнітивного тестування, що могло вплинути на статистичні та клінічні результати. Тому подальші дослідження не втрачають своєї актуальності.

Отже, ПОКД має поліетіологічний характер. Велика частина фахівців анестезіологів-реаніматологів дотримуються думки, що основним фактором розвитку ПОКД є вплив загальної анестезії [40, 278, 158]. Дослідження, що проводилися в порівняльному аспекті з вивченням впливу інгалаційних анестетиків, внутрішньовенних анестетиків, опіоїдів, дали суперечливі результати. Немає переконливих даних, які доводять, що ПОКД викликає той чи інший вид знеболення. Це ускладнення може виникати і після операцій, при яких застосовувалася регіонарна анестезія [142, 225]. На даний час немає переконливих доказів переваги регіонарної анестезії перед загальною анестезією в запобіганні стійких когнітивних порушень.

Вплив препаратів для седації при регіонарній анестезії на когнітивну функцію після ортопедичних операцій. Негативний вплив на центральну нервову систему більшості анестетиків, наркотичних анальгетиків [46], зумовив

те, що на сьогоднішній день, більшість ортопедичних операцій на нижніх кінцівках виконується в умовах РА [29, 100]. У той же час, емоційне напруження і позиційний дискомфорт, які відчуває більшість пацієнтів, які перебувають у свідомості під час операції, можуть призводити до стресових реакцій. У зв'язку

з цим, РА поєднують з медикаментозною седацією. Але при цьому висловлюється точка зору, що сама седація може бути етіологічним фактором ПОКД, як при її надмірності, так і при її неадекватності, що супроводжується частими змінами станів сон / пробудження [255].

Блокада периферичних нервів на сьогоднішній день є широко розповсюдженою при анестезіологічному супроводі ортопедичних операцій та має ряд позитивних ефектів, в першу чергу хороше післяопераційне знеболення та зменшення потреби в опіоїдах в ранньому післяопераційному періоді [67, 277, 86, 73, 208, 69]. Результати дослідження, проведеного В. Mei, Н. Zha, Х. Lu et al. в 2017 році у хворих, яким виконувалось ендопротезування кульшового суглобу, продемонстрували, що доповнення загального наркозу з неглибокою седацією блокадою попереково-крижового нервового сплетення, асоціюється з меншою частотою ПОКД в ранньому післяопераційному періоді, порівняно з групами хворих глибокої седації (без та з блокадою периферичних нервів) [186]. Проте, при повторному обстеженні через 30 діб після оперативного втручання, відмінностей по мнестично-когнітивних шкалах між трьома групами не визначалось [186]. Отже, застосування периферичних блоkad дає змогу дещо знизити глибину інтраопераційної седації, що може мати позитивний вплив на когнітивні функції в ранньому післяопераційному періоді, проте дана проблема потребує подальшого вивчення.

Проведені дослідження продемонстрували, що при порівнянні різних варіантів спинномозкової анестезії при ендопротезуванні кульшових суглобів (відносно частоти розвитку ПОКД), зокрема, використання бупівакаїну порівняно з левобупівакаїном [260]; додаткової седації інгаляційним ксеноном,

порівняно з внутрішньовенною седацією пропафолом [224]; відмінностей не визначалось.

До сьогоднішнього дня невідомо, чи впливає тип седації, що використовується для підтримки регіонарної анестезії, на частоту ПОКД. Метою дослідження, проведеного в 2018 році Y. Konishi, L.A. Evered, D.A. Scott, B.S. Silbert, було порівняння частоти виникнення ПОКД у пацієнтів, які отримували севофлуран (121 пацієнт), або пропофол (171 пацієнт) для підтримки спінальної анестезії під час ендопротезування кульшового суглоба [153]. ПОКД оцінювали післяопераційно, на 7-й день, через три місяці та через 12 місяців за допомогою нейрокогнітивного тестування [153]. Результати дослідження продемонстрували відсутність статистично значущої різниці між частотою ПОКД в будь-який момент часу між групою хворих, котрим вводився севофлуран, порівняно з хворими, для інтраопераційної седації яких вводився пропофол [153].

Вплив післяопераційного болю та методів знеболення на когнітивну функцію. Відомо, що під час операції відбувається активація антиноцицептивного захисту структур мозку, неспроможність якого призводить до надмірного збудження і виснаження енергетичного балансу нейронів кори головного мозку і підкіркових утворень [10, 109]. H. Chi, T. Kawano, T. Tamura et al. визначили, що післяопераційний біль сприяє розвитку когнітивного дефіциту після наркозу та хірургічного втручання шляхом стимуляції NMDA (N-метил-D-аспартату)-рецепторів гіпокампу [60].

H.N. Awada, I.E. Luna, H. Kehlet et al. у 2019 році опублікували результати дослідження, котрі продемонстрували значно меншу частоту розвитку ПОКД після швидкої артропластики колінного та кульшового суглобів (3,9%) [39]. При аналізі факторів, котрі корелювали з формуванням когнітивних порушень, зв'язок виявили лише з післяопераційним введенням опіоїдів [39]. Причому, ця залежність чітко корелювала з дозою морфіну, котру було використано для післяопераційного знеболення [39].

Післяопераційне застосування опіоїдів пов'язане з а більш високим ризиком розвитку ПОКД, незалежно від способу парентерального введення лікарського засобу (внутрішньовенного, внутрішньом'язового, або епідурального). Використання морфіну, порівняно з фентанілом, пов'язане з підвищеним ризиком ПОКД, за умови введення опіоїдів внутрішньовенно [98, 102], або епідурально [137]. Було також встановлено, що внутрішньовенне введення опіоїдів асоціюється з більш високою частотою ПОКД, порівняно з пероральним введенням препарату [281].

Згідно огляду наукових публікацій, застосування нестероїдних протизапальних засобів може зменшувати когнітивні порушення в ранньому післяопераційному періоді [280]. R.M. Langford, G.P. Joshi, T.J. Gan et al. у проведеному дослідженні (525 пацієнтів) визначили зниження захворюваності ПОКД на другий день після операції (1,8 % проти 5 %), у групі з внутрішньовенним введенням парекоксибу, порівняно з плацебо [161]. Науковий інтерес викликають результати дослідження 2019 року, проведеного китайськими вченими Z.J. Zhou, J. Tang, W.H. Li, W.D. Tao, результати котрого продемонстрували, що 50 мг флурбіпрофену введенного внутрішньовенно за 15 хв до операції ендопротезування кульшового суглобу, зменшувало післяопераційний біль, рівень прозапальних цитокінів та частоту ПОКД, порівняно з групами пацієнтів, яким даний препарат вводився інтраопераційно, або не вводився [279].

Регіонарні методики знеболення у цілому ряді досліджень продемонстрували зменшення ризику ПОКД в ортопедичних пацієнтів [145, 262, 263]. Так, J. Marino, J. Russo, M. Kenny et al. [180] визначили ефективність подовженої епідуральної анестезії та блокади стегнового нерва, а J.T. YaDeau, J.B. Cahill, M.W. Zawadsky et al. [274] описали ефективність одноразової блокади стегнового нерву після ендопротезування кульшового суглобу. Китайські вчені J. Li, B. Dong, W. Cai, G. Wang в 2018 році встановили, що застосування блокади поперекового нервового сплетення у пацієнтів похилого віку, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба, істотніше зменшує

післяопераційні больові відчуття, пригнічує синтез білка S-100B і знижує частоту виникнення ранньої ПОКД, порівняно з внутрішньовенним морфіновим знеболенням [164].

В 2019 році хорватські вчені G. Kristek, I. Radoš, D. Kristek et al. опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження впливу післяопераційної епідуральної (контрольованої пацієнтом) аналгезії левобупівакаїном на розвиток ПОКД після ортопедичних втручань [157]. У дослідженні визначений статистично значущий зв'язок між використанням епідурального левобупівакаїну та зменшенням маркерів запалення, меншою частотою ПОКД, порівняно з внутрішньовенною аналгезією морфіном [157].

Літературний огляд проведених на сьогоднішній день досліджень, присвячених вивченню впливу різних методів анестезіологічного забезпечення ортопедичних операцій, зокрема ендопротезування кульшових суглобів, на ПОКД демонструє:

1. рання ПОКД частіше асоціюється з використанням загальної анестезії;
2. стійка ПОКД з однаковою частотою зустрічається як при загальній, так і при регіонарній анестезії;
3. відсутність переконливої доказової бази переваг того чи іншого препарату для анестезії, седації та аналгезії;
4. застосування нейроаксіальних блокад дає змогу зменшувати глибину седації та імовірно, може мати позитивний ефект на розвиток ПОКД, проте кількість проведених досліджень не достатня;
5. негативний вплив післяопераційного знеболення опіоїдами на ПОКД, порівняно з епідуральною пацієнт-контрольованою аналгезією та нейроаксіальними блокадами.

1.3 Вплив цементного типу фіксації компонентів ендопротезу на розвиток ПОКД при ендопротезуванні суглобів

На сьогоднішній день відомо три типи фіксації компонентів ендопротезу: безцементний, цементний і гібридний [55, 176]. До цього часу немає

однозначної думки з приводу найбільш ефективного способу зміцнення вертлюжного компоненту - за допомогою кісткового цементу, або без нього [20]. Протилежні думки висловлюють не тільки окремі прихильники того чи іншого способу, а й реєстри з ендопротезування різних країн. Е. Jämsen, А. Eskelinen, М. Peltola, К. Mäkelä в своєму огляді фінського реєстру ендопротезувань кульшового суглоба не виявили відмінностей в смертності у 4509 вісімдесятирічних пацієнтів з цементною, нецементною та гібридною заміною кульшового суглобу при первинному остеоартрозі [140]. За останні три десятиліття техніка установки безцементного вертлюжного компонента зазнала суттєвих еволюційних змін, що підвищують його надійність [15]. Поряд з цим, не меншим є позитивний світовий досвід і цементної фіксації вертлюжного компоненту [55]. Це призвело до неконкурентного співіснування обох видів ендопротезування [176]. На даному етапі визначені наступні показання до цементного ендопротезування кульшового суглобу: хворі старшої вікової групи з коксартрозом, пацієнти з ревматоїдним артритом, пухлинами шийки і головки стегнової кістки, медіальними переломами шийки стегнової кістки, й іншими патологічними станами, ускладненими остеопенією і остеопорозом [176]. Основою будь-якого кісткового цементу, що використовуються при ендопротезуванні кульшового суглоба є порошкоподібна речовина - поліметилметакрилат, який був відкритий в 1902 році хіміком Otto Röhm [55]. Ідея застосування кісткового цементу для ендопротезування, що використовувався до цього в стоматологічній практиці для пломбування зубів, належить американському ортопеду Е.Д.Набашу, який в 1953 році описав в літературі особливості даної технології [266]. У 1957 році L.L. Wiltse, R.H. Hall, J.C. Stenehjem опублікували результати своїх експериментальних досліджень з використанням кісткового цементу в ортопедичній хірургії [266]. Однак довів до високого професійного рівня дану технологію J. Charnley, детально описавши ендопротезування кульшового суглобу з використанням кісткового цементу в журналі Lancet у 1961 році, що стало потужним поштовхом до впровадження цементної артропластики в клінічній ортопедії [58].

Дана операція повинна супроводжуватися більш ретельним анестезіологічним забезпеченням, в порівнянні зі звичайним ендопротезуванням [56]. Основна проблема даного виду втручань - це ймовірність розвитку на етапі установки стегового компонента ендопротезу, при введенні під тиском кісткового цементу в кістковомозковий канал, - синдрому кістково-цементної імплантації (BCIS-Bone Cement Implantation Syndrome) [14, 55]. BCIS є недостатньо вивченим явищем, яке в даний час не має узгодженого визначення. Даний синдром характеризується рядом клінічних особливостей, - від гіпоксії, гіпотонії і порушень ритму серця, - до підвищення периферичного судинного опору і зупинки серця [176]. Патофізіологія BCIS не вивчена. Введений для фіксації компонентів ендопротезу тістоподібний кістковий цемент завжди містить вільний, що не вступив в полімеризацію, мономер метилметакрилату (ММА), котрий швидко абсорбується в зіяючі кровоносні судини кісткової рани [15]. Початкові теорії були зосереджені на потраплянні метилметакрилату в циркуляцію, що викликає посилення тромбін-активованих порушень в системі гемостазу та вазодилатацію [15]. Пізніші дослідження продемонстрували потрапляння мікроемболів жиру, витісненого з кісткового мозку, в кровотік [14]. Причому, жирову мікроемболію частіше пов'язують не з токсичною дією мономера метилметакрилату, а з більшим, порівняно з бесцементним ендопротезуванням, підвищенням внутрішньокісткового тиску [176]. Також було запропоновано кілька інших механізмів впливу кісткового цементу на організм пацієнта, включаючи вивільнення гістаміну, активацію комплементу, і ендогенну канабіноїд-опосередковану вазодилатацію [15, 243, 143].

В літературі описані різні концентрації MMA в крові при ендопротезуванні [257]. Причина розбіжностей може полягати у здатності даної речовини швидко проникати через ліпідні мембрани, що обумовлює досить швидке виведення з плазми. Проте вплив мономера MMA накладається на вже існуючий розлад гемостазу, тому навіть малі його концентрації можуть

посилити хімічні зміни в кровоносних судинах легень і викликати серйозні порушення функцій серцево-судинної і дихальної систем.

Хоча немає чітких доказів щодо впливу методу анестезії на BCIS, загальні принципи ведення включають в себе передопераційну ідентифікацію пацієнтів з високим ризиком, оптимізацію їх серцево-судинного резерву перед операцією й інтраопераційну підтримку нормоволемії і високих концентрацій кисню у вдихуваному повітрі. BCIS є оборотним обмеженням у часі явищем, тому агресивна реанімація та підтримуюча терапія необхідні для зниження захворюваності і смертності [176]. Точних даних про частоту BCIS при ендопротезуванні кульшового суглоба немає, але були вивчені загальні показники смертності. Поширеність раптової смерті при даному оперативному втручанні становить 0,01% [15].

Зміни коагуляційного гомеостазу, системна вазодилатація, жирова мікроемболія, порушення дихання та інші каскади патофізіологічних змін, викликані кістковим цементом, імовірно, можуть впливати на стан церебрального кровотоку та ініціювати розвиток післяопераційних когнітивних порушень [34]. Слід зауважити, що на сьогоднішній день вкрай недостатня кількість досліджень з вивчення даної проблеми.

Результати дослідження 2019 року, проведеного С.В. Стегалов, А.М. Агеєнко, М.Н. Лебедева и др., продемонстрували, що предикторами розвитку післяопераційного делірію при ендопротезуванні кульшових суглобів є: вік, загальна анестезія і цементна фіксація ендопротезу [18]. Серед проаналізованих ними випадків ендопротезування не було критичних епізодів BCIS, проте використання цементної версії ендопротезу збільшувало ризик розвитку післяопераційного делірію приблизно у вісім разів [18].

Щоб з'ясувати, чи потрапляють мікроемболи в головний мозок під час тотального ендопротезування кульшового суглоба, C.R. Edmonds, D. Barbut, D. Hager, N.E. Sharrock провели інтраопераційне транскраніальне доплерівське ультразвукове дослідження емболії середньої мозкової артерії [74]. У 40 %

обстежуваних виявлялись емболічні сигнали різного ступеню, але зв'язку з ПОКД у даному дослідженні не визначалось [74].

Схоже дослідження проведене С. Kietaihl, А. Engel, I. Horvat Menih et al., основною метою якого було визначення частоти та характеру (твердого чи газоподібного) мікроемболії головного мозку у пацієнтів під загальною анестезією під час великих ортопедичних операцій [150]. Визначення мікроемболії проводилось також шляхом транскраніального доплерівського ультразвукового сканування. Кисневий індекс тканини головного мозку оцінювали за допомогою інфрачервоної спектроскопії [150]. Висновки даного дослідження були навіть дещо несподіваними. По-перше, під час ЗА та тотального цементного ендопротезування визначалось 6-ти кратне збільшення загальної мозкової мікроемболізації. По-друге, емболізація головного мозку в основному складалась з газоподібних мікроемболів. По-третє, вченими продемонстровано також, що хірургічна процедура не істотно впливала на регіонарну церебральну перфузію та оксигенацію [150]. Примітно, що природа мікроемболів головного мозку була в основному газоподібного походження. Проте сама ортопедична маніпуляція передбачала б появу мікроемболізації твердими частинками. Дослідники прийшли до висновку, що імовірно, причиною газової емболізації може бути ЗА, а не безпосередньо ортопедична операція [40]. У даному аспекті вони вбачають перспективу у порівняльному дослідженні регіонарної та загальної анестезії, у вивченні змін проникливості гемато-енцефалічного бар'єру, коагуляційного гомеостазу, тощо. Можливо, подальші дослідження зможли б пояснити причини газової мікроемболізації після великих ортопедичних втручань [150].

У дослідженні, проведеному А.С. Gray, L. Torrens, С. R. Howie et al. не вдалось визначити різницю в частоті ПОКД між пацієнтами після ендопротезування кульшового суглобу, у яких були виявлені церебральні емболічні елементи, і тими, хто їх не мав [93]. Вчені прийшли до висновку, що не має прямої кореляції між величиною емболічного навантаження і рівнем когнітивної дисфункції [93].

D. Tomaszewski, Z. Rybicki, M. Mozanski досліджували зміни білка S100B (маркера когнітивної дисфункції) у пацієнтів, яким проводилось тотальне ендопротезування кульшового суглоба, з або без кісткового цементу [249]. В обох групах хворих середній передопераційний рівень білка S100B був співставимий до його значень у здорових осіб групи контролю і досягав максимуму відразу після операції [249]. У цементній групі рівень виявився значно вищим, ніж у нецементній групі, і нормалізація даного показника була істотно повільнішою [249]. Підвищений сироватковий рівень білка S100B може бути обумовлений як його вивільненням з кісткового мозку, так і внаслідок потрапляння клітинних матеріалів (мікроемболів) з місця операції у головний мозок з розвитком каскаду реакцій ішемічного ушкодження.

Підвищення рівнів білка S100B при ендопротезуванні кульшового суглобу із застосуванням кісткового цементу визначали також Н. Kinoshita, Н. Iranami, К. Fujii et al. [152]. Автори пояснюють це додатковою травматизацією тканин мозку, викликаною кістковим цементом [152].

Проте, результати цих досліджень вказують лише на певний вплив кісткового цементу на структури головного мозку, та не демонструють, яким саме чином він відбувається. Більше того, визначення лише одного біомаркеру не може достовірно вказувати на ушкодження мозкових структур. Слід зауважити, що аналіз проведених на сьогоднішній день досліджень по вивченню впливу кісткового цементу на розвиток ПОКД демонструє суперечливі результати та визначає потребу у проведенні подальших досліджень у цьому напрямку.

1.4 Вплив модифікуючих факторів ризику розвитку ПОКД при ендопротезуванні суглобів (цукровий діабет, артеріальна гіпо- та гіпертензія)

Когнітивні порушення не завжди бувають наслідком тільки структурного ураження головного мозку, їх розвиток може бути зумовлений метаболічними розладами, пов'язаними з важкими соматичними, або ендокринними

захворюваннями, можуть мати місце поєднання декількох патологічних факторів [17, 27, 141, 197, 230].

Цукровий діабет, хронічна гіперглікемія і гіпоглікемія в анамнезі пов'язані з когнітивними порушеннями, але мало відомо про їх внесок у ПОКД [245]. Значний науковий інтерес представляє мета-аналіз 2017 року, проведений I. Feinkohl, G. Winterer, T. Pischon [83]. Для даного дослідження науковцями проаналізовано бази даних PubMed і Cochrane, відібрано 246 публікацій, 14 досліджень відповідали критеріям пошуку, для аналізу оброблено результати обстежень 2642 пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання, з діабетичним статусом, гіпер- і/або гіпоглікемією в анамнезі [83]. В цілому, у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) ризик розвитку ПОКД був в 1,26 рази вище, ніж у пацієнтів без ЦД (95% ВШ, 1,12-1,42) [83]. В одному дослідженні оцінювали глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД і виявили зв'язок підвищеного рівню глікованого гемоглобіну з більш високим ризиком розвитку ПОКД. На момент проведення метааналізу не було опублікованих досліджень по глікемічному рівню в недіабетичному діапазоні, або гіпоглікемії в якості потенційних предикторів ПОКД [83].

Вагомий аналіз досліджень, присвячених взаємозв'язку ЦД, гострої периопераційної гіперглікемії та гіпоглікемії з ПОКД та післяопераційним делірієм, проведений у 2018 році J. Hermanides, E. Qeva, B. Preckel, F. Bilotta [101]. В аналіз увійшли дослідження, опубліковані медичною базою даних EMBASE (1974-2018 pp) і MEDLINE (1946-2018 pp). Всі види клінічних досліджень, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні і ретроспективні когортні дослідження, були піддані скринінгу. З 2356 публікацій, 29 досліджень відповідали критеріям пошуку та базувались на результатах клінічних досліджень [101]. Згідно з проведеним аналізом, ЦД та гостра периопераційна гіперглікемія можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ПОКД та післяопераційного делірію [101].

Істотний внесок у вивчення предикторів ПОКД зробили G. Lachmann, I. Feinkohl, F. Borchers et al., провівши в 2018 році дослідження ризику

післяопераційних когнітивних порушень, пов'язаного з впливом передопераційного ЦД, артеріальної гіпертензії (АГ) й ожиріння [159]. Дослідниками відібрано вихідні дані з трьох рандомізованих контрольованих досліджень (OCTOPUS, DECS, SuDoCo) для вторинного аналізу ЦД, АГ, вихідного артеріального тиску, ожиріння (ІМТ (індекс маси тіла) ≥ 30 кг/м²), ІМТ, котрі вивчались в якості потенційних факторів ризику розвитку ПОКД в моделях множинної логістичної регресії [159]. До субаналізу увійшло 1034 пацієнта. ПОКД мала місце у 5,2 % пацієнтів з DECS, у 9,4 % з SuDoCo і у 32,1 % пацієнтів з дослідження OCTOPUS. Після поправки на вік, стать, тип операції, рандомізацію, ожиріння та АГ, - ЦД асоціювався з підвищеним ризиком ПОКД в 1,84 рази ($p = 0,01$). Ожиріння, ІМТ, АГ і вихідний рівень артеріального тиску не були пов'язані з ПОКД у повністю скоригованих моделях (всі $p > 0,05$) [159].

Що стосується лікування, спрямованого на зниження рівня глюкози, рандомізовані контрольовані дослідження не виявили додаткового позитивного ефекту інтенсивного зниження рівня глюкози на когнітивне функціонування пацієнтів з ЦД [91, 173].

Оскільки більшість пацієнтів з ЦД отримують протидіабетичні препарати впродовж тривалого часу, важливо розуміти міру їх впливу на когнітивні функції [59]. У ряді досліджень отримані дані про позитивний вплив препаратів *інсуліну* на когнітивні функції [106, 226]. Вважається, що інсулін зменшує внутрішньоклітинний вміст амілоїду, сприяє гіпофосфорилюванню та полімеризації тубуліну, стабілізації мікротрубочок. Ці ефекти зменшують нейрональну альтерацію при деменції [214]. *Метформін* – представник класу бігуанідів, відноситься до першого ряду фармакотерапії ЦД другого типу [21], збільшує поглинання глюкози в м'язах при одночасному зниженні глюконеогенезу печінки. Метформін знижує рівень інсуліну [247], запалення і тромбоз [246] і покращує чутливість тканин до інсуліну [251], що може бути передумовою для поліпшення мозкових функцій. Позитивну дію метформіну на когнітивний потенціал визначено у багатьох дослідженнях [195, 202]. Проте,

A.J. Nevado-Holgado, C.H. Kim, L. Winchester et al. у проведеному аналізі, не визначили істотного впливу метформіну на мнестичну здатність пацієнтів [200].

Тіазолідиндіони (роzigлітазон і піоглітазон) - в доклінічних дослідженнях продемонстрували здатність покращувати функцію ендотелію і тим самим перешкоджати розвитку порушень пам'яті при ЦД [174]. Результати першого клінічного дослідження розиглітазону при хворобі Альцгеймера продемонстрували поліпшення когнітивної здатності у пацієнтів [264]. Однак згодом при дослідженнях на більш великих вибірках пацієнтів не було виявлено однозначного позитивного ефекту розиглітазону на когнітивні функції пацієнтів з деменцією [87].

Похідні сульфонілсечовини (гліклазид, гліпизид) досить широко використовуються для лікування ЦД. Проведені дослідження демонструють, як позитивний вплив на мнестичну функцію [107], так і відсутність будь якого впливу на когнітивну спроможність пацієнтів з ЦД [200].

Серед протидіабетичних препаратів найбільш перспективною у поліпшенні когнітивних функцій в даний час є *інкретиннаправлена терапія*. На сьогоднішній день існують дві групи засобів інкретиннаправленої терапії - це *агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду* (ексенатид, ліраглутид, ліксісенатид, ділаглутид) і *інгібітори дипептидилпептидази-4* (сітагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин) [178, 50, 90, 59]. У ряді досліджень було відзначено, що агоністи глюкагоноподібного пептиду чинять нейропротекторний вплив на моделях інсульту [66], при хворобі Альцгеймера [90], хворобі Паркінсона [38], бічному аміотрофічному склерозі [166] і хворобі Хантінгтона [182]. У великому ретроспективному аналізі виявлено поліпшення результатів когнітивних тестів у хворих із хворобою Паркінсона і ЦД, які отримували терапію ексенатидом [47]. Результати експериментальних і клінічних досліджень демонструють позитивний вплив інгібіторів дипептидилпептидази-4, особливо сітагліптину, на когнітивні функції [227, 50, 90, 138].

Слід зауважити, що на сьогоднішній день вплив цукрознижуючих препаратів на ризик когнітивних порушень в післяопераційному періоді не є

визначеним. Звісно, описані вище результати не можна ніяким чином інтерполювати на ПОКД, дані дослідження можуть лише спонукати науковців до проведення аналогічного вивчення впливу протидіабетичних препаратів у хворих після перенесених оперативних втручань.

Вплив артеріальної гіпертензії (АГ) на когнітивну функцію на сьогоднішній день не викликає сумніву. Підвищення артеріального тиску ініціює складний каскад ішемічно-дегенеративних порушень у головному мозку, що загалом призводить до хронічних (дисциркуляторна енцефалопатія), або гострих (геморагічний та ішемічний мозкові інсульти) порушень мозкового кровообігу, які чітко асоційовані з когнітивними розладами. Встановлено, що антигіпертензивне лікування пов'язане зі зниженням ризику вікових когнітивних порушень [252], хоча Кокранівський огляд рандомізованих контрольованих досліджень, у котрих вивчалась проблема причинно-наслідкового зв'язку, виявив, що загальні висновки впливу антигіпертензивного лікування на ризик когнітивних порушень були недостатньо обґрунтованими [185]. Проте, вплив АГ на ПОКД продовжує активно досліджуватись. Відомо, наприклад, що АГ пов'язана з відкладенням бета-амілоїдного пептиду [217], патогенетичну роль якого продемонстровано у хворобі Альцгеймера [217, 63, 206]. Проведені дослідження демонструють, що низький рівень бета-амілоїду в спинномозковій рідині також пов'язаний і з розвитком ПОКД [78]. Виходячи з цих міркувань, патогенетично обґрунтованим був би вплив АГ на післяопераційні когнітивні порушення, проте, у проведених на сьогоднішній день дослідженнях, не вдалось визначити підтвердження АГ, як предиктору ПОКД.

Наприклад, значну зацікавленість викликають результати мета-аналізу досліджень впливу АГ на ризик розвитку ПОКД, проведеного у 2018 році I. Feinkohl, G. Winterer, T. Pischon. Пошук проводився у PubMed, Ovid SP і Кокранівській базах даних, відібрано 24 дослідження (4317 пацієнтів) [82]. Результати даного мета-аналізу не підтвердили зв'язок АГ з ризиком розвитку післяопераційних когнітивних порушень [82].

Стосовно впливу інтраопераційного падіння артеріального тиску на когнітивну функцію, доказова медицина теж пішла врозріз з теоретичними патофізіологічними очікуваннями. Так, міжнародне мультицентрове проспективне рандомізоване дослідження ISPOCD-1 показало, що периопераційна гіпотензія (зниження систолічного артеріального тиску менше 60% протягом 30 хв) не є предиктором ПОКД [189].

Інтраопераційна гіпотензія не пов'язана з ПОКД у літніх пацієнтів, які перенесли ЗА, - такі результати рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного T. Langer, A. Santini, F. Zadek et al. у 2019 році, за участю 101 пацієнта після великих некардіологічних операцій та 33 здорових осіб групи контролю, з визначенням когнітивної функції в ранній та пізній післяопераційні періоди [160]. У дослідженні J. Hirsch, G. DePalma, T.T. Tsai et al. теж продемонстровано, що ні абсолютна, ні відносна гіпотензія не є предикторами післяопераційного делірію у осіб після некардіологічних операцій [104].

A.J. Nevado-Holgado, C.H. Kim, L. Winchester et al. провели дослідження по вивченню впливу різноманітних фармакологічних препаратів на когнітивні функції, обстежено понад 500 тисяч осіб, серед антигіпертензивних препаратів першої лінії позитивний вплив на пам'ять та здатність до аналітичного мислення виявлено у інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (особливо у периндоприлу) та бета-адреноблокаторів; блокатори рецепторів до ангіотензину та тіазидоподібні діуретики істотно не впливали; а антагоністи кальцію (особливо ніфедипін) суттєво погіршували результати когнітивного тестування [200]. Проте, результати цього дослідження, безперечно не можна переносити на ПОКД, в ініціації котрої відіграють роль різноманітні патофізіологічні фактори. Безперечно, потрібні подальші дослідження у даному напрямку (серед ортопедичних пацієнтів та інших прооперованих осіб), оскільки, імовірно, препарати, що отримують пацієнти до планової операції, особливо ті препарати, які вони приймали багато років, можуть мати певний модулюючий вплив на когнітивну функцію. Слід зауважити, що проведений

нами літературний пошук не виявив жодного дослідження по вивченню впливу різного роду препаратів саме на післяопераційну когнітивну функцію.

Загалом, літературний огляд досліджень, присвячених визначенню предикторів виникнення ПОКД, продемонстрував, що питань значно більше, ніж відповідей. Наприклад, абсолютно невивченим залишається вплив цукрознижуючих та антигіпертензивних препаратів на ПОКД. Відсутні публікації, присвячені стратифікації ризику розвитку ПОКД у пацієнтів ортопедичного профілю, залежно від вихідних рівнів артеріального тиску, маси тіла пацієнта, рівнів глікованого гемоглобіну, доопераційного прийому тих чи інших препаратів, тощо. Розробка методу прогнозування ПОКД, за допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, які характеризуватимуть апріорну інформативність прогнозування) у пацієнтів котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамнезі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив, не лише у комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [286, 287, 288, 289].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконали на базі травматологічного відділення та відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії №1 (ВАЛІТ №1) КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (КНП ВМКЛ ШМД) м. Вінниці, і складалося з двох етапів: ретроспективного та проспективного.

На першому етапі, ретроспективно в архіві лікарні проаналізували 555 історії хвороб пацієнтів (віком від 20 до 95 років, з них 282 чоловічої та 273 жіночої статі), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ендопротезування кульшового суглоба як часткового (поліусного) так і повного (тотальної) заміни компонентів тазостегнового суглоба з використанням як цементного так і безцементного типу фіксації компонентів протезу в суглобі у відділенні травматології за період з 2017 по 2018 роки. Аналізу піддавалися всі історії хвороби пацієнтів, яким було виконано заміну кульшового суглоба, не залежно від діагнозу (перелом, коксартроз чи будь яка інша патологія).

Статистичній обробці піддавався весь період перебування пацієнта у стаціонарі. Оцінку історій хвороби проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних (наявність перенесеного в минулому інсульту чи інфаркту міокарда (ІМ) та наявність супутньої патології), об'єктивного обстеження, яке включало лабораторні (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічні показники, загальний аналіз сечі (ЗАС) та інструментальні (рентгенографія ОГК та кульшового суглоба, артеріальний тиск (АТ), індекс маси тіла (ІМТ) методи дослідження.

В проведеному дослідженні хворі розподілились за віком, відповідно до класифікації ВООЗ [125] наступним чином:

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів, котрим проводилось ендопротезування
кульшового суглоба, залежно від віку**

Вік (роки)	Кількість пацієнтів	Відсоток від загальної кількості, %
юні (до 25)	2	0,36
молоді (25 - 44)	36	6,49
середнього віку (45 - 59)	132	23,78
похилого (60 - 74)	236	42,52
старечого (75 - 90)	145	26,13
довгожителі (> 90)	4	0,72

У проведене нами ретроспективне дослідження увійшли 303 хворих, прооперованих з приводу коксартрозу (54,59 %) і 252 - з приводу переломів (45,41 %), при цьому супутню патологію діагностовано у 484 пацієнтів (87,22 %).

Таблиця 2.2

**Розподіл пацієнтів, котрим проводилось ендопротезування
кульшового суглоба, залежно від наявної супутньої патології**

Супутня патологія	Кількість пацієнтів	Відсоток від загальної кількості, %
Відсутня супутня патологія	71	12,79
ГХ	38	6,85
ЦД	11	1,98
ІХС	104	18,74
ІХС + ГХ	316	56,94
Перенесений інфаркт міокарда	3	0,54
Перенесений мозковий інсульт	2	0,36
Енцефалопатія різного генезу	2	0,36

Продовження табл. 2.2

Респіраторна патологія	3	0,54
Системні захворювання сполучної тканини	5	0,90

Примітка. Умовні позначення: ГХ – гіпертонічна хвороба, ЦД – цукровий діабет, ІХС – ішемічна хвороба серця.

Для аналізу впливу ендопротезування на розвиток ускладнень у дослідженні приймали участь пацієнти з безцементним типом фіксації компонентів протеза кульшових суглобів – 276 (49,73 %) та хворі, прооперовані із застосуванням кісткового цементу – 279 (50,27 %).

Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження пацієнтів, яке провели в умовах відділення травматології та ВАЛІТ №1 КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (МКЛ ШМД) м. Вінниці з січня 2020 року по серпень 2022 року включно.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол № 9 від 5 грудня 2019 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

У проспективному дослідженні нами обстежено 120 пацієнтів віком від 48 до 89 (в середньому $73,1 \pm 9,7$) років.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були:

- Вік хворих від 45 до 89 років включно;
- Наявність інформованої згоди на участь в дослідженні;
- Неускладнений анестезіологічний та алергологічний анамнез: відсутність інформації про непереносимість загальних та місцевих анестетиків, м'язових релаксантів, синтетичних колоїдних та плазмозамінників та інше;

- Операція ендопротезування кульшового суглоба з приводу перелому шийки стегнової кістки;
- Метод знеболення – спінальна анестезія;
- Відсутність захворювань, що асоційовані із порушенням згортання крові та генетично детерміновані (гемофілія, хвороба Вілебранда, Глацмана, природжену відсутність фібриногену та інше.);
- Відсутність захворювань ендокринної системи (ЦД, захворювання щитоподібної залози тощо);
- Анестезіологічний ризик за American Society of Anesthesiologist (ASA) II - III ступеня;
- Пацієнти, ступінь когнітивних порушень рівня деменції був не важчим за середній;

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- Ускладнений алергологічний та анестезіологічний анамнез;
- Наявність вроджених порушень згортання крові та захворювань ендокринної системи;
- Усі інші методи знеболення оперативного втручання окрім спінальної анестезії;
- Високий анестезіологічний ризик по ASA – IV ст. і вище;
- Повторне оперативне втручання (в аналіз не включали пацієнтів, які були прооперовані на початку поступлення в стаціонар і з об'єктивних причин, продовжуючи перебувати в стаціонарі, стала необхідність повторного оперативного втручання);
- Перенесений в анамнезі ІМ та/або інсульт;
- Захворювання ЦНС (зокрема інфекційні, дегенеративні, метаболічні, онкологічні та інші, а також черепно - мозкові травми, епілепсія, психози.);
- Медикаментозна, наркотична та алкогольна залежність;
- Відмова хворого від участі в дослідженні;
- Відсутність можливості забезпечення дослідження;

- Пацієнти із важким ступенем деменції;
- Пацієнти, яким виконано ендопротезування кульшового суглоба причиною якого стала інша патологія (окрім перелому шийки стегнової кістки).

Критерієм виведення пацієнтів із дослідження – відмова пацієнта надалі приймати участь у дослідженні або виявлення критеріїв не включення протягом періоду дослідження, післяопераційні ускладнення у вигляді інфаркту міокарда або інсульт.

Згідно вікової класифікації ВООЗ у проведене дослідження ввійшли пацієнти 3 вікових груп: 1 – пацієнти середнього (від 44 до 59 років) – 18 (15,0 %), 2 – похилого (від 60 до 74 років) – 42 (35,0 %) і 3 – старечого віку (від 75 до 89 років) – 60 (50,0 %). Спостерігається, що переважна більшість пацієнтів (85,0 %), включених до дослідження були похилого і старечого віку.

Тривалість госпіталізації склала від 3 до 28 (в середньому – $10,8 \pm 4,8$) діб, з них госпіталізованих до 10 діб – 57 (47,5 %) і більше 10 діб – 63 (52,5 %) відповідно.

Рівень освіти пацієнтів: початкова – 54 (45,0 %), середня – 39 (32,5 %) і вища – 27 (22,5 %).

Тип фіксації компонентів протеза – цементний – 79 (65,8 %) і без цементний – 41 (34,2 %).

Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у передопераційному періоді на 3 групи (табл. 2.3) за рахунок отримання церебропротекторів, котрі застосовувалися з профілактичною метою післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів по групах

Групи Пацієнтів	Підгрупи пацієнтів	Препарати, які приймали пацієнти	Кількість Пацієнтів
I	Контрольна група	—	36
II	1	Метилетилпіридинолу сукцинат	17
	2	Цитиколін	16
	3	Холіну альфосцерат	16
III	-	Діазепам	35

Група I (контрольна) включала 36 пацієнтів, у яких профілактика ПОКД не проводилась.

До групи II було включено 49 пацієнтів, яким проводилася профілактика ПОКД за допомогою церебропротекторів за добу до операції і продовжувалась на протязі 5 діб.

Друга група включала три підгрупи:

До 1 підгрупи II групи увійшли 17 пацієнтів, яким вводився метилетилпіридинолу сукцинат, торгова назва «Нейротропін», виробник АТ «Белмедпрепарати». Введення препарату здійснювалось шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій по 200 мг 3 рази на добу, протягом 5 діб [114], що не суперечило інструкції виробника.

До 2 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводився розчин цитиколіну в поєднанні з електролітами, торгова назва «Нейроцитин», виробник ТОВ «Юрія-Фарм». Препарат вводився по 100 мл 1 раз на добу у формі крапельного внутрішньовенного вливання (40 - 60 крапель на хвилину) на протязі 5 діб [118], що не суперечило інструкції виробника.

До 3 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводили холіну альфосцерат, торгова назва «Гліятон», виробник АТ «Фармак». Препарат вводили внутрішньовенно по 1 г (1 ампула) у розведенні на 100 мл фіз. роз-ну на протязі 5 діб [117], що не суперечило інструкції виробника.

Група ІІІ включала 35 пацієнтів, які отримували перед операцією лише діазепам, без введення церебропротекторів. Торгова назва «Сибазон», виробник ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу». Препарат вводився по 10 мг (1 ампула) внутрішньом'язово за 40 хв до операції пацієнтам, в яких при першому обстеженні за HADS (Госпітальна шкала визначення рівня тривоги і депресії) відзначався аномальний рівень тривоги (11 б і більше) [120], що не суперечило інструкції виробника.

Метилетилпіридинолу сукцинат є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, чинить антигіпоксичну, стрес-протекторну, ноотропну, протисудомну та анксиолітичну дію. Механізм дії зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Він інгібує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксидоксидази, підвищує співвідношення «ліпід-білок», зменшує в'язкість мембрани [110]. Введення препарату здійснювалось шляхом внутрішньом'язевих інєкцій по 200мг 3 рази на добу, протягом п'яти діб [115].

Нейроцитин – сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік [112]. Препарат вводився по 100 мл 1 раз на добу у формі крапельного внутрішньовенного вливання (40 – 60 крапель на хвилину) на протязі п'яти діб [119].

Холіну альфосцерат є засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків з переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Механізм дії ґрунтується на тому, що при потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну)

нейронної мембрани. Таким чином, холіну альфосцерат покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів [124]. Препарат вводили внутрішньовенно по 1 г (1 ампула) у розведенні на 100 мл фіз. роз-ну на протязі п'яти діб [116].

Сибазон — транквілізатор бензодіазепінового ряду. Чинить анксіолітичну, седативну, протисудомну, центральну міорелаксуючу дію, підвищує поріг больової чутливості, регулює нейровегетативні реакції. Механізм дії зумовлений взаємодією з бензодіазепіновими рецепторами в алостеричному центрі постсинаптичних рецепторів гамма-аміномасляної кислоти в лімбічній системі, таламусі, гіпоталамусі та вставних нейронах бічних рогів спинного мозку. Враховуючи той факт, що під час оперативних втручань рівень пацієнтів з тривожністю та страхом сягає 20%, що може бути причиною гіпертензії чи зриву ритму серця і вплинути на результати лікування [183, 196], не застосовувати препарати з анксіолітичними властивостями як діазепам досить проблематично та дискутабельно [121]. Препарат вводився по 10 мг (1 ампула) внутрішньом'язо'во за 40 хв до операції пацієнтам.

Згідно з даними наркозних карт прооперованих пацієнтів для анестезіологічної допомоги використовувалися однакові препарати для анестезії для всіх груп спостереження.

Хворі під час поступлення в стаціонар обстежувалися за єдиною схемою. Схема обстеження включала:

1. Передопераційний огляд анестезіологом з тестуванням когнітивних функцій (короткої шкали оцінки психічного статусу Mini-Mental State examination (MMSE) [126], Монреальської когнітивної шкали (MoCA) [128], госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) [122] та скорочений опитувальник якості життя ВОЗ (ВОЗКЖ-26) [127]. Також проводили оцінку больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [130] за добу до операції.

За добу до операції пацієнтам осцилометричним методом вимірювався добовий артеріальний тиск (апарат АВРМ50), за допомогою якого визначався середній артеріальний тиск (САТ). Відповідно, враховуючи показники САТ до операції, дали нам змогу утримувати відповідні інтраопераційні показники.

2. Периопераційний моніторинг показників життєво важливих органів у відповідності з Гарвардським стандартом [111] за допомогою приліжкового монітора «ЮМ-300», визначали: а) частоту дихання (ЧД) з пульсоксиметрією і плетизмографією; б) неінвазивне вимірювання АТ (НВАТ); в) ЕКГ з підрахунком частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Інтраопераційно в усіх пацієнтів визначали рівень свідомості за допомогою BIS - монітору. Біспектральний індекс – це показник глибини седації під час медикаментозного сну. Він вираховується на основі неперервної реєстрації ЕЕГ, а саме параметрів, що включають часові, частотні та спектральні характеристики ЕЕГ. На основі їх обробки виводиться єдиний універсальний індекс в діапазоні від 0 (електричне мовчання) до 100 (еквівалент суб'єкту, що знаходиться в стані бадьорості) [28].

Результати фіксували на наступних етапах дослідження у пацієнта:

- 1) до операції;
- 2) на операційному столі (протягом оперативного втручання: розріз шкіри; постановка протеза);
- 3) перевід до ВАЛІТ №1 під цілодобовий нагляд медичного персоналу.

По завершенню операції реєстрували об'єм крововтрати, темп діурезу, об'єм та склад інфузійної терапії, тривалість оперативного втручання.

3. Повторне тестування когнітивних функцій проводили на 4, 7 добу після операції та за добу до виписки.

Всі оперативні втручання були проведені під спінальною анестезією [129]. У положенні пацієнта сидячи або лежачи в асептичних умовах на рівні L-3 – L-4 проводили пункцію субарахноїдального простору. Пройшовши шкіру, підшкірно-жирову клітковину, надостисту, міжостисту, жовту зв'язки та тверду мозкову оболонку проводилась ідентифікація субарахноїдального простору. Для

виконання пункції використовували голку розміром G-25 або G-22 та анестетик 0,5 % розчин бупівакаїну. При розвитку гіпотонії через настання симпатичного нервового блоку корекція АТ проводилася вазоактивними препаратами (фенілефрин) згідно стандарту застосування для досягнення цільового середнього артеріального тиску ≥ 65 мм.рт.ст. за допомогою монітора «ЮМ - 300».

В ранньому післяопераційному періоді з метою знеболення, в плановому порядку, пацієнти отримували: комбінацію парацетамолу 1000 мг, в/в, крапельно та декскетопрофену 50 мг, в/м кожні 6 – 8 год. При недостатній ефективності парацетамолу та декскетопрофену, що оцінювалося як неможливість утримання рівня болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [113] не більше 4 балів, відповідно, використовувався морфіну гідрохлорид 10 мг, в/м.

Для дослідження ПОКД застосовували коротку шкалу оцінки психічного статусу Mini Mental State Examination (MMSE).

Первинним результатом дослідження була інцидентність розвитку ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції. У випадках проявів та збереження когнітивних порушень протягом 7 діб післяопераційного періоду користуються терміном «рання ПОКД». Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з номенклатури періопераційних когнітивних розладів, ПОКД реєстрували при зниженні показників нейропсихологічного тестування на 10 % і більше від вихідного рівня [44, 77].

В програму обстеження пацієнтів включили нейрокогнітивне та психометричне тестування для визначення стану вищої нервової діяльності, котре проводили за добу до операції за допомогою нейропсихологічних тестів. Повторну оцінку когнітивних функцій здійснювали на 4, 7 добу після операції, та за добу до виписки зі стаціонару. Набір тестів складався з короткої шкали оцінки психічного статусу Mini-Mental State examination (MMSE), Монреальської когнітивної шкали (MoCA), госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) та скорочений опитувальник якості життя BOOЗ (BOЗКЖ-26).

Також проводили оцінку больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Коротка шкала оцінки психічного статусу (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE) – короткий опитувальний, який складається з 30 пунктів, широко використовується для первинного оцінювання стану когнітивних функцій і скринінгу їх порушень, в тому числі і деменції. MMSE також використовують для оцінки динаміки когнітивних функцій на фоні проведення терапії. Шкала була розроблена в 1975 році (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. *Journal of psychiatric research* 12 (3): 189-98.), а в подальшому потерпіла багато змін. Для проходження тесту потрібно біля 10 хвилин, в ході яких відбувається коротка оцінка арифметичних здібностей людини, її пам'яті та орієнтація в часі і в просторі. Оцінка результатів відповідно: 28-30 балів – порушень немає; 24-27 балів – легкі когнітивні порушення; 19-23 балів – деменція легкого ступеня; 11-18 балів – деменція середнього ступеня важкості; 0-10 балів – важка деменція [126].

Монреальська когнітивна шкала (MoCA, від англ. Montreal Cognitive Assessment) — широко використовується як скринінг когнітивних порушень, винайдений в 1996 році Зіадам Насреддином в Монреалі, Квебек. Валідація шкали була виконана в умовах легких когнітивних порушень, на кінець шкала стала використовуватись і в інших клінічних цілях. Опитувальник являє собою тест з 30 пунктів і дає оцінку ряду когнітивних функцій, таких як: короткочасна пам'ять, увага, просторово-зорові здібності, мислення та орієнтація в часі і в просторі. Оцінка в 26 балів и більше вважається нормою. В одному дослідженні результат для осіб без когнітивних порушень склав в середньому 27,4 балів; у осіб з помірними когнітивними порушеннями — 22,1; у пацієнтів з хворобою Альцгеймера — 16,2 [128].

Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) була розроблена в 1983 році двома авторами (Zigmond A.S. і Snaith R.P.) з метою визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та

тривоги в умовах загальноомедицинської практики. Переваги шкали HADS полягають у простоті застосування і обробки, що дозволяє рекомендувати її до використання для первинного виявлення (скринінгу) тривоги та депресії. Шкала HADS відноситься до суб'єктивних методик і призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у пацієнтів стаціонару.

Шкала складена з 14 тверджень, які обслуговують дві підшкали:

- підшкала А – «тривога» (anxiety): непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13;
- підшкала D – «депресія» (depression): парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість) [122].

Скорочений опитувальник якості життя (КЖ - 26) (на англійській WHOQOL - World Health Organization's Quality of Life) був розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я з ціллю отримання якісного і незалежного інструмента оцінки якості життя людей не залежно від соціального, культурного, демографічного і політичного контексту. За визначенням ВООЗ якість життя – це сприйняття індивідуумами їх положення в житті в контексті культури і системи цінностей, в яких вони проживають, у відповідності з цілями, очікуваннями, нормами і турботами. Якість життя визначається фізичними, соціальними і емоційними факторами життя людини, які мають для неї важливе значення і на неї впливає. Якість життя – це ступінь комфорту людини як всередині себе, так і в рамках свого оточення [127].

Найпростішими з методик для оцінки інтенсивності гострого болю є візуальна аналогова шкала (Visual Analog Scale, VAS). Візуальна аналогова шкала є прямою горизонтальною лінією, зазвичай довжиною 10 сантиметрів, крайня ліва позиція якої помічена як «Болю немає», а крайня права — «Максимально можливий біль». Жодних інших позначок, поділів і написів немає. Пацієнт вказує на смужці свій стан — що далі від позначки «Болю немає», то сильніші больові відчуття [130]. Трактують:

- 0 балів – болю немає;
- 1 - 2 бали – слабкий біль;
- 3 - 4 бали – помірний біль;
- 5 - 6 балів – сильний біль;
- 7 - 8 – дуже сильний біль;
- 9 - 10 – екстремально сильний біль.

Залежно від того, як оцінений біль, призначався знеболюючий засіб [207].

Лабораторне дослідження

Лабораторні дослідження показників оксидативного стресу, запалення, стресу, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу та синаптогенезу в крові хворих проводили в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.). Забір крові здійснювали за добу до операції та на 4 добу після операції у стандартних умовах з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette («Greiner-bio-one», Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували шляхом її центрифугування при 1500 g протягом 15 хв при температурі 18-22 °C. З метою проведення біохімічних та імуноферментних досліджень аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20 °C.

Вміст інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «ІЛ - 6 ELISA» («Diacclone», Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника).

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) людини в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «Human BDNF» («RDS», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника).

Вміст фактору росту ендотелію судин людини (VEGF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору

«Human VEGF» («Invitrogen», Канада) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “CanAg NSE EIA Kit” (Fujirebio Diagnostics Inc., Goteborg, Sweden) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Cortisol ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Вміст загального білка визначали методом Лоурі [Lowry O. Ho., Rosenhbroughch N.J., Farr A.I. et all. Protein measurement with the Folin pheno reagent // J. Biol. Chem. —1951. —V. 193. —P. 265—275.], **малонового діальдегіду (МДА)** - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem. 1978;86(1):271–8.], **карбонільних груп білків (КГ)** - за реакцією з 2,4ь- динітрофенілгідразином [Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С. В. Шевчук, О. О. Пентюк, Р. А. Мусін, Н. В. Заїчко; заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. - № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. - 2 с.].

Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням можливостей електронних таблиць — Microsoft Excell і пакету статистичної обробки інформації —SPSS 23,0ll.

Кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні дані оброблені методами варіаційної статистики та представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення) або $Me [P25 - P75]$ (медіана, інтерквартильний розмах (25 та 75 процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного).

Після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл параметричні дані порівнювали за допомогою двобічного t-критерій Стюдента для двох незалежних вибірок та методу ANOVA – для декількох груп. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна – Уїтні для двох груп незалежних сукупностей або критерій Краскела – Уолліса – для декількох груп. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення χ^2 (Пірсона), визначали співвідношення шансів (Odds Ratio) та відносний ризик (Relative Risk).

Зв'язок (кореляцію) між показниками, що вивчалися, оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) та подальшим встановленням його значущості за t-критерієм. Залежно від величини коефіцієнта кореляції вираженість взаємозв'язку оцінювали наступним чином: 1,0 - 0,7 – виражений; 0,69 - 0,4 – помірний; менше 0,39 – слабкий взаємозв'язок.

Для визначення незалежних предикторів розвитку ПОКД використовували покроковий багатофакторний регресійний аналіз. В якості бінарної залежної змінної при проведенні регресійного аналізу було обрано наявність ПОКД. Відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей для всіх періопераційних показників у групах з ПОКД та без (прийнятий рівень значущості $p < 0,05$), а також вивчення характеру та сили взаємозв'язку між цими параметрами.

Граничною допустимою межею достовірності вважався показник $p < 0,05$ (95 % - й рівень значущості).

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [290].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ

Обстежено 120 пацієнтів віком від 48 до 89 (в середньому $73,1 \pm 9,7$) років, медіана віку – 75 і інтерквартильний розмах – 65 і 81 років. Серед них 37 (30,8 %) обстежених були чоловіки і 83 (69,2 %) – жінки відповідно. Звертає увагу, що обстежена вибірка в гендерному відношенні мала жіночу направленість, співвідношення жінок до чоловіків склало 2,2 до 1,0 (*різниця носила високу достовірність за критерієм $\chi^2 = 35,27, p < 0,0001$*).

Згідно вікової класифікації ВООЗ у проведене дослідження ввійшли пацієнти 3 вікових груп: 1 – пацієнти середнього (від 44 до 59 років) – 18 (15,0 %), 2 – похилого (від 60 до 74 років) – 42 (35,0 %) і 3 – старечого віку (від 75 до 89 років) – 60 (50,0 %). Спостерігається, що переважна більшість пацієнтів (85,0 %), включених до дослідження були похилого і старечого віку.

Тривалість госпіталізації склала від 3 до 28 (в середньому – $10,8 \pm 4,8$) діб, з них госпіталізованих до 10 діб – 57 (47,5 %) і більше 10 діб – 63 (52,5 %) відповідно.

Рівень освіти пацієнтів: початкова – 54 (45,0 %), середня – 39 (32,5 %) і вища – 27 (22,5 %).

Типи фіксації компонентів протезу – цементний – 79 (65,8 %) і без цементний – 41 (34,2 %).

3.1 Динаміка когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE, на 4, 7 добу та за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Нами проаналізований стан когнітивної функції пацієнтів за шкалою MMSE у балах у різні терміни спостереження після ендопротезування в загальній вибірці хворих (n=120, табл. 3.1 і 3.2). Було визначено, що на 4 добу

після ендопротезування в цілому по групі спостерігали зниження середнього балу за MMSE на 5,9 % (22,3 проти 23,7 балів, $p < 0,0001$ за критерієм Кокрана і *t*-Стьдента для зв'язаних подій). У свою чергу на 7 добу спостереження середня величина балу за MMSE зросла по відношенню до її величини на 4 добу на 2,6 % (22,9 проти 22,3 бали, $p < 0,0001$), хоча і зберігалась нижчою, порівняно з вихідною величиною, на 3,4 % (22,9 проти 22,3 бали, $p < 0,0001$). Разом з тим, за добу до виписки середня величина балу за MMSE вернулась практично на вихідний рівень – відмінності з вихідною величиною склали -0,8 %, але не носили статистичної достовірності (23,5 проти 23,7 бали, $p=0,17$).

Таблиця 3.1

Середній бал за шкалою MMSE в різні терміни спостереження

Госпіталізація (n = 120)	4 доба (n = 120)	7 доба (n = 120)	За добу до виписки (n = 120)
23,7 ± 5,3	22,3 ± 5,9	22,9 ± 5,8	23,5 ± 6,0

Примітка. У таблиці наведені: середній бал за MMSE при госпіталізації і для кожного терміну спостереження.

Таблиця 3.2

**Динаміка когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE у балах,
в різні терміни спостереження**

	Госпіталізація	4 доба	7 доба	За добу до виписки
Госпіталізація	-	-5,9 % $P < 0,0001$	-3,4 % $P < 0,0001$	-0,8 % $P = 0,17$
4 доба	-5,9 % $P < 0,0001$	-	+2,6 % $P < 0,0001$	+5,1 % $P < 0,0001$
7 доба	-3,4 % $P < 0,0001$	+2,6 % $P < 0,0001$	-	+2,5 % $P = 0,004$
За добу до виписки	-0,8 % $P = 0,17$	+5,1 % $P < 0,0001$	+2,5 % $P = 0,004$	-

Примітки:

1. У таблиці наведені: динаміка балів у % як порівняно з вихідною величиною, так і іншими термінами спостереження та достовірність різниці середніх балів між групами. Остання розрахована за критерієм Кокрана і T-test for Dependent Samples;
2. Динаміка балів за різні періоди спостереження розрахована в % за формулою $[(\text{max} - \text{min} \text{ значення}) / \text{max}] * 100$, характер динаміки позначений знаком "-" – негативна і "+" – позитивна відповідно).

Таким чином, слід було констатувати той факт, що в пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, реєструється суттєве зниження середнього балу за MMSE в ранні терміни спостереження – на 4 (-5,9 %) і 7 добу (-3,4 %) з максимальними змінами на 4 добу після операції. У свою чергу за добу до виписки (середній термін госпіталізації, як зазначено в розділі 2, склав $10,8 \pm 4,8$ діб) середній бал за MMSE наблизився до вихідного значення, але у цих даних була відсутня статистична достовірність між цими величинами ($p = 0,17$). Виходячи з отриманих даних можливо стверджувати про певне порушення когнітивної функції в обстежених нами пацієнтів на 4 і на 7 добу, з максимальними змінами на 4 добу, після проведеного ендопротезування кульшового суглоба.

Крім оцінки загального балу за MMSE і його динаміки нами проаналізована тяжкість когнітивної дисфункції і виділені рівні когнітивних порушень, що відповідають когнітивним порушенням рівня деменції за принципом наведеним у таблиці 3.3 у різні періоди спостереження за хворими.

Таблиця 3.3

Когнітивні порушення рівня деменції, визначеної за шкалою MMSE, у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба у різні терміни спостереження

Ступінь когнітивного дефіциту	Терміни спостереження				P
	Госпіталізація (n = 120)	4 доба (n = 120)	7 доба (n = 120)	За добу до виписки (n = 120)	
Відсутні когнітивні розлади (28 – 30 балів)	47 (39,2 %)	30 (25,0 %)	40 (33,3 %)	48 (41,0 %)	P1 - 2 = 0,02 P2 - 4 = 0,01
Динаміка абс. кількість (%)	-	-17 (-36,2 %)	-7 (-14,9 %)	+1 (+2,1 %)	-
Легкі когнітивні розлади (24 – 27 балів)	17 (14,2 %)	28 (23,3 %)	21 (17,5 %)	19 (15,8 %)	P1 - 2 = 0,07
Динаміка абс. кількість (%)	-	+11 (+64,7 %)	+4 (+23,5 %)	+2 (+11,8 %)	-

Продовження табл. 3.3

Когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеня (19 – 23 балів)	31 (25,8 %)	28 (23,3 %)	28 (23,3 %)	24 (20,0 %)	НД
Динаміка абс. кількість (%)	-	-3 (-9,7 %)	-3 (-9,7 %)	-7 (-22,6 %)	-
Когнітивні порушення рівня деменції середнього ступеня тяжкості (11 – 18 балів)	25 (20,8 %)	34 (28,3 %)	31 (25,8 %)	29 (24,2 %)	НД
Динаміка абс. кількість (%)	-	+9 (+36,0 %)	+6 (+24,0 %)	+4 (+16,0 %)	-

Примітки:

1. Достовірність різниці % між групами розрахована за критерієм χ^2 ;
1. Абсолютна (кількість випадків) і відносна (% випадків) динаміка розрахована по відношенню до випадків на момент госпіталізації.

Показано, що на момент госпіталізації в 47 (39, 2 %) пацієнтів когнітивні розлади не визначались, у 17 (14,2 %) – були визначені легкі когнітивні розлади, у 31 (25,8 %) – когнітивні порушення рівня деменції легкого і в 25 (20,8 %) – середнього ступеня тяжкості відповідно. Отже, звертає увагу той факт, що майже 60 % пацієнтів, які були госпіталізовані для проведення ендопротезування кульшового суглоба мали різні за тяжкістю когнітивні розлади.

Знову ж, як і при попередньому аналізі, звертав увагу той факт, що найбільш суттєва негативна трансформація когнітивного статусу пацієнтів відбувалась на 4 добу після ендопротезування. Так, у цей термін, порівняно з вихідними даними, реєстрували зменшення випадків без когнітивних порушень на 36,2 % (з 47 до 30 випадків) та збільшення – з легкими когнітивними розладами на 64,7 % (з 17 до 28) і когнітивними порушеннями рівня деменції середнього ступеня тяжкості на 36,0 % (з 25 до 34) відповідно. При цьому кількість випадків з відсутніми когнітивними розладами за цей термін була суттєво нижчою порівняно як з вихідним станом, так і станом за добу до виписки (25,0 % проти 39,2 і 41,0 %, $p = 0,02$ і $0,01$ відповідно за критерієм χ^2). Крім того в цей термін визначалась тенденція до зростання випадків з легкими когнітивними розладами порівняно з вихідним станом (23,3 проти 14,2 %, $p = 0,07$).

На 7 добу після ендопротезування, порівняно з вихідними даними, спостерігали зменшення випадків з відсутніми когнітивними розладами на 14,9 % (з 47 до 40 випадків) і когнітивних порушень рівня деменції легкого ступеня на 9,7 % (з 31 до 28) та збільшення випадків з легкими когнітивними розладами на 23,5 % (з 17 до 21) і рівня деменції середнього ступеня тяжкості на 24,0 % (з 25 до 31).

У свою чергу за добу до виписки пацієнтів, порівняно з даними при госпіталізації, реєстрували збільшення випадків з відсутніми когнітивними розладами на 2,1 % (з 47 до 48 випадків), з легкими когнітивними розладами на 11,8 % (з 17 до 19) і когнітивних порушень рівня деменції середнього ступеня

тяжкості на 16,0 % (з 25 до 29) та зменшення випадків когнітивних порушень рівня деменції легкого ступеня на 22,6 % (з 31 до 24).

Безумовно, найбільший інтерес для нас викликав аналіз випадків з негативною динамікою когнітивної функції (рис. 3.1) на різних етапах спостереження за хворими.

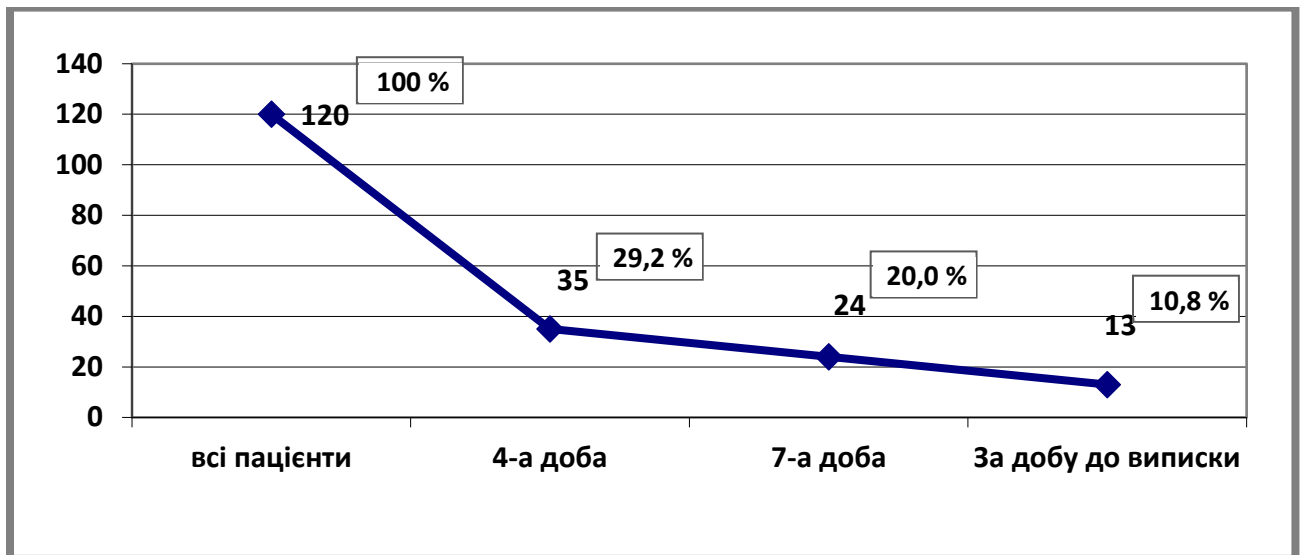


Рис. 3.1. Кількість випадків з негативною динамікою когнітивної функції в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба в різні терміни спостереження.

Примітка. Погіршення когнітивної функції вважалось у разі переходу пацієнта в більш тяжкий ступінь когнітивного порушення, порівняно з вихідним станом, в відповідний термін спостереження.

Так, випадок з негативною динамікою когнітивної функції розцінювався у разі переходу пацієнта в більш тяжкий ступінь когнітивних порушень (табл. 3.3), порівняно з вихідним станом в відповідний термін спостереження. Спостерігалось, що на 4 добу було зареєстровано 35 (29,2 %) випадків з негативною динамікою когнітивної функції, на 7 – 24 (20,0 %) і за добу до виписки – 13 (10,8 %) випадків відповідно. Слід сказати, що саме пацієнти з негативною динамікою когнітивної функції склали основні клінічні групи для

подальшого порівняльного аналізу, який наведений у наступних розділах дисертації.

Рис. 3.2 демонструє реальну еволюцію когнітивної функції в пацієнтів з негативною динамікою. Наведені дані свідчать, що у 16 із 35 (45,7 %) пацієнтів на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба спостерігали появу легких когнітивних розладів і в одного (2,9 %) – когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеня при їх відсутності на етапі госпіталізації (в таблиці $0 \rightarrow 1$ і $0 \rightarrow 2$ відповідно). У 7 (20,0 %) пацієнтів на 4 добу реєстрували перехід з рівня легких когнітивних розладів до рівня деменції легкого ступеня ($1 \rightarrow 2$) і 11 (31,4 %) – когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеня в середнього ступеня тяжкості ($2 \rightarrow 3$).

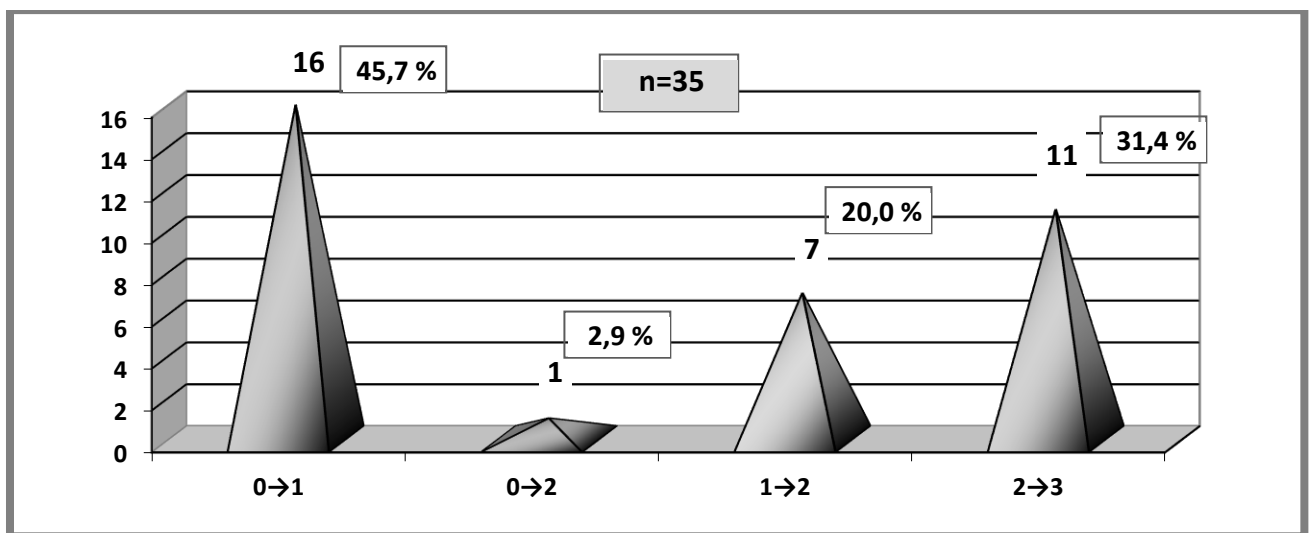


Рис. 3.2. Еволюція когнітивних порушень на 4 добу спостереження у пацієнтів з негативною динамікою.

Примітки (тут і наступних рисунках):

1. “0” – 28-30 балів за MMSE (немає когнітивних порушень); “1” – 24-27 балів (легкі когнітивні порушення); “2” – 19-23 балів (когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеню) і “3” – 11-18 балів (когнітивні порушення рівня деменції середнього ступеня тяжкості);

2. Знак “ $\rightarrow$ ” позначає перехід в більш високий ступінь когнітивних порушень.

Таким чином, у переважної (77,1 %) більшості пацієнтів на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба негативна динаміка когнітивної функції проявлялась у вигляді появи легких когнітивних розладів при їх відсутності та появи когнітивних порушень рівня деменції середнього ступеня тяжкості при наявності їх легкого ступеня на момент госпіталізації пацієнтів.

У свою чергу на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба (рис. 3.3) негативна динаміка когнітивної функції, порівняно з даними при госпіталізації, зберігалась у 24 з 35 (68,6 %) пацієнтів. У 10 (41,6 %) пацієнтів це проявлялось появою легких когнітивних розладів при їх відсутності на етапі госпіталізації, у 7 (29,2 %) – реєстрували перехід з легких когнітивних розладів до когнітивних порушень рівня деменції легкого ступеня і ще в 7 (29,2 %) – когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеня в середнього ступеня тяжкості.

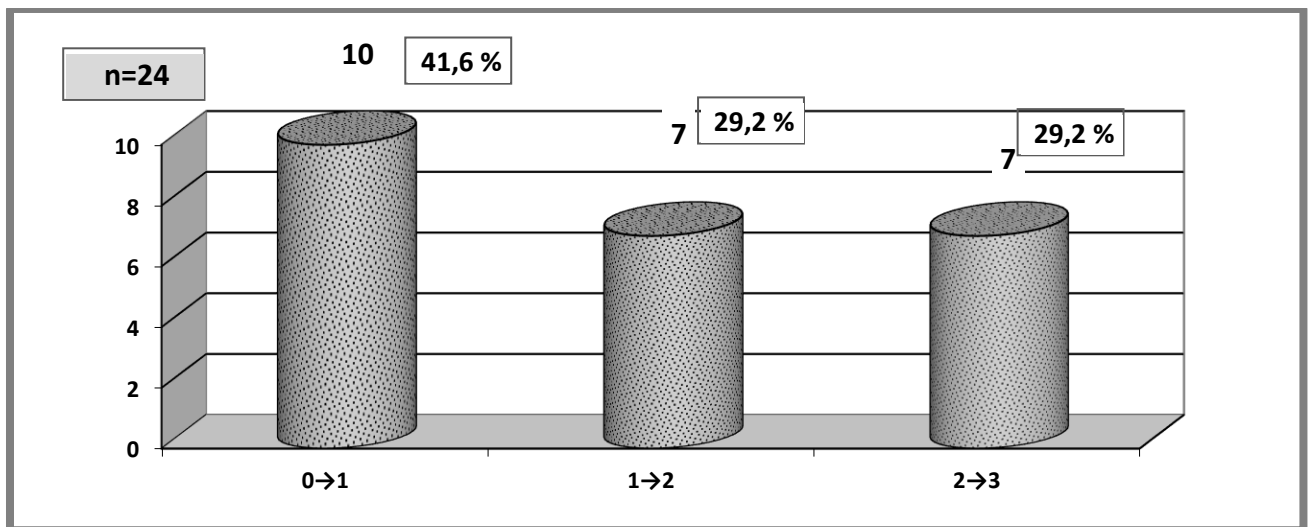


Рис. 3.3. Еволюція когнітивних порушень на 7 добу спостереження у пацієнтів з негативною динамікою.

Отже, на 7 добу, порівняно з 4 добою, після ендопротезування кульшового суглоба реєструється зменшення випадків зміни когнітивного статусу в порівнянні з показниками на момент госпіталізації.

У свою чергу за добу до виписки лише в 13 з 35 (37,1 %) зберігалась негативна динаміка когнітивної функції (рис. 3.4), від загальної вибірки частка

цих пацієнтів складала майже 11 %. У 7 (53,8 %) цих пацієнтів це характеризувалось збереженням легких когнітивних розладів при їх відсутності на етапі госпіталізації, у 1 (7,7 %) – реєстрували перехід з легких когнітивних розладів до рівня деменції легкого ступеня і ще в 4 (30,8 %) – когнітивні порушення рівня деменції легкого ступеня в середнього ступеня тяжкості. 1 (7,7 %) пацієнт на етапі виписки взагалі перейшов з легких когнітивних розладів до рівня деменції середнього ступеня тяжкості, що свідчило про суттєве прогресування в нього когнітивних розладів.

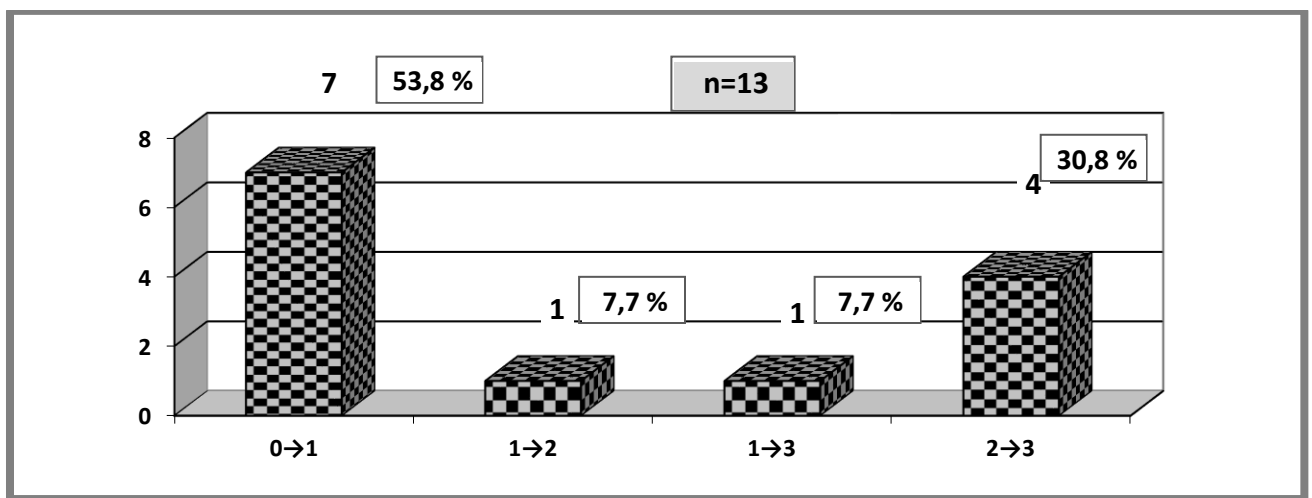


Рис. 3.4. Еволюція когнітивних порушень на момент виписки з стаціонару в пацієнтів з негативною динамікою.

3.2 Динаміка когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників

Наведений груповий аналіз різних клінічних і інструментальних показників залежно від характеру динаміки когнітивних порушень, зареєстрованих на 4 добу після ендопротезування. До групи з негативною динамікою когнітивної функції увійшли пацієнти ($n = 35$), які при оцінюванні когнітивної функції за шкалою MMSE на 4 добу після ендопротезування, виявили трансформацію в більш тяжкий ступінь когнітивних розладів (детальний аналіз наведений у розділі 3.1). У свою чергу група порівняння ($n =$

85) була сформована з пацієнтів, у яких при оцінці когнітивної функції не визначали переходу когнітивних порушень на більш вищий ступінь.

У таблиці 3.4 показані зміни середнього балу за MMSE на 4 добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції. Спостерігалось, що в обох групах на 4 добу середній бал був достовірно нижчим порівняно з його рівнем при госпіталізації – зменшення на 2,6 % ($p = 0,0006$ за T-test for Dependent Samples) у групі без негативної динаміки і на 13,9 % ($p < 0,0001$) – у групі з негативною динамікою когнітивної функції. З іншого боку при відсутності достовірної різниці ($p > 0,07$) між групами у середній величині балу за різні терміни спостереження, в групі з негативною динамікою реєструвалось більш значиме зниження середнього балу (-13,9 проти -2,6 %, $p = 0,01$ за T-test for Independent Samples).

Таблиця 3.4

**Зміни середнього балу за MMSE на 4-у добу після ендопротезування
залежно від динаміки когнітивної функції**

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
При госпіталізації	23,2 ± 5,4	25,1 ± 4,8	0,08
На 4 добу	22,6 ± 6,1	21,6 ± 5,3	0,42
Динаміка в %	-2,6 %	-13,9 %	0,01
P	0,0006	< 0,0001	-

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно.

Отже, слід було констатувати наступне, що у всіх виділених клінічних групах на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба реєструється

суттєве зниження середнього балу за MMSE. Останнє в групі з негативною динамікою носить більш значущий характер і в 5,3 рази перевищує зміни середнього балу в групі без негативної динаміки когнітивної функції.

Для оцінки рівня когнітивної функції ми також використали Монреальський когнітивний тест (MoCA), як додатковий до MMSE. У таблиці 3.5 показані зміни середнього балу за MoCA на 4 добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції.

Таблиця 3.5

**Зміни середнього балу за MoCA на 4-у добу після ендопротезування
залежно від динаміки когнітивної функції**

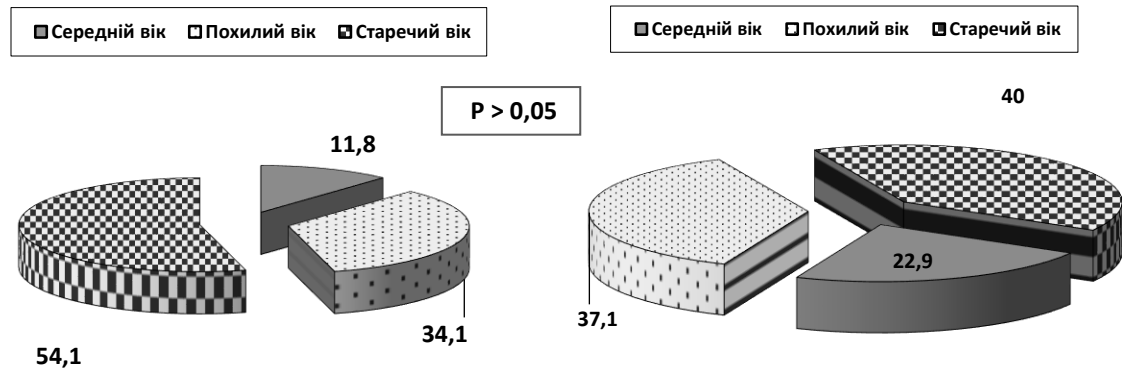
Характеристик и пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
При госпіталізації	17,8 ± 6,8	18,2 ± 6,4	0,76
На 4 добу	17,8 ± 7,4	16,1 ± 6,1	0,24

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

За результатами оцінювання когнітивної функції у виділених клінічних групах на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба реєструється суттєве зниження середнього балу за MoCA у групі з негативною динамікою когнітивної функції, що відповідає результатам отриманих і при тестуванні за MMSE.

Аналіз вікових характеристик пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування (рис. 3.5) свідчив про відсутність статистично значимих відмінностей між групами. Середній вік пацієнтів був дещо нижче (71,0 проти 74,0 років, $p = 0,12$) в групі з негативною динамікою

порівняно з групою без такої. Крім того в цій групі визначали тенденцію до зростання частки пацієнтів середнього віку (22,9 проти 11,8 %, $p = 0,13$) і зменшення пацієнтів старечого віку відповідно (40,0 проти 54,1%, $p = 0,16$), що не мало статистично значимої різниці.

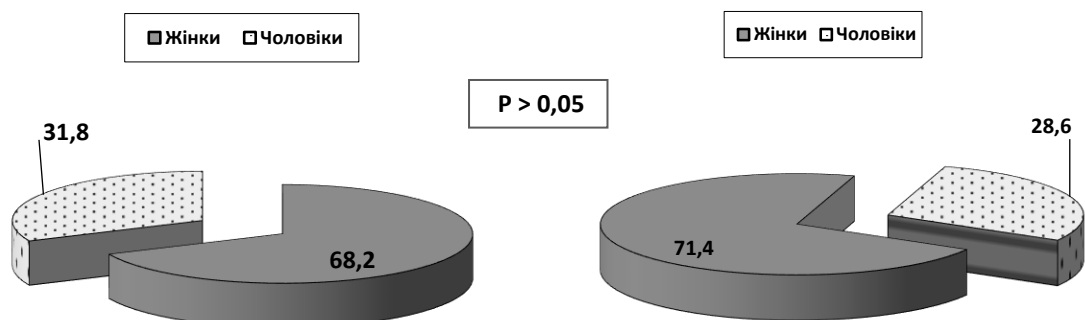


Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
74,0 ± 9,7 років	71,0 ± 9,6 років	0,12

Рис. 3.5. Розподіл за віковими градаціями (у %) і середній вік залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 і кількісних показників – за T-test for Independent Samples.

Статевий розподіл між групами (рис. 3.6), як і в попередньому випадку не виявив статистично значимих розбіжностей між групами. Знову звертало увагу, що в дослідженні домінували жінки, їх частка в групах склала 68,2 і 71,4 % відповідно.



Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)
---	--

Рис. 3.6. Статевий розподіл (у %) залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Певний академічний інтерес для нас склав аналіз динаміки когнітивної функції залежно від рівня освіти пацієнтів (рис. 3.7), який свідчив про переконливу відсутність статистичної достовірності ($p > 0,80$ за критерієм χ^2) між групами.

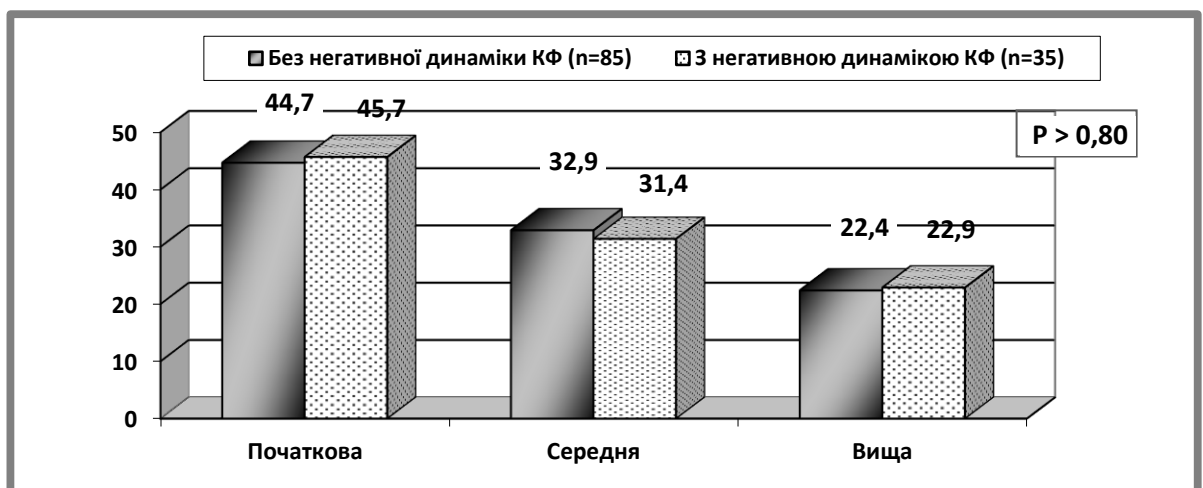


Рис. 3.7. Рівень освіти (розподіл у %) залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Таким чином, результати проведеного аналізу свідчили про відсутність асоціації характеру динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба з віком, статтю і рівнем освіти пацієнтів.

Аналіз середньої величини індексу маси тіла (ІМТ) та характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу (табл. 3.6) показав, що в групі з негативною динамікою, порівняно з групою без неї,

спостерігали суттєво вищий % пацієнтів з тяжким ожирінням (III ступеня) (5,7 % проти 0, $p = 0,03$ за критерієм χ^2) при одночасній тенденції до меншої кількості випадків з легким і помірним ожирінням (2,9 проти 10,6 % і 0 проти 4,7 %, $p = 0,16$ і $0,19$ відповідно). При цьому середня величина ІМТ в цих групах не показала достовірних відмінностей (26,1 і 25,7 кг/м² відповідно, $p = 0,66$ за T-test for Independent Samples). Отже, отримані дані демонстрували, що лише тяжке ожиріння (ІМТ > 40 кг/м²) виявило асоціацію з негативною динамікою когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба.

Таблиця 3.6

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=35)	P
ІМТ, кг/м ²	26,1 ± 4,0	25,7 ± 4,7	0,66
Нормальна вага, абс. (%)	40 (47,1 %)	17 (48,6 %)	0,88
Надлишкова вага, абс. (%)	32 (37,6 %)	15 (42,9 %)	0,59
Ожиріння I ст., абс. (%)	9 (10,6 %)	1 (2,9 %)	0,16
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (4,7 %)	0 (0)	0,19
Ожиріння III ст., абс. (%)	0 (0)	2 (5,7 %)	0,03

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків - за критерієм χ^2 .

Проведений аналіз варіанту фіксації компонентів протезу і характеру знеболення залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба (табл. 3.7) свідчив про певну асоціацію негативної динаміки когнітивної функції з характером знеболення, а саме – з більш частим застосуванням морфіну гідрохлориду в якості знеболення цих пацієнтів (97,1 проти 82,4 %, $p = 0,03$ за критерієм χ^2). Крім того, в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї спостерігали тенденцію до збільшення випадків з застосуванням безцементного і зменшення – цементного типу фіксації компонентів протезу кульшового суглоба відповідно (45,7 проти 29,4 % і 54,3 проти 70,6 %, $p = 0,09$).

Таблиця 3.7

Вид фіксації компонентів протезу і характер знеболення залежно від динаміки когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
Тип фіксації компонентів протезу			
Цементний	60 (70,6 %)	19 (54,3 %)	0,09
Безцементний	25 (29,4 %)	16 (45,7 %)	0,09
Характер знеболення			
Без морфіну гідрохлориду	15 (17,6 %)	1 (2,9 %)	0,03
З морфіном гідрохлоридом	70 (82,4 %)	34 (97,1 %)	0,03

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Проведений нами аналіз деяких показників (середній АТ в мм рт. ст. і глибина седації під час медикаментозного сну в балах) на різних етапах операції залежно від динаміки когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування (табл. 3.8) свідчив про відсутність будь-яких статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$). Останнє демонструвало відсутність асоціації між цими показниками і характером динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба.

Таблиця 3.8

Зміни деяких показників на різних етапах операції залежно від динаміки когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
Середній артеріальний тиск (САТ) в мм рт. ст.			
До втручання	109,7 ± 16,9	105,4 ± 13,6	0,19
На операційному столі	102,9 ± 19,1	107,6 ± 20,1	0,23
На розрізі	94,6 ± 16,9	91,7 ± 26,0	0,46
На постановці протезу	84,4 ± 15,5	82,0 ± 16,4	0,64
На момент переводу з операційної	89,5 ± 15,9	89,9 ± 16,5	0,90
Глибина седації (BIS) під час медикаментозного сну в балах			
На операційному столі	97,5 ± 1,1	97,3 ± 2,6	0,47
На розрізі	96,1 ± 2,8	95,8 ± 2,9	0,55
На постановці протезу	90,7 ± 7,0	89,4 ± 6,8	0,34
На момент переводу з операційної	95,6 ± 3,4	95,7 ± 4,2	0,73

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

У таблиці 3.9 наведений аналіз характеру змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування.

Таблиця 3.9

Характер змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування

Проаналізовані показники	Без динаміки когнітивної функції (n = 85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 35)	P
<i>Рівень гемоглобіну крові в г/л в різні терміни спостереження</i>			
При госпіталізації	126,5 ± 17,7	125,9 ± 19,5	0,86
На 1 добу	114,3 ± 16,9	116,2 ± 14,3	0,54
На 4 добу	109,2 ± 17,5	112,7 ± 15,6	0,30
<i>Характер анемії при госпіталізації</i>			
Анемія відсутня	45 (52,9 %)	23 (65,7 %)	0,19
1 ступінь	35 (41,2 %)	8 (22,9 %)	0,06
2 ступінь	4 (4,7 %)	4 (11,4 %)	0,17
3 ступінь	1 (1,2 %)	0 (0)	0,51
<i>Характер анемії в 1 добу госпіталізації</i>			
Анемія відсутня	18 (21,2 %)	12 (34,3 %)	0,13
1 ступінь	49 (57,6 %)	18 (51,4 %)	0,53
2 ступінь	18 (21,2 %)	5 (14,3 %)	0,38
3 ступінь	0 (0)	0 (0)	-
<i>Характер анемії на 4 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	13 (15,3 %)	9 (25,7 %)	0,18
1 ступінь	45 (52,9 %)	18 (51,4 %)	0,88
2 ступінь	23 (27,1 %)	7 (20,0 %)	0,41

Продовження табл. 3.9

3 ступінь	4 (4,7 %)	1 (2,9 %)	0,64
<i>Інтенсивність болю в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$5,2 \pm 1,7$	$5,4 \pm 2,0$	0,63
На 4 добу	$3,7 \pm 2,0$	$4,9 \pm 1,6$	0,002
<i>Рівень депресії в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$8,1 \pm 3,7$	$6,9 \pm 4,0$	0,13
На 4 добу	$8,7 \pm 3,8$	$8,6 \pm 4,0$	0,90
<i>Рівень тривоги в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$9,4 \pm 3,2$	$8,4 \pm 3,9$	0,14
На 4 добу	$9,5 \pm 4,3$	$9,9 \pm 4,0$	0,58
<i>Фізичне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$46,6 \pm 15,2$	$39,8 \pm 17,4$	0,04
На 4 добу	$41,3 \pm 15,7$	$39,2 \pm 15,7$	0,48
<i>Психічне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$53,1 \pm 13,7$	$51,8 \pm 13,2$	0,63
На 4 добу	$49,2 \pm 12,3$	$44,3 \pm 12,7$	0,04
<i>Соціальна компонента за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$49,2 \pm 13,9$	$46,9 \pm 15,8$	0,43
На 4 добу	$46,6 \pm 16,0$	$40,9 \pm 12,6$	0,06
<i>Сфера оточення за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$51,6 \pm 12,5$	$52,9 \pm 12,9$	0,61
На 4 добу	$51,9 \pm 10,3$	$47,5 \pm 13,4$	0,06

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2 .

В групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, реєстрували суттєво більшу інтенсивність болю на 4 добу (4,9 проти 3,7 балів, $p = 0,002$ за T-test for Independent Samples), нижчий рівень фізичного

здоров'я на момент госпіталізації (39,8 проти 46,6 балів, $p = 0,04$) і психічного здоров'я на 4 добу (44,3 проти 49,2 бали, $p = 0,04$) та тенденцію до нижчого рівня соціальної компоненти здоров'я (40,9 проти 46,6 балів, $p = 0,06$) і сфери оточення на 4 добу після ендопротезування за шкалою SF-26 (47,5 проти 51,9 балів, $p = 0,06$).

3.3 Динаміка когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників

Аналіз змін середнього балу за шкалою MMSE після ендопротезування (табл. 3.10) свідчив, що в групі без негативної динаміки когнітивної функції ($n = 96$) на 4 добу показник зменшився на 4,3 % порівняно з вихідною величиною ($p < 0,0001$ за T-test for Dependent Samples), в той час як на 7 добу його величина повернулася до вихідного рівня (зміни по відношенню до неї склали -0,43 %, $p = 0,46$). Отже, слід було констатувати, що в групі без негативної динаміки когнітивної функції, при суттєвих змінах величини середнього балу за MMSE на 4 і на 7 добу спостерігали вирівнювання середньої величини показника до його рівня при госпіталізації.

Таблиця 3.10

Зміни середнього балу за MMSE на 7 добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції ($n = 96$)	З негативною динамікою когнітивної функції ($n=24$)	P
При госпіталізації	$23,3 \pm 5,5$	$25,5 \pm 3,6$	$0,06$
На 4 добу	$22,3 \pm 6,2$	$22,2 \pm 4,4$	$0,95$

Продовження табл. 3.10

<i>Динаміка в %</i>	-4,3 %	-12,9 %	0,0 4
P	< 0,0001	< 0,0001	-
На 7 добу	23,2 ± 6,0	22,0 ± 4,7	0,3 8
<i>Динаміка в %</i>	-0,43 %	-13,7 %	0,0 01
P	0,46	< 0,0001	-

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно.

Абсолютно інша картина змін визначалась в групі з негативною динамікою когнітивної функції ($n = 24$). Так, у цих пацієнтів спостерігали суттєве зменшення величини сумарного балу за MMSE як на 4 (на 12,9 %, $p < 0,0001$), так і на 7 (на 13,7 %, $p < 0,0001$) добу порівняно з вихідною величиною. При цьому зменшення величини середнього балу, порівняно з вихідною величиною, у групі з негативною динамікою було суттєво вищим порівняно з його зміною в групі без негативної динаміки – (-12,9) проти -4,3 % ($p = 0,04$ за T-test for Independent Samples) на 4 і на 7 добу – (-13,7) проти -0,43 % ($p = 0,001$) відповідно. Останнє виглядало абсолютно логічним, оскільки саме за характером когнітивних порушень нами формувались основні групи порівняння.

У таблиці 3.11 показані зміни середнього балу за MoCA на 7 добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції.

Таблиця 3.11

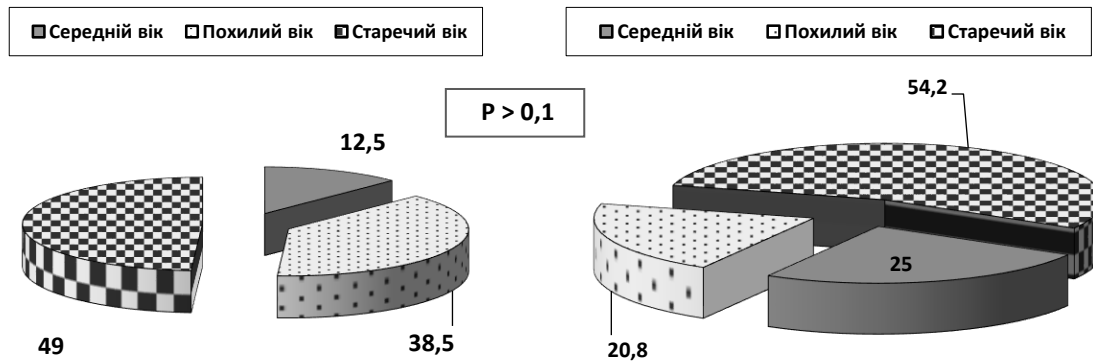
**Зміни середнього балу за МоСА на 7-у добу після ендопротезування
залежно від динаміки когнітивної функції**

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=24)	P
При госпіталізації	18,0 ± 6,9	17,8 ± 5,5	0,89
На 4 добу	17,7 ± 7,4	15,8 ± 5,4	0,25
На 7 добу	18,8 ± 7,6	17,0 ± 6,1	0,30

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

За результатами оцінювання когнітивної функції за МоСА у виділених клінічних групах на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба спостерігаємо ту ж картину, що й при оцінюванні когнітивної функції за MMSE в групі з негативною динамікою.

Аналіз вікового розподілу пацієнтів (рис. 3.8) між групами не показав достовірних відмінностей ($p > 0,1$ за критерієм χ^2). Визначалась лише тенденція до більшої частки пацієнтів середнього і меншої – похилого віку в групі з негативною динамікою когнітивної функції – 25,0 проти 12,5 % і 20,8 проти 38,5 %, $p = 0,12$ і $0,10$ відповідно, при практично однаковій величині середнього віку в групах (73,2 і 72,8 років, $p = 0,85$ за T-test for Independent Samples).

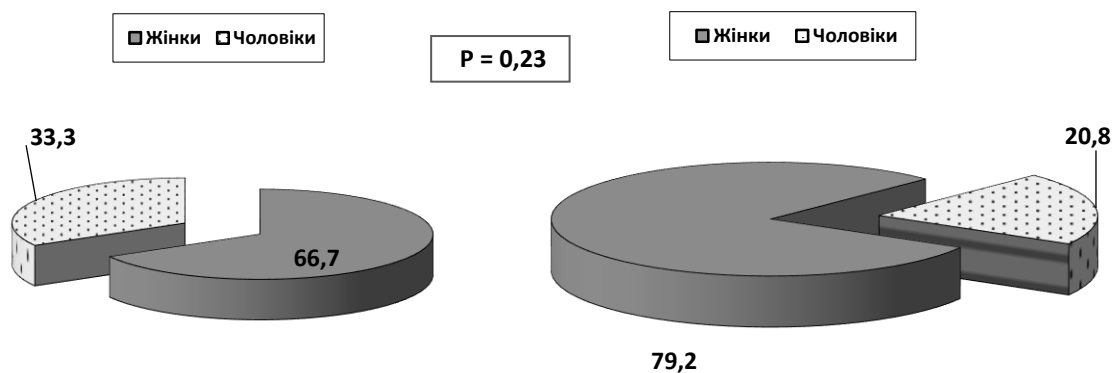


Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)	P
73,2 ± 9,5	72,8 ± 11,0	0,85

Рис. 3.8. Розподіл за віковими градаціями (у %) і середній вік залежно від динаміки когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 і середнього віку – за T-test for Independent Samples.

У свою чергу аналіз статевого розподілу між групами (рис. 3.9) також не виявив статистично значимих відмінностей. У групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, визначали лише деяку тенденцію до більшої частки жінок і меншої – чоловіків відповідно (79,2 проти 66,7 % і 20,8 проти 33,3 %, $p = 0,23$).



Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)
--	---

Рис. 3.9. Статевий розподіл (у %) залежно від динаміки когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Аналіз рівня освіти в групах без та з негативною динамікою когнітивної функції (рис. 3.10) свідчив про відсутність будь-яких статистичних відмінностей між групами ($p > 0,70$).

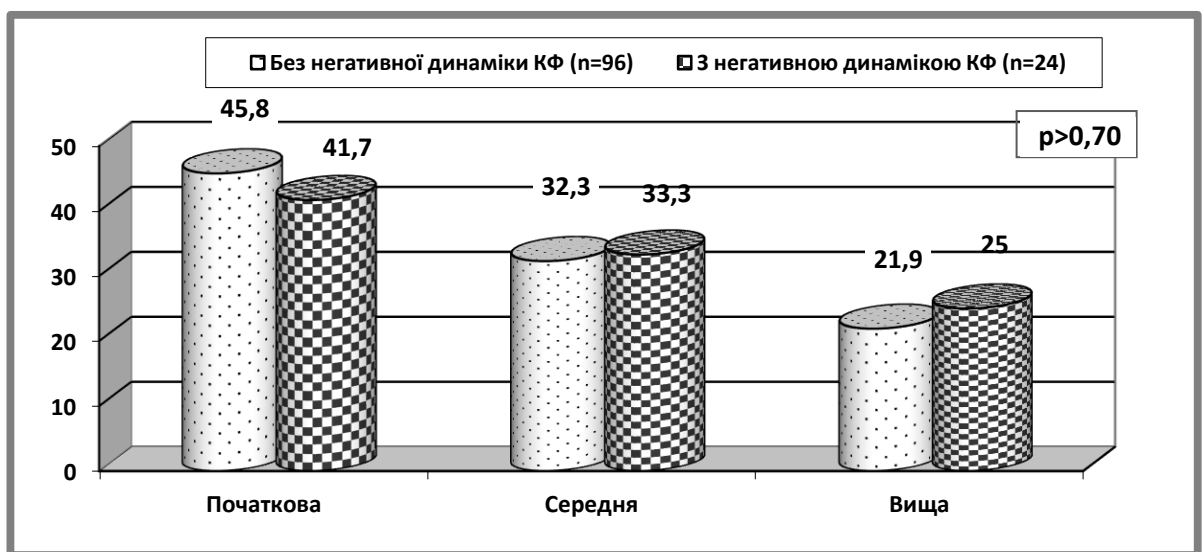


Рис. 3.10. Рівень освіти (розподіл у %) залежно від динаміки когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування.

Примітки:

1. КФ – когнітивна функція;
2. Достовірність різниці % між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Отже, результати проведеного аналізу демонстрували відсутність статистично значимої асоціації між порушеннями когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба з віком, статтю і рівнем освіти пацієнтів. Звертає увагу, що в цьому відношенні дані на 7 добу абсолютно відтворюють дані, отримані на 4 добу після ендопротезування.

Аналіз величини індексу маси тіла і характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування (табл. 3.12)

свідчив про наявність певної асоціації негативної динаміки когнітивної функції з тяжким (III ступінь) аліментарно-конституційним ожирінням, що підтверджувалось суттєво вищим % цих випадків у групі з негативною динамікою порівняно з групою без неї – 8,3 % проти 0, $p = 0,004$ за критерієм χ^2 . Попри те ці зміни відбувались при відсутності значимих відмінностей у середній величині ІМТ між групами (25,8 і 26,6 кг/м², $p = 0,41$ за T-test for Independent Samples).

Таблиця 3.12

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)	P
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 3,8	26,6 ± 5,5	0,41
Нормальна вага, абс. (%)	44 (45,8 %)	13 (54,2 %)	0,46
Надлишкова вага, абс. (%)	40 (41,7 %)	7 (29,2 %)	0,26
Ожиріння I ст., абс. (%)	8 (8,3 %)	2 (8,3 %)	1,00
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (4,2 %)	0 (0)	0,30
Ожиріння III ст., абс. (%)	0 (0)	2 (8,3 %)	0,004

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2 .

Знову ж, як і при аналізі на 4 добу, на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба (табл. 3.13) спостерігали певну асоціацію між негативною динамікою когнітивної функції та частотою застосування морфіну гідрохлориду у якості знеболення в цих пацієнтів. Так, частота його використання в групі з негативною динамікою суттєво перевищила таку в групі без неї (100 проти 83,3 %, $p = 0,03$ за критерієм χ^2).

Таблиця 3.13

Вид протезування і характер знеболення залежно від динаміки когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативною динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)	P
<i>Тип фіксації компонентів протезу</i>			
Цементний	64 (66,7 %)	15 (62,5 %)	0,70
Безцементний	32 (33,3 %)	9 (37,5 %)	0,70
<i>Характер знеболення</i>			
Без морфіну гідрохлориду	16 (16,7 %)	0 (0)	0,03
З морфіном гідрохлоридом	80 (83,3 %)	24 (100 %)	0,03

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Слід зауважити, що нами не виявлено суттєвих відмінностей між групами з різною динамікою когнітивної функції (табл. 3.14) при аналізі середніх величин САТ і середнього балу глибини седації під час медикаментозного сну на різних етапах хірургічного втручання. Останнє виключало зв'язок між особливостями інтраопераційного ведення пацієнтів і характером когнітивної функції при ендопротезуванні кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Таблиця 3.14

Зміни деяких показників на різних етапах операції залежно від динаміки когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)	P
<i>Середній артеріальний тиск (САТ) в мм рт. ст.</i>			
До втручання	108,8 ± 16,9	107,0 ± 12,6	0,62
На операційному столі	104,0 ± 17,9	105,8 ± 25,3	0,68
На розрізі	93,9 ± 17,0	93,4 ± 29,2	0,92
На постановці протезу	83,6 ± 15,4	80,8 ± 16,9	0,42
На момент переводу з операційної	89,5 ± 15,7	90,3 ± 17,7	0,83
<i>Глибина сетації (BIS) під час медикаментозного сну в балах</i>			
На операційному столі	97,4 ± 1,8	97,7 ± 1,6	0,49
На розрізі	96,0 ± 2,9	96,3 ± 2,9	0,63
На постановці протезу	90,7 ± 7,0	89,0 ± 6,6	0,28
На момент переводу з операційної	95,8 ± 3,9	96,3 ± 2,5	0,51

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

У свою чергу аналіз змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування (табл. 3.15) показав певні статистично значущі закономірності. Так, в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, реєстрували зменшення випадків анемії 1 ступеня (12,5 проти 41,7 %, $p = 0,008$

за критерієм χ^2), і збільшення – анемії II ступеня відповідно (20,8 проти 3,1 %, $p = 0,002$), яку діагностували при госпіталізації пацієнтів. Спостерігалось, що на подальших етапах післяопераційного ведення пацієнтів ця закономірність повністю втрачалась.

Таблиця 3.15

Характер змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 24)	P
<i>Рівень гемоглобіну крові в г/л</i>			
При госпіталізації	126,8 ± 16,7	124,7 ± 23,6	0,61
На 1 добу	114,8 ± 15,9	115,3 ± 18,0	0,90
На 4 добу	109,9 ± 16,2	111,6 ± 20,6	0,66
На 7 добу	109,3 ± 16,2	112,5 ± 21,4	0,43
<i>Характер анемії при госпіталізації</i>			
Анемія відсутня	52 (54,2 %)	16 (66,7 %)	0,27
1 ступінь	40 (41,7 %)	3 (12,5 %)	0,008
2 ступінь	3 (3,1 %)	5 (20,8 %)	0,002
3 ступінь	1 (1,0 %)	0 (0)	0,62
<i>Характер анемії в 1 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	24 (25,0 %)	6 (25,0 %)	1,00
1 ступінь	54 (56,3 %)	13 (54,2 %)	0,85
2 ступінь	18 (18,8 %)	5 (20,8 %)	0,82
3 ступінь	0 (0)	0 (0)	-
<i>Характер анемії на 4 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	15 (15,6 %)	7 (29,2 %)	0,12
1 ступінь	53 (55,2 %)	10 (41,7 %)	0,23

Продовження табл. 3.15

2 ступінь	25 (26,0 %)	5 (20,8 %)	0,59
3 ступінь	3 (3,1 %)	2 (8,3 %)	0,25
Характер анемії на 7 добу після ендопротезування			
Анемія відсутня	16 (16,7 %)	7 (29,2 %)	0,16
1 ступінь	55 (57,3 %)	9 (37,5 %)	0,08
2 ступінь	21 (21,9 %)	6 (25,0 %)	0,74
3 ступінь	4 (4,2 %)	2 (8,3 %)	0,40
Інтенсивність болю в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	5,3 ± 1,8	4,9 ± 1,9	0,30
На 4 добу	3,9 ± 1,9	4,8 ± 1,9	0,04
На 7 добу	2,3 ± 1,7	2,8 ± 1,5	0,12
Рівень депресії в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	7,6 ± 3,7	8,1 ± 4,3	0,56
На 4 добу	8,4 ± 3,8	9,9 ± 3,9	0,09
На 7 добу	6,4 ± 3,8	7,8 ± 4,0	0,11
Рівень тривоги в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	9,1 ± 3,2	9,0 ± 4,4	0,85
На 4 добу	9,3 ± 4,0	10,8 ± 4,8	0,13
На 7 добу	7,0 ± 4,0	7,3 ± 4,1	0,70
Фізичне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	45,2 ± 15,7	42,3 ± 17,8	0,44
На 4 добу	41,6 ± 14,4	37,2 ± 19,7	0,22
На 7 добу	47,6 ± 14,2	44,3 ± 18,4	0,34
Психічне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	50,9 ± 12,7	59,8 ± 14,6	0,004
На 4 добу	47,7 ± 12,5	48,1 ± 13,4	0,88
На 7 добу	51,0 ± 12,6	51,4 ± 11,2	0,88
Соціальна компонента за SF-26 в різні терміни спостереження в балах			
При госпіталізації	47,1 ± 13,6	54,2 ± 16,6	0,03

Продовження табл. 3.15

На 4 добу	$44,7 \pm 15,2$	$45,6 \pm 15,9$	0,79
На 7 добу	$49,0 \pm 13,4$	$50,0 \pm 13,7$	0,73
<i>Сфера оточення за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	$51,0 \pm 11,6$	$56,0 \pm 15,4$	0,07
На 4 добу	$50,3 \pm 11,0$	$52,0 \pm 13,3$	0,58
На 7 добу	$54,0 \pm 11,3$	$51,0 \pm 13,0$	0,26

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2 .

Крім того в групі з негативною динамікою когнітивної функції на 7 добу після ендопротезування, порівняно з групою без неї, реєстрували суттєве збільшення інтенсивності болю на 4 (4,8 проти 3,9 балів, $p = 0,04$ за T-test for Independent Samples) і тенденцію до його зростання на 7 добу (2,8 проти 2,3 бали, $p = 0,12$); тенденцію до збільшення рівня депресії на 4 (9,9 проти 8,4 бали, $p = 0,09$) і 7 добу (7,8 проти 6,4 бали, $p = 0,11$); суттєве збільшення рівня порушення психічного здоров'я і соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на момент госпіталізації (59,8 проти 50,9 балів, $p = 0,004$ і 54,2 проти 47,1 балів, $p = 0,03$ відповідно) при вирівнюванні цих параметрів у групах на 4 і 7 добу ($p > 0,70$); тенденцію до збільшення рівня сфери оточення за SF-26 на момент госпіталізації (56,0 проти 51,0 балів, $p = 0,07$) при зміні цієї тенденції на зворотну на 7 добу (51,0 проти 54,0 балів, $p = 0,26$).

Таким чином, проведений аналіз деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень на 7 добу показав принципово інші асоціації, порівняно з такими, які реєструвались на 4 добу після ендопротезування. Так, була отримана асоціація між негативною динамікою когнітивної функції на 7 добу і збільшенням випадків анемії II ступеня на момент госпіталізації (така закономірність була відсутня при аналізі на 4 добу), збільшенням рівня психічного здоров'я і соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на момент госпіталізації при втраті цієї закономірності на 4 і 7 добу (принципово інша закономірність була визначена при аналізі на 4 добу –

рівень психічного здоров'я на момент госпіталізації не відрізнявся між групами, проте на 4 добу він був суттєво нижчим в групі з негативною динамікою, зміни соціальної компоненти на 4 добу не носили статистичної достовірності). Отже, слід було констатувати дещо інший спектр асоціацій негативної динаміки когнітивної функції на 7 добу порівняно з 4.

3.4 Динаміка когнітивних порушень за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників

Аналіз змін середнього балу за MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба залежно від динаміки когнітивної функції (табл. 3.16) показав, що у групі без негативної динаміки за добу до виписки ($n = 107$) середній бал максимально знижувався на 4 (на 5,1 % порівняно з вихідною величиною, $p < 0,0001$ за T-test for Dependent Samples), у меншій мірі на 7 (на 2,1 %, $p = 0,01$), а за добу до виписки його величина вернулась на вихідний рівень (зміни по відношенню до вихідної величини склали +0,84 %, $p=0,42$). Виходячи з цих даних, слід думати, що у переважної більшості пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, не дивлячись на зниження середнього балу за MMSE на 4 і 7 добу, на момент виписки зі стаціонару його величина повертається на вихідний рівень.

Таблиця 3.16

Зміни середнього балу за MMSE за добу до виписки після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
При госпіталізації	23,4 ± 5,4	25,9 ± 3,8	0,11

Продовження табл. 3.16

На 4 добу	$22,2 \pm 6,0$	$22,7 \pm 4,2$	0,78
Динаміка в %	-5,1 %	-12,4 %	0,16
P	< 0,0001	< 0,0001	-
На 7 добу	$22,9 \pm 5,9$	$22,6 \pm 5,2$	0,83
Динаміка в %	-2,1 %	-12,7 %	0,02
P	0,01	0,0002	-
За добу до виписки	$23,6 \pm 6,0$	$22,1 \pm 5,4$	0,38
Динаміка в %	+0,85 %	-14,7 %	< 0,0001
P	0,42	0,0006	-

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T- test for Dependent Samples відповідно.

Дещо за іншим сценарієм відбувалась зміна величини середнього балу за MMSE в групі пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки ($n = 13$). Так, у цих пацієнтів реєстрували суттєве зниження величини середнього балу на 4 (на 12,4 %, $p < 0,0001$), 7 (на 12,7 %, $p = 0,0002$) і за добу до виписки (на 14,7 %, $p = 0,0006$) порівняно з вихідною величиною. Порівняно з динамікою середнього балу за MMSE в групі пацієнтів без негативної динаміки, у групі з негативною динамікою когнітивної функції, його зміни носили більш значущий характер з тенденцією до достовірності на 4 (-12,4 проти -5,1 %, $p = 0,16$ за – T-test for Dependent Samples) і статистичною значимістю на 7 (-12,7 проти -2,1 %, $p = 0,02$) і за добу до виписки (-14,7 проти +0,85 %, $p < 0,0001$). Отже, отримані дані демонстрували що серед обстеженої когорти після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією 13 із 120 (10,8 %) пацієнтів виявляють суттєве зниження середньої величини балу за MMSE порівняно з вихідною величиною. Останнє свідчить, що приблизно у 11 % пацієнтів слід констатувати клінічно маніфестоване погіршення когнітивної функції в післяопераційному періоді.

У таблиці 3.17 показані зміни середнього балу за MoCA за добу до виписки після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції.

Таблиця 3.17

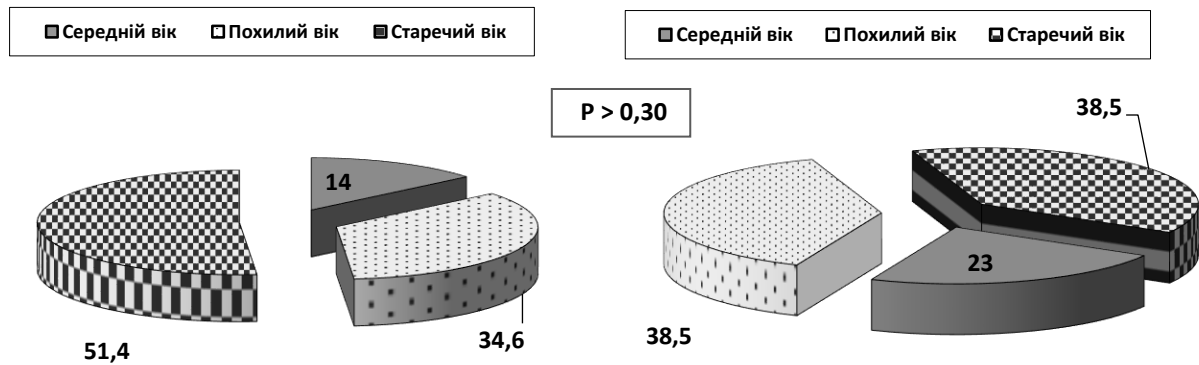
**Зміни середнього балу за МоСА за добу до виписки після
ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції**

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=24)	P
При госпіталізації	17,8 ± 6,8	18,6 ± 5,2	0,68
На 4 добу	17,4 ± 7,2	16,4 ± 5,6	0,62
На 7 добу	18,6 ± 7,5	17,2 ± 5,6	0,50
За добу до виписки	19,0 ± 7,5	17,2 ± 5,7	0,41

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

Результати середнього балу, отримані при оцінюванні когнітивної функції за шкалою МоСА за добу до виписки, співставні з отриманими результатами оцінювання за шкалою MMSE як в групі без негативної динаміки когнітивної функції так і в групі з негативною динамікою.

При відсутності статистичної достовірності за величиною середнього віку пацієнтів (73,4 і 70,6 років, $p = 0,33$ за T-test for Independent Samples) (рис. 3.11), все ж таки в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, визначалась певна тенденція до збільшення частки пацієнтів середнього (23,0 проти 14,0 %, $p = 0,38$ за критерієм χ^2) і зменшення частки пацієнтів похилого віку (38,5 проти 51,4 %, $p = 0,37$). Отже, аналізуючи ці дані слід думати, що більш молоді пацієнти в більшій мірі схильні до післяопераційних порушень когнітивної функції ніж літні пацієнти.

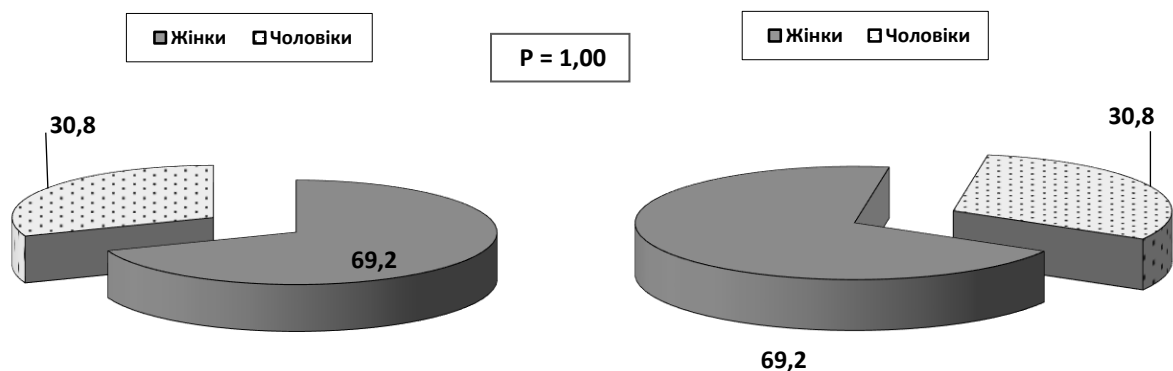


Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
73,4 ± 9,8	70,6 ± 9,9	0,33

Рис. 3.11. Розподіл за віковими градаціями (у %) і середній вік залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 і середнього віку – за T-test for Independent Samples.

Статевий розподіл пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки (рис. 3.12) показав абсолютну однорідність груп (30,8 % чоловіки і 69,2 % жінки відповідно в обох групах, $p = 1,00$ за критерієм χ^2). Таким чином, результати дослідження демонстрували відсутність асоціації статі пацієнтів з динамікою післяопераційних когнітивних порушень.



Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)
---	---

Рис. 3.12. Статевий розподіл (у %) залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки після ендопротезування.

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Натомість результати аналізу рівня освіти пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки (рис. 3.13) показав про певну тенденцію до зменшення частки пацієнтів з середньою (15,4 проти 34,6 %, $p = 0,16$ за критерієм χ^2) і збільшення – з вищою освітою (38,5 проти 20,6 %, $p = 0,14$) в групі з негативною динамікою порівняно з групою без неї. Ці зміни відбувались при зіставлених % пацієнтів з початковою освітою (44,9 і 46,2 %, $p = 0,92$), які складали майже половину обстежених.

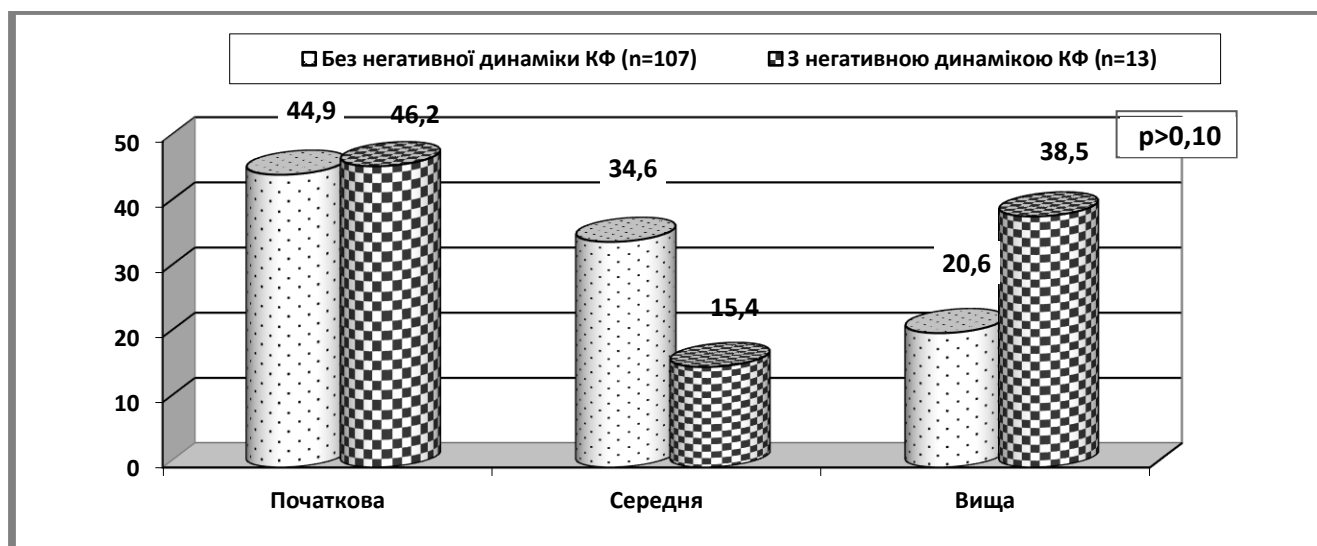


Рис. 3.13. Рівень освіти (розподіл у %) залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки після ендопротезування.

Примітки:

1. КФ – когнітивна функція;
2. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Аналіз середньої величини індексу маси тіла і характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки (табл. 3.18) свідчив лише про наявність тенденції до зростання середньої величини індексу маси тіла (27,6 проти 25,8 кг/м², $p = 0,14$ за T-test for Independent Samples) і випадків з тяжким аліментарно-конституційним ожирінням (7,7 проти 0,9 %, p

= 0,07 за критерієм χ^2) у групі пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції порівняно з групою без неї. Таким чином, результати аналізу наводять на думку про певну залежність тяжкого ожиріння з розвитком когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. На наш погляд, відсутність статистично значимої достовірності пов'язано, насамперед, з невеликою кількістю пацієнтів у групі з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки.

Таблиця 3.18

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 4,0	27,6 ± 5,5	0,14
Нормальна вага, абс. (%)	52 (48,6 %)	5 (38,5 %)	0,48
Надлишкова вага, абс. (%)	42 (39,3 %)	5 (38,5 %)	0,95
Ожиріння I ст., абс. (%)	8 (7,5 %)	2 (15,4 %)	0,33
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (3,7 %)	0 (0)	0,47
Ожиріння III ст., абс. (%)	1 (0,9 %)	1 (7,7 %)	0,07

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2 .

Результати аналізу варіантів протезування і знеболення залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки (табл. 3.19) показали відсутність будь-яких статистичних відмінностей між групами. Якщо врахувати результати подібного аналізу в інші терміни спостереження за пацієнтами, то

спостерігається втрата статистично значущої асоціації негативної динаміки когнітивної функції на момент виписки пацієнтів з характером знеболення, а саме з використанням морфіну гідрохлориду.

Таблиця 3.19

Вид протезування і характер знеболення залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
<i>Тип фіксації компонентів протезу</i>			
Цементний	71 (66,4 %)	8 (61,5 %)	0,72
Безцементний	36 (33,6 %)	5 (38,5 %)	0,72
<i>Характер знеболення</i>			
Без морфіну гідрохлориду	15 (14,0 %)	1 (7,7 %)	0,52
З морфіном гідрохлоридом	92 (86,0 %)	12 (92,3 %)	0,52

Примітка. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Звертає увагу, що аналіз табл. 3.20 не виявив асоціацій між деякими показниками на різних етапах операції з характером динаміки когнітивної функції за добу до виписки.

Таблиця 3.20

Зміни деяких показників на різних етапах операції залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
<i>Середній артеріальний тиск (САТ) в мм рт. ст.</i>			
До втручання	108,8 ± 16,4	105,7 ± 13,9	0,51
На операційному столі	104,0 ± 19,0	106,5 ± 23,9	0,66
На розрізі	94,0 ± 18,9	92,1 ± 28,3	0,74
На постановці протезу	83,8 ± 15,6	76,9 ± 16,2	0,13
На момент переводу з операційної	89,0 ± 15,6	95,5 ± 19,3	0,17
<i>Глибина сечації (BIS) під час медикаментозного сну в балах</i>			
На операційному столі	97,4 ± 1,8	97,9 ± 1,3	0,43
На розрізі	96,0 ± 2,8	96,5 ± 3,4	0,50
На постановці протезу	90,5 ± 7,0	89,3 ± 6,9	0,57
На момент переводу з операційної	95,8 ± 3,8	97,0 ± 1,6	0,25

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples.

Практично аналогічною вигляділа картина змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки після ендопротезування (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Характер змін деяких лабораторних і клінічних показників залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без динаміки когнітивної функції (n = 107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n = 13)	P
<i>Рівень гемоглобіну крові в г/л</i>			
При госпіталізації	126,4 ± 18,0	126,5 ± 20,1	0,97
На 1 добу	115,2 ± 16,5	112,6 ± 13,8	0,59
На 4 добу	110,2 ± 17,2	110,5 ± 16,2	0,95
На 7 добу	110,0 ± 17,3	109,9 ± 17,1	0,99
За добу до виписки	112,4 ± 16,8	112,2 ± 16,8	0,97
<i>Характер анемії при госпіталізації</i>			
Анемія відсутня	60 (56,1 %)	8 (61,5 %)	0,70
1 ступінь	40 (37,4 %)	3 (23,1 %)	0,30
2 ступінь	6 (5,6 %)	2 (15,4 %)	0,18
3 ступінь	1 (0,9 %)	0 (0)	0,72
<i>Характер анемії в 1 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	27 (25,2 %)	3 (23,1 %)	0,86
1 ступінь	60 (56,1 %)	7 (53,8 %)	0,87
2 ступінь	20 (18,7 %)	3 (23,1 %)	0,70
3 ступінь	0 (0)	0 (0)	-
<i>Характер анемії на 4 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	19 (17,8 %)	3 (23,1 %)	0,63
1 ступінь	57 (53,3 %)	6 (46,2 %)	0,62
2 ступінь	27 (25,2 %)	3 (23,1 %)	0,86
3 ступінь	4 (3,7 %)	1 (7,7 %)	0,50
<i>Характер анемії на 7 добу після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	20 (18,7 %)	3 (23,1 %)	0,70
1 ступінь	58 (54,2 %)	6 (46,2 %)	0,58
2 ступінь	24 (22,4 %)	3 (23,1 %)	0,95
3 ступінь	5 (4,7 %)	1 (7,7 %)	0,63
<i>Характер анемії за добу до виписки після ендопротезування</i>			
Анемія відсутня	25 (23,4 %)	3 (23,1 %)	0,98
1 ступінь	58 (54,2 %)	7 (53,8 %)	0,98

Продовження табл. 3.21

2 ступінь	22 (20,6 %)	3 (23,1 %)	0,83
3 ступінь	2 (1,9 %)	0 (0)	0,61
<i>Інтенсивність болю в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	5,3 ± 1,7	4,9 ± 1,9	0,48
На 4 добу	4,0 ± 1,9	4,6 ± 2,1	0,28
На 7 добу	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,4	0,96
За добу до виписки	1,6 ± 1,5	2,7 ± 1,5	0,02
<i>Рівень депресії в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	7,8 ± 3,7	7,2 ± 5,0	0,62
На 4 добу	8,6 ± 3,8	9,3 ± 4,4	0,54
На 7 добу	6,6 ± 3,9	7,5 ± 4,0	0,38
За добу до виписки	5,9 ± 3,9	7,5 ± 4,4	0,18
<i>Рівень тривоги в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	9,2 ± 3,4	8,8 ± 4,0	0,70
На 4 добу	9,6 ± 4,1	9,5 ± 5,0	0,88
На 7 добу	7,0 ± 3,9	7,2 ± 5,1	0,86
За добу до виписки	6,5 ± 4,1	6,2 ± 2,4	0,81
<i>Фізичне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	45,1 ± 15,9	40,5 ± 17,8	0,33
На 4 добу	41,2 ± 15,4	36,5 ± 17,4	0,30
На 7 добу	46,6 ± 15,1	49,0 ± 15,5	0,59
За добу до виписки	46,9 ± 16,6	44,3 ± 18,6	0,60
<i>Психічне здоров'я за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	52,4 ± 13,5	55,5 ± 14,1	0,43
На 4 добу	47,8 ± 12,6	47,9 ± 13,0	0,96
На 7 добу	51,1 ± 12,5	51,1 ± 11,0	0,99
За добу до виписки	50,1 ± 13,4	49,2 ± 10,4	0,82
<i>Соціальна компонента за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	48,2 ± 13,8	51,5 ± 19,4	0,43
На 4 добу	45,4 ± 15,0	40,8 ± 17,3	0,31
На 7 добу	49,3 ± 13,2	48,5 ± 15,1	0,85
За добу до виписки	48,9 ± 13,9	46,6 ± 16,1	0,58
<i>Сфера оточення за SF-26 в різні терміни спостереження в балах</i>			
При госпіталізації	51,8 ± 12,0	53,5 ± 17,0	0,66
На 4 добу	50,4 ± 11,1	52,4 ± 14,3	0,56
На 7 добу	53,8 ± 11,4	50,0 ± 13,9	0,25
За добу до виписки	53,8 ± 12,6	52,4 ± 14,9	0,70

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2 .

Виключення склала тенденція до збільшення випадків помірної анемії при госпіталізації (15,4 проти 5,6 %, $p = 0,18$ за критерієм χ^2), рівня депресії за добу до виписки (7,5 проти 5,9 балів, $p = 0,18$) та суттєве збільшення інтенсивності болю за добу до виписки (2,7 проти 1,6 бали, $p = 0,02$ за T-test for Independent Samples).

3.5 Динаміка стану когнітивної функції на 4, 7 добу і за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки

Оцінку динаміки когнітивної функції на тлі застосування різних варіантів фармакологічної підтримки проводили за змінами величини середнього балу за шкалою MMSE (табл. 3.22 і 3.23) і кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на 4, 7 добу і за добу до виписки (табл. 3.24 і 3.25). Як демонструють дані таблиць, нами було застосовано два варіанта аналізу (по 3 групи порівняння в кожному). Детальна методика застосування різних фармакологічних засобів у якості медикаментозної підтримки, які були використані в нашому дослідженні, наведена в розділі 2.

Так, динаміка середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба залежно від варіанту фармакологічної підтримки (табл. 3.22) показала відсутність статистично достовірних відмінностей у величині середнього балу при госпіталізації, на 4 і 7 добу в різних групах лікування ($p > 0,05$ за one-way ANOVA & LSD test). Натомість за добу до виписки в групі, де використовувались різні нейротропні препарати, величина показника була достовірно більшою, порівняно з групою, де використовували лише діазепам (24,7 проти 22,6 балів, $p = 0,02$).

Таблиця 3.22

**Динаміка середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під
спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки**

Терміни аналізу	Групи лікування			Р
	Без фармакологічної підтримки (n = 36)	Нейротропи (n = 49)	Діазепам (n = 35)	
№ групи	1	2	3	
При госпіталізації	23,3 ± 4,9	24,5 ± 5,1	23,1 ± 5,9	НД
На 4 добу	21,3 ± 5,5	23,2 ± 5,7	22,1 ± 6,4	НД
Динаміка в %	-8,6 %	-5,3 %	-4,3 %	НД
Р	< 0,0001	< 0,0001	0,0009	-
На 7 добу	21,9 ± 5,7	24,0 ± 5,5	22,5 ± 6,2	НД
Динаміка в %	-6,0 %	-2,0 %	-2,6 %	НД

Продовження табл. 3.22

P	0,007	0,05	0,04	-
За добу до виписки	21,5 ± 6,2	24,7 ± 5,4	22,6 ± 6,3	НД
<i>Динаміка в %</i>	-3,0 %	0,81%	-2,2 %	<i>P1-2 = 0,03</i> <i>P2-3 = 0,02</i>
P	0,20	0,44	0,11	-

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно.

Отже, отримані дані свідчили, що після ендопротезування кульшового суглоба в пацієнтів, які в якості фармакологічної підтримки застосовували різні нейротропні препарати, порівняно з групою, де був використаний тільки діазепам, на момент виписки з стаціонару спостерігали вищий середній бал за MMSE, що говорило про дещо вищий рівень когнітивної функції в цій групі пацієнтів.

Результати аналізу динаміки середнього балу в різних групах фармакологічної підтримки показали, що на 4 добу його величина достовірно зменшилась у всіх групах на 8,6-4,3 % ($p < 0,001$ за критерієм Кокрана і T-test for Dependent Samples).

На 7 добу статистично достовірні зміни величини середнього балу за MMSE визначались в групах без фармакологічної підтримки (-6,0 %, $p = 0,007$) та застосування різних нейротропних препаратів (-2,0 %, тенденція до достовірності, $p = 0,05$). Звертає увагу той факт, що за добу до виписки у всіх групах середній бал наблизився до вихідного рівня, а його динаміка не носила суттєвих змін по відношенню до вихідної величини ($p > 0,10$). Крім того спостерігалось, що збільшення величини середнього балу за MMSE по відношенню до вихідної величини за добу до виписки визначали лише в групі застосування різних нейротропних препаратів (+0,81 %, $p = 0,44$). Хоча ці зміни не носили статистичної достовірності по відношенню до вихідної величини показника, проте виявляли статистично значимі відмінності по відношенню до групи без фармакологічної підтримки (+0,81 % проти -3,0 %, $p = 0,03$) і групи, де використовували тільки діазепам (+0,81 % проти -2,2 %, $p = 0,02$). Таким чином, отримані дані свідчать про більш позитивну динаміку когнітивної функції на момент виписки в пацієнтів, які отримували різні нейротропні засоби, порівняно з тими, хто не отримував фармакологічної підтримки та тими, хто отримував тільки діазепам.

Аналіз динаміки середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба залежно від варіанту використаних нейротропних препаратів (табл. 3.23) показав, що на момент госпіталізації

величина показника була достовірно вищою в групі, де був використаний цитиколін, порівняно з групою – холіну альфосцерат (26,4 проти 23,8 балів, $p = 0,03$ за one-way ANOVA & LSD test). Практично аналогічно виглядала ситуація між цими групами за добу до виписки, за тим винятком, що відмінність носила тенденцію до достовірності (26,6 проти 25,0 балів, $p = 0,06$).

Таблиця 3.23

**Динаміка середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під
спінальною анестезією залежно від варіанту застосованої нейротропної терапії**

Терміни аналізу	Групи лікування			Р
	Мнтилетилпіридинолу сукцинат (n = 17)	Цитиколін (n = 16)	Холіну альфосцерат (n = 16)	
№ групи	1	2	3	
При госпіталізації	24,6 ± 4,8	26,4 ± 3,8	23,8 ± 6,0	P2-3 = 0,03
На 4 добу	22,8 ± 5,9	24,4 ± 7,0	23,4 ± 7,0	НД
<i>Динаміка в %</i>	-7,3 %	-7,6 %	0	<i>НД</i>
Р	0,001	0,003	0,56	-

Продовження табл. 3.23

На 7 добу	23,4 ± 5,9	25,8 ± 3,2	24,2 ± 6,7	НД
<i>Динаміка в %</i>	-4,9 %	-2,3 %	+1,3 %	<i>НД</i>
P	0,007	0,31	0,26	-
За добу до виписки	24,5 ± 5,2	26,6 ± 3,3	25,0 ± 6,7	<i>P2-3=0,06</i>
<i>Динаміка в %</i>	-0,41 %	+0,75 %	+1,7	<i>НД</i>
P	0,84	0,69	0,16	-

Примітки:

1. Динаміка величини сумарного балу за MMSE по відношенню до вихідної величини розрахована як – *динаміка* = $[(\text{вихідна величина} - \text{величина за певний період})/\text{вихідна величина}] * 100\%$;
2. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за one-way ANOVA & LSD test, в межах однієї групи – за критерієм Кокрана і T-test for Dependent Samples відповідно;
3. НД – недостовірно.

Отже, слід було констатувати той факт, що в групі, де був застосований цитиколін, порівняно з групою, де був застосований холіну альфосцерат, величина середнього балу за MMSE була вищою як на момент госпіталізації, так і за добу до виписки. На наш погляд, отримані дані не мають певного логічного пояснення та не можуть пояснювати ті чи інші закономірності.

У свою чергу аналіз характеру динаміки середнього балу за MMSE в групах свідчив, що на 4 добу суттєве зниження показника по відношенню до вихідної величини фіксувалось в групі метилетилпіридинолу сукцинат (-7,3 %, $p = 0,001$ за критерієм Кокрана і T-test for Dependent Samples) і цитиколіну (-7,6 %, $p = 0,003$). На 7 добу ця динаміка зберігалась лише в групі метилетилпіридинолу сукцинат (-4,9 %, $p = 0,007$), в той час як за добу до виписки була відсутня у всіх проаналізованих групах ($p > 0,15$). Останнє демонструвало той факт, що у всіх проаналізованих групах величина середнього балу за MMSE наближалась до вихідного рівня.

Крім того нами не визначена суттєва різниця в характері змін середньої величини балу за MMSE між різними виділеними групами в різні терміни спостереження за хворими ($p > 0,10$). Слід сказати, що математична хаотичність отриманих при цьому аналізі даних не дає підстав для виділення певних закономірностей у змінах когнітивної функції пацієнтів, які в якості фармакологічної протекції отримували різні нейротропні засоби.

Аналіз динаміки середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від застосування морфіну гідрохлориду (табл. 3.24) показав відсутність статистично достовірних відмінностей у величині середнього балу при госпіталізації, на 4 і 7 добу в групах лікування ($p > 0,05$ за one-way ANOVA & LSD test). Натомість за добу до виписки в групі, де використовувався морфіну гідрохлорид, величина показника була більшою і носила тенденцію до достовірності, порівняно з групою, де даний препарат не використовувався (23,9 проти 20,8 балів, $p = 0,06$).

Таблиця 3.24

Динаміка середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від застосування морфіну гідрохлориду

Терміни спостереження	Використання морфіну гідрохлориду (n = 104)	Без морфіну гідрохлориду (n = 16)	P
При госпіталізації	24,0 ± 5,2	21,8 ± 5,8	НД
На 4 добу	22,5 ± 5,7	20,7 ± 6,5	НД
<i>Динаміка в %</i>	-6,3 %	-5,0 %	<i>НД</i>
P	< 0,0001	0,005	-
На 7 добу	23,2 ± 5,7	21,1 ± 6,3	НД
<i>Динаміка в %</i>	-3,3 %	-3,2 %	НД
P	0,0003	НД	-

Продовження табл. 3.24

За добу до виписки	$23,9 \pm 5,8$	$20,8 \pm 6,7$	0,06
<i>Динаміка в %</i>	-0,41 %	-4,6 %	НД
P	НД	НД	-

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи - T-test for Dependent Samples відповідно.

Отже, отримані дані свідчили, що після ендопротезування кульшового суглоба в пацієнтів, які в якості післяопераційного знеболення застосовували морфіну гідрохлорид, порівняно з групою, де він не був використаний, на момент виписки зі стаціонару спостерігали вищий середній бал за MMSE, що говорило про дещо вищий рівень когнітивної функції в цій групі пацієнтів.

Результати аналізу динаміки середнього балу в групах показали, що на 4 добу його величина достовірно зменшилась у всіх групах на 6,3 - 5,0 % ($p < 0,006$ за критерієм Кокрана і T-test for Dependent Samples).

На 7 добу статистично достовірні зміни величини середнього балу за MMSE визначались в групі де використовувався морфіну гідрохлорид (-3,3 %, $p = 0,0003$), і в групі де він не використовувався, показники величини середнього балу за MMSE були схожі до групи де використовували морфіну гідрохлорид (-3,2 %) , але різниця показників була статистично недостовірною. Звертає увагу той факт, що за добу до виписки у групі з морфіном гідрохлоридом середній бал наблизився до вихідного рівня, а його динаміка не носила суттєвих змін по відношенню до вихідної величини, але ці зміни є статистично недостовірними. Крім того спостерігалось, що зменшення величини середнього балу за MMSE по відношенню до вихідної величини за добу до виписки визначали в групі де не застосовувався морфіну гідрохлорид (-4,6 %), але дані були також недостовірними. Хоча ці зміни не носили статистичної достовірності по відношенню до вихідної величини показника, проте виявляли відмінності між собою з тенденцією до достовірності (-0,41 проти -4,6 %, $p = 0,06$).

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба залежно від варіанту фармакологічної підтримки на різних етапах спостереження (табл. 3.25) показав відсутність суттєвих розбіжностей між групами на 4 і 7 добу ($p > 0,06$ за критерієм χ^2). У свою чергу, за добу до виписки, показник кількості випадків з негативною динамікою був вищим в групах без фармакологічної підтримки та діазепаму, порівняно з групою де пацієнти отримували нейротропи (11,1 проти 10,2 % та 11,1 проти 10,2 %, але ці показники не несли статистичної достовірності).

Таблиця 3.25

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки

Терміни аналізу	Групи лікування			Р
	Без фармакологічної підтримки (n = 36)	Нейротропи (n = 49)	Діазепам (n = 35)	
№ групи	1	2	3	
На 4 добу	10 (27,8 %)	15 (30,6 %)	10 (28,6 %)	НД
На 7 добу	10 (27,8 %)	10 (20,4 %)	4 (11,1 %)	НД
<i>Динаміка в %</i>	-	-33,3 %	-60,0 %	P2-3 = 0,009
Р	1,00	0,25	0,07	-

Продовження табл. 3.25

За добу до виписки	4 (11,1 %)	5 (10,2 %)	4 (11,1 %)	НД
<i>Динаміка в %</i>	<i>-60,0 %</i>	<i>-66,7 %</i>	<i>-60,0 %</i>	<i>НД</i>
P	<i>0,07</i>	0,01	<i>0,07</i>	-

Примітка. Достовірність різниці % між групами та в межах однієї групи розраховані за критерієм χ^2 .

Аналіз динаміки випадків з негативною динамікою когнітивної функції в окремих групах показав, що в групі без фармакологічної підтримки від 4 доби до виписки кількість цих випадків зменшилась на 60,0 % ($p = 0,07$ за критерієм χ^2), в групі, де використовувались різні нейротропи – на 66,7 % ($p = 0,01$) і в групі діазепаму – на 60,0 % ($p = 0,07$). Отже, слід було констатувати той факт, що лише в групі, де були використані нейропротективні засоби, спостерігали статистично достовірне зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки пацієнтів.

Крім того, слід було звернути увагу на факт наявності суттєвих відмінностей у характері зменшення випадків з негативною динамікою на 7 добу і за добу до виписки. Так, на 7 добу вона була відсутня ($p = 1,00$) в групі без медикаментозної підтримки, в той час як у групі, де використовувались нейротропні засоби – була суттєво нижчою, порівняно з групою діазепаму (-33,3 проти -60,0 %, $p = 0,009$ відповідно). У групі, де були використані нейротропні засоби, спостерігали більш суттєву динаміку цих випадків, порівняно з пацієнтами, в яких використовували діазепам (-66,7 проти -60,0 %, але ці показники не несли статистичної достовірності).

Отже, включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних засобів призводить до суттєвого зниження кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції від 4 доби до виписки пацієнтів з стаціонару.

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба залежно від варіанту нейропротекції на різних етапах спостереження (табл. 3.26) показав суттєву відмінність у кількості цих випадків у проаналізованих групах. Так, звертав увагу той факт, що в групі, де в якості нейропротекції був використаний холіну альфосцерат, в жодному випадку на 4 добу спостереження ми не фіксували негативної динаміки когнітивної функції. Безумовно, це носило статистичну достовірність за критерієм χ^2 по відношенню до всіх інших виділених груп, у яких негативна динаміка в цей термін була визначена в 7 (41,2 %) і 8 (50,0 %) випадків відповідно.

Таблиця 3.26

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту нейротропної терапії

Терміни аналізу	Групи лікування			Р
	Метилетилпіридинолу сукцинат (n = 17)	Цитиколін (n = 16)	Холіну альфосцерат (n = 16)	
№ групи	1	2	3	
На 4 добу	7 (41,2 %)	8 (50,0 %)	0 (0)	P1-3 = 0,004 P2-3 = 0,001
На 7 добу	4 (23,5 %)	6 (37,5 %)	0 (0)	P1-3 = 0,04 P2-3 = 0,007
Динаміка в %	-42,9 %	-25,0 %	-	-

Продовження табл. 3.26

Р	0,27	0,48	-	-
За добу до виписки	1 (5,9 %)	4 (25,0 %)	0 (0)	P2-3 = 0,03
<i>Динаміка в %</i>	-85,7 %	-50,0 %	-	P1-2 = 0,02
Р	0,02	0,14	-	-

Примітка. Достовірність різниці % між групами та в межах однієї групи розраховані за критерієм χ .

Також спостерігалось, що на 4 добу кількість випадків з негативною динамікою була вищою (статистично достовірно) в групі, де використовували цитиколін, порівняно з групою де використовували холіну альфосцерат (50,0 % проти 0, $p = 0,001$). І на 7 добу ця закономірність продовжувала бути статистично достовірною (37,5 % проти 0, $p = 0,007$).

За добу до виписки найбільша кількість випадків з негативною динамікою була визначена в групі цитиколіну, що носило статистичну достовірність по відношенню до групи із застосуванням холіну альфосцерат (25,0 % проти 0, $p = 0,03$).

За добу до виписки зменшення випадків з негативною динамікою було більш суттєвим у групі метилетилпіридинолу сукцинат, порівняно з групою цитиколін (-85,7 проти -50,0 %, $p = 0,02$). Натомість достовірне зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки порівняно з їх кількістю на 4 добу після ендопротезування було отримано лише в групі, де в якості нейропротекції був використаний метилетилпіридинолу сукцинат (-85,7 %, $p = 0,02$).

У свою чергу, за добу до виписки, показник кількості випадків з негативною динамікою був вищим в групах без фармакологічної підтримки та діазепаму, порівняно з групою де пацієнти отримували нейротропи (11,1 проти 10,2 % та 11,1 проти 10,2 %, але ця різниця показників не мала статистичної достовірності).

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба залежно від варіанту післяопераційного знеболення на різних етапах спостереження (табл. 3.27) показав суттєву відмінність у кількості цих випадків у проаналізованих групах. Так, звертав увагу той факт, що в групі, де не був використаний морфіну гідрохлорид, лише в одному випадку на 4 добу спостереження ми фіксували негативну динаміку когнітивної функції. Безумовно, це носило статистичну достовірність за критерієм χ^2 по відношенню до групи, де негативна динаміка в цей термін була визначена в 34 (32,7,8 %) випадках відповідно.

Таблиця 3.27

Розподіл пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від застосування морфіну гідрохлориду

Терміни спостереження	Використання морфіну гідрохлорид (n = 104)	Без морфіну гідрохлориду (n = 16)	P
На 4 добу	34 (32,7 %)	1 (6,3 %)	0,03
На 7 добу	24 (23,1 %)	0 (0)	0,03
<i>Динаміка в %</i>	-29,4 %	-100 %	0,0002
P	НД	НД	-
За добу до виписки	12 (11,5 %)	1 (6,3 %)	НД
<i>Динаміка в %</i>	-64,7 %	-	-
P	0,0002	НД	-

Примітка. Достовірність різниці % між групами та в межах однієї групи розраховані за критерієм χ .

Також спостерігалось, що на 4 добу кількість випадків з негативною динамікою була вищою (статистично достовірно) в групі, де використовували морфіну гідрохлорид, порівняно з групою де його не застосовували (32,7 проти 6,3 %, $p = 0,03$). І на 7 добу ця закономірність продовжувала бути статистично достовірною (23,1 % проти 0, $p = 0,03$).

За добу до виписки зменшення випадків з негативною динамікою було більш суттєвим у групі де не застосовувався морфіну гідрохлорид, порівняно з групою де даний препарат застосовувався (-64,7 % проти 0), але ця різниця статистично не є недостовірною. Натомість достовірне зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки порівняно з їх кількістю на 4 добу після ендопротезування було отримано в групі, де в якості знеболення був використаний морфіну гідрохлорид (-64,7 %, $p = 0,0002$).

3.6 Асоціації між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MMSE і MoCA за добу до виписки, та різними клінічними і інструментальними показниками в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (результати рангової кореляції Спірмена)

У зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів ($n = 13$), які за добу до виписки виявляли негативну динаміку когнітивної функції (принцип виділення цих пацієнтів наведений у підрозділі 3.1), для проведення подальшого рангового кореляційного аналізу Спірмена нами був змінений принцип оцінки когнітивної функції в динаміці і використаний менш “жорсткий” підхід. Так, стан когнітивної функції пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба за добу до виписки визначали за характером динаміки величини балу за MMSE і MoCA. У разі зниження величини балу порівняно з вихідною величиною (величиною, зареєстрованою при госпіталізації пацієнтів) говорили про погіршення і позначали як 1 бал, в той час як у разі відсутності зміни або збільшення величини – про відсутність негативної динаміки і кодували як 0

балів відповідно. Такий підхід дозволив збільшити кількість пацієнтів з погіршенням когнітивної функції і, тим самим, отримати ряд нових асоціацій з різними клінічними і інструментальними показниками. Крім того у аналіз підрозділу 3.6 був добавлений стан когнітивної функції за шкалою МоСА, що не використовувалось у попередніх розділах дисертації.

Результати варіаційної статистики показали, що зменшення величини балу за MMSE за добу до виписки, порівняно з вихідною величиною, реєстрували в 39 (32,5 %), в той час як величини балу за МоСА – у 30 (25,0 %) пацієнтів відповідно.

Таблиця 3.28

Результати рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MMSE за добу до виписки, з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	P
Величина середнього балу за MMSE на 4 добу	-0,23	0,01
Величина середнього балу за MMSE на 7 добу	-0,28	0,002
Величина середнього балу за МОСА на 4 добу	-0,22	0,02
Величина середнього балу за МОСА на 7 добу	-0,29	0,002
Інтенсивність болю на 7 добу, бали	0,25	0,007
Інтенсивність болю за добу до виписки, бали	0,39	< 0,0001
Рівень депресії за HADS на 7 добу, бали	0,25	0,008
Рівень депресії за HADS за добу до виписки, бали	0,26	0,005

Продовження табл. 3.28

Рівень тривоги за HADS за добу до виписки, бали	0,31	0,0008
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 при госпіталізації, бали	-0,22	0,02
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу, бали	-0,35	0,0001
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, бали	-0,32	0,0007
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, бали	-0,44	< 0,0001
Рівень психічної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, бали	-0,34	0,0002
Рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу, бали	0,34	0,0002
Рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, бали	0,28	0,003
Рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, бали	0,28	0,002
Рівень сфери оточення за SF-26 при госпіталізації, бали	-0,25	0,007
Рівень сфери оточення за SF-26 на 7 добу, бали	-0,24	0,01
Рівень сфери оточення за SF-26 за добу до виписки, бали	-0,32	0,0006
Стан когнітивної функції за шкалою MoCA за добу до виписки, бали (0 – без змін, 1 – погіршення)	0,51	< 0,0001

За результатами рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами продемонстровано, що стан когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки ніс середню по величині силу пряму залежність з високим рівнем статистичної достовірності, з станом

когнітивної функції за шкалою MoCA за добу до виписки ($R_s = 0,51$, $p < 0,0001$), підтверджує релевантність даних оцінки когнітивної функції за шкалою MMSE. Також стан когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки ніс помірну по величині силі пряму залежність з інтенсивністю болю і рівнем тривоги за HADS за добу до виписки, що несло високий рівень статистичної достовірності ($R_s = 0,39$, $R_s = 0,31$, $p < 0,0001$, $p = 0,0008$). І пряму залежність, але з слабшою по величині силою, між станом когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки з інтенсивністю болю на 7 добу, рівнем депресії за HADS на 7 добу і рівнем депресії за HADS за добу до виписки, що несло також високий рівень статистичної достовірності ($R_s = 0,25$, $R_s = 0,25$, $R_s = 0,26$, $p = 0,007$, $p = 0,008$, $p = 0,005$).

Також була знайдена обернена залежність з помірною по величині силі зв'язку між станом когнітивної функції, який визначений за шкалою MMSE за добу до виписки і рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівнем психічної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу і рівнем сфери оточення за SF-26 за добу до виписки, що несло високий рівень статистичної достовірності ($R_s = -0,35$, $R_s = -0,32$, $R_s = -0,44$, $R_s = -0,34$, $R_s = -0,34$, $R_s = -0,32$, $p = 0,0001$, $p = 0,0007$, $p < 0,0001$, $p = 0,0002$, $p = 0,0002$, $p = 0,0006$). І обернена залежність, але за слабшою по величині силою зв'язку між станом когнітивної функції, який визначений за шкалою MMSE за добу до виписки і величиною середнього балу за MMSE на 4 добу, величиною середнього балу за MMSE на 7 добу, величиною середнього балу за MOCA на 4 добу, величиною середнього балу за MOCA на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 при госпіталізації, рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівнем сфери оточення за SF-26 при госпіталізації та рівнем сфери оточення за SF-26 на 7 добу, що несло також високий рівень статистичної достовірності ($R_s = -0,23$, $R_s = -0,28$, $R_s = -$

0,22, $R_s = -0,29$, $R_s = -0,22$, $R_s = -0,28$, $R_s = -0,28$, $R_s = -0,25$, $R_s = -0,24$, $p = 0,01$,
 $p = 0,002$, $p = 0,02$, $p = 0,002$, $p = 0,02$, $p = 0,003$, $p = 0,002$, $p = 0,007$, $p = 0,01$).

Таблиця 3.29

Результати рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки, з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	P
Призначення нейроцитину, бали (так 1, ні – 0)	0,24	0,01
Вік, роки	0,29	0,001
Рівень освіти, бали (1 – початкова; 2 – середня і 3 – вища)	-0,24	0,02
Ступінь ІМТ в балах, (1 – нормальна, 2 – зайва вага, 3 – ожиріння 1, 4 – ожиріння 2 і 5 – ожиріння 3 ступеня)	-0,21	0,03
Гемоглобін у 1 добу, г/л	-0,29	0,002
Гемоглобін на 4 добу, г/л	-0,23	0,01
Ступінь анемії у 1-у добу, в балах (0 – відсутня, 1 – 1 ступінь і 2 – 2 ступінь анемії відповідно)	0,23	0,01
Глибина седації (BIS) на постановці протезу в балах	-0,22	0,02
Величина середнього балу за MMSE при госпіталізації	-0,27	0,003
Величина середнього балу за MMSE на 4 добу	-0,39	< 0,0001
Величина середнього балу за MMSE на 7 добу	-0,44	< 0,0001
Величина середнього балу за MMSE за добу до виписки	-0,47	< 0,0001

Продовження табл. 3.29

Стадія деменції при госпіталізації, бали (0 – не має; 1 – легкі когнітивні порушення; 2 – деменція легкого; 3 – середнього ступеня і 4 - тяжкого ступеня)	0,31	0,0007
Стадія деменції на 4 добу, бали	0,34	0,0002
Стадія деменції на 7 добу, бали	0,41	< 0,0001
Стадія деменції за добу до виписки, бали	0,47	< 0,0001
Характер динаміки когнітивної функції на 7 добу, бали (0 – відсутня, 1 – погіршення)	0,25	0,008
Характер динаміки когнітивної функції за добу до виписки, бали	0,37	< 0,0001
Величина середнього балу за МоСА при госпіталізації	-0,28	0,003
Величина середнього балу за МоСА на 4 добу	-0,41	< 0,0001
Величина середнього балу за МоСА на 7 добу	-0,45	< 0,0001
Величина середнього балу за МоСА за добу до виписки	-0,49	< 0,0001
Інтенсивність болю на 4 добу, бали	0,28	0,002
Інтенсивність болю на 7 добу, бали	0,40	< 0,0001
Інтенсивність болю за добу до виписки, бали	0,45	< 0,0001
Рівень депресії за HADS на 4 добу, бали	0,23	0,01
Рівень депресії за HADS на 7 добу, бали	0,43	< 0,0001
Рівень депресії за HADS за добу до виписки, бали	0,52	< 0,0001
Рівень тривоги за HADS на 4 добу, бали	0,27	0,004
Рівень тривоги за HADS на 7 добу, бали	0,31	0,0007

Продовження табл. 3.29

Рівень тривоги за HADS за добу до виписки, бали	0,45	< 0,0001
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, бали	-0,20	0,03
Рівень фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, бали	-0,28	0,002
Рівень психічної компоненти здоров'я за SF-26 при госпіталізації, бали	0,21	0,02
Рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу, бали	-0,20	0,03

За результатами рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MoCA за добу до виписки, з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами відмічлось, що між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MoCA за добу до виписки і рівнем депресії за HADS за добу до виписки була середня по величині сила прямої залежності і з високим рівнем статистичної достовірності ($R_s = 0,52$, $p < 0,0001$). Також було продемонстровано пряму залежність помірної по величині силі між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MoCA за добу до виписки із когнітивними порушеннями, що відповідають стадії деменції визначеної за шкалою MMSE при госпіталізації, стадії деменції на 4 добу, стадією деменції на 7 добу, величиною середнього балу за MOCA на 7 добу, характером динаміки когнітивної функції за добу до виписки, інтенсивністю болю на 7 добу, інтенсивністю болю за добу до виписки, рівнем депресії за HADS на 7 добу, рівнем тривоги за HADS на 7 добу і рівнем тривоги за HADS за добу до виписки з високим рівнем статистичної достовірності у всіх випадках ($R_s = 0,31$, $R_s = 0,34$, $R_s = 0,41$, $R_s = 0,47$, $R_s = 0,37$, $R_s = 0,40$, $R_s = 0,45$, $R_s = 0,43$, $R_s = 0,31$, $R_s = 0,45$, $p = 0,0007$, $p = 0,0002$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0007$, $p < 0,0001$). Та слабка по величині

сила прямої залежності з високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з призначенням цитиколіну, віком, ступенем анемії у 1 добу, характером динаміки когнітивної функції на 7 добу, інтенсивністю болю на 4 добу, рівнем депресії за HADS на 4 добу, рівнем тривоги за HADS на 4 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу і рівнем психічної компоненти здоров'я за SF-24 при госпіталізації ($R_s = 0,24$, $R_s = 0,29$, $R_s = 0,23$, $R_s = 0,25$, $R_s = 0,28$, $R_s = 0,23$, $R_s = 0,27$, $R_s = 0,21$, $p = 0,01$, $p = 0,001$, $p = 0,01$, $p = 0,008$, $p = 0,002$, $p = 0,01$, $p = 0,004$, $p = 0,02$).

Також була знайдена обернена залежність з помірною по величині силою та з високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з величиною середнього балу за MMSE на 4 добу, величиною середнього балу за MMSE на 7 добу, величиною середнього балу за MMSE за добу до виписки, величиною середнього балу за МоСА на 4 добу, величиною середнього балу за МоСА на 7 добу і величиною середнього балу за МоСА за добу до виписки ($R_s = 0,39$, $R_s = 0,44$, $R_s = 0,47$, $R_s = 0,41$, $R_s = 0,45$, $R_s = 0,49$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Та обернена залежність зі слабкою по величині силою і високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з рівнем освіти, ступенем ІМТ, рівнем гемоглобіну у 1 добу, рівнем гемоглобіну на 4 добу, глибиною седації (BIS) при оперативному втручанні в момент постановки протезу, величиною середнього балу за MMSE при госпіталізації, величиною середнього балу за МоСА при госпіталізації, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки і рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу ($R_s = -0,24$, $R_s = 0,21$, $R_s = 0,29$, $R_s = 0,23$, $R_s = 0,22$, $R_s = 0,27$, $R_s = 0,28$, $R_s = 0,20$, $R_s = 0,28$, $R_s = 0,20$, $p = 0,02$, $p = 0,03$, $p = 0,002$, $p = 0,01$, $p = 0,02$, $p = 0,003$, $p = 0,003$, $p = 0,03$, $p = 0,002$, $p = 0,03$).

При аналізі динаміки змін когнітивної функції за допомогою двох незалежних інструментів таких як MoCA і MMSE, привертає до себе увагу щільний кореляційний зв'язок між результатами їх оцінки. Даний результат свідчить про те, що обрані нами методики їх результати та стратифікація пацієнтів з групами з та без когнітивного зниження є релевантними.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [282, 284, 291, 292, 293].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ПАТОБІОХІМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) є важливою медико-соціальною проблемою, адже характеризується високою поширеністю, особливо серед осіб похилого віку, та значно погіршує якість життя хворих. На сьогодні відомо, що серед біохімічних чинників виникнення ПОКД є активація нейрозапалення, нейроцитолізу, розвиток оксидативного стресу. В той же час роль цих факторів у виникненні ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією до кінця не досліджена. Поряд з цим існує недостатньо даних щодо ролі інших чинників, а саме розладів васкулогенезу, нейросинаптопластичності та синаптогенезу, стресу у формуванні ранньої ПОКД за даних умов.

Метою цього розділу є дослідження ролі оксидативних порушень, запалення, нейроцитолізу, порушень синаптопластичності, васкулогенезу та стресу у розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Для вирішення поставленої мети були окреслені наступні завдання дослідження:

1. Оцінити динаміку змін сироваткових рівнів малонового діальдегіду (МДА), карбонільних груп протеїнів (КГП), прозапального інтерлейкіну ІЛ-6, фактору росту ендотелію судин VEGF, маркеру нейроцитолізу NSE, мозкового нейротрофічного фактору BDNF та кортизолу у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

2. Провести кореляційний аналіз між станом когнітивних функцій (бал за шкалою MMSE) та сироватковим рівнем вказаних біохімічних параметрів.

3. Провести множинний лінійний регресійний аналіз для виявлення найбільш значимих біохімічних факторів розвитку ранньої ПОКД у даної групи пацієнтів.

4.1 Роль оксидативного стресу та запалення в прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Станом на 4 добу після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією відмічалась активація перекисного окиснення ліпідів про що свідчить зростання вмісту в крові вторинного продукту ліпопероксидації малонового діальдегіду МДА (рис. 4.1).

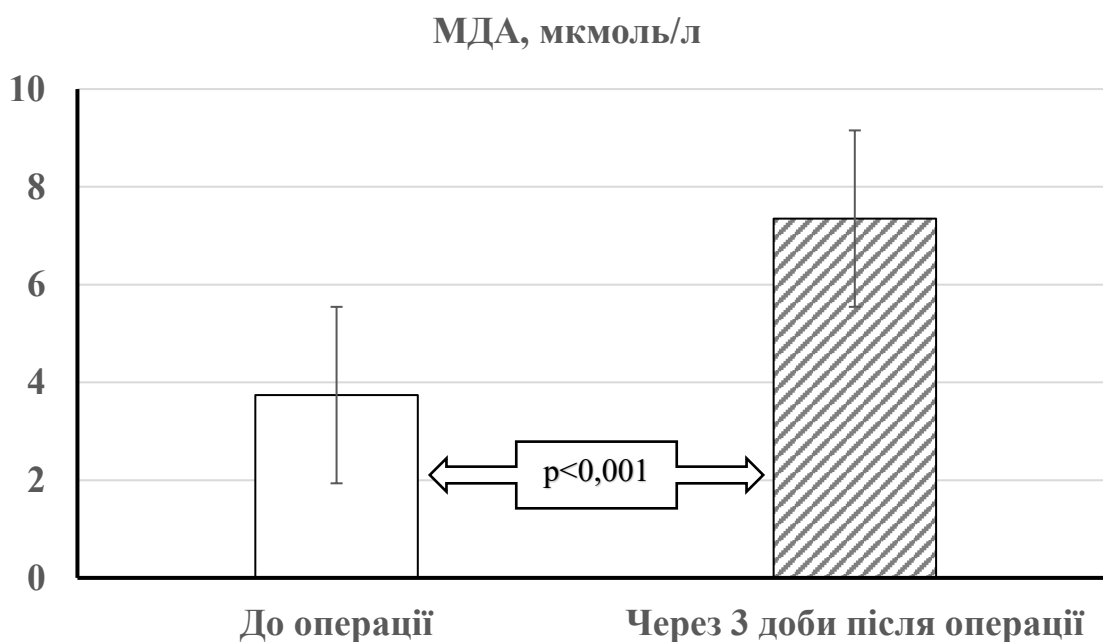


Рис. 4.1 Динаміка рівня МДА в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

У осіб до операції рівень МДА в сироватці крові коливався в межах 2,47 - 4,97 мкмоль/л (відповідає персентильному інтервалу $P_5 - P_{95}$), показник медіани становив 3,74 мкмоль/л.

Після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією за середньою величиною рівень МДА в сироватці крові вірогідно перевищував на 96,5 % показник до операції. За цих умов сироватковий вміст МДА знаходився у діапазоні 5,22 - 9,24 мкмоль/л (P_5 - P_{95}), величина медіани становила 7,27 мкмоль/л.

Проведений кореляційний аналіз засвідчив асоціацію між розвитком ранньої ПОКД та гіперактивацією вільнорадикального окиснення у осіб за умов ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Виявлено, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем МДА виникав достовірний обернений зв'язок середньої сили (коефіцієнт кореляції $r = -0,39$, $p < 0,05$).

Ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією супроводжувалось вірогідним посиленням процесів вільнорадикального окиснення протеїнів доказом чого було зростання сироваткового вмісту продуктів окисної модифікації білків, а саме карбонільних груп протеїнів КГП (рис. 4.2).

Так, у обстежених осіб до операції сироватковий рівень КГП коливався від 50,7 од.опт.щ/мг протеїну (P_5) до 77,0 од.опт.щ/мг протеїну (P_{95}), величина медіани становила 63,4 од.опт.щ/мг протеїну.

Після проведеної операції відмічалось вірогідне зростання у сироватці крові середньої величини КГП на 54,5 % порівняно з показником до операції: сироватковий рівень КГП коливався від 83,1 од. опт. щ/мг протеїну (P_5) до 116 од. опт. щ/мг протеїну (P_{95}), величина медіани становила 97,2 од. опт. щ/мг протеїну.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що розвиток ранньої когнітивної дисфункції у обстежених осіб після операції тісно пов'язаний з надмірною активацією процесу окисної деградації білків. Зареєстровано, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем КГП виникав достовірний обернений зв'язок середньої сили (коефіцієнт кореляції $r = -0,45$, $p < 0,05$).

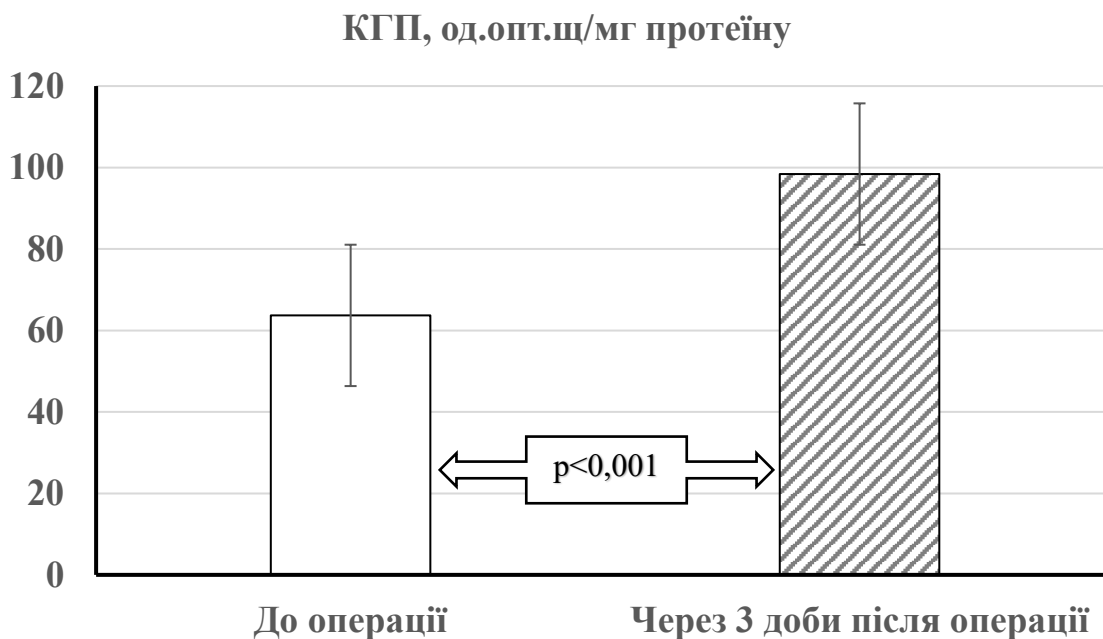


Рис. 4.2 Динаміка рівня КГП в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

У осіб після проведення операції ендопротезування кульшового суглоба реєструвався розвиток системної запальної реакції, що підтверджувався статистично достовірним зростанням в сироватці крові прозапального цитокіну (рис. 4.3).

З'ясувалось, що у обстежених осіб до проведення операції величина медіани сироваткового вмісту ІЛ-6 становила 5,92 (95 % ДІ 2,77 - 9,65) пг/мл, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) знаходився у діапазоні величин від 4,25 пг/мл до 8,03 пг/мл.

На 4 добу після проведеної операції з приводу ендопротезування кульшового суглоба реєструвалось статистично достовірне зростання середньої величини рівня ІЛ-6 в сироватці крові на 53,3 % відносно показника до лікування. За цих умов величина медіани сироваткового вмісту ІЛ-6 становила 9,90 (95 % ДІ 4,56 - 14,8) пг/мл, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) відповідав діапазону 6,99 - 12,1 пг/мл.

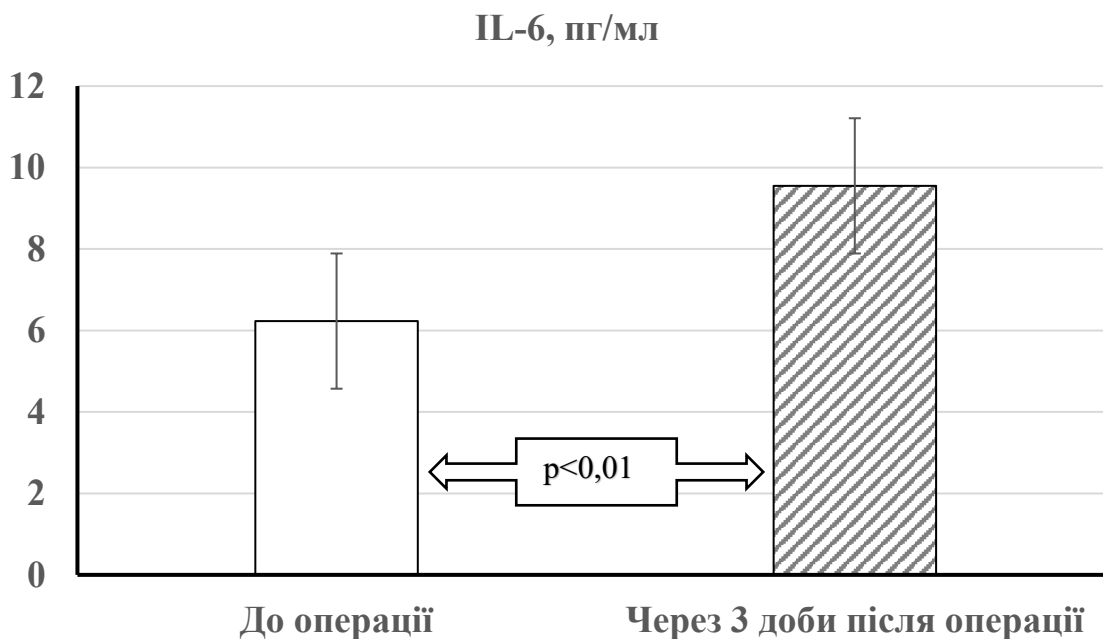


Рис. 4.3 Динаміка рівня ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

Кореляційний аналіз надав додаткові докази причетності запалення до розвитку ранньої ПОКД. Виявлено, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем ІЛ-6 виникав достовірний обернений зв'язок середньої сили (коефіцієнт кореляції $r = -0,45$, $p < 0,05$).

4.2 Роль стресу, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу та синаптогенезу в прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Оперативне втручання з приводу ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією асоціюється з пригніченням васкулогенезу, що підтверджується змінами рівня VEGF в сироватці крові (рис. 4.4).

У обстежених пацієнтів на момент госпіталізації вміст VEGF в сироватці крові коливався у діапазоні 202 - 833 пг/мл ($P_5 - P_{95}$), показник медіани становив 469 пг/мл.

Після оперативного втручання під спінальною анестезією реєструвалось вірогідне зниження середньої величини сироваткового рівня VEGF на 33,5 %. За

цих умов вміст VEGF в сироватці крові коливався у діапазоні 116 - 548 пг/мл (P_5 - P_{95}), а показник медіани становив 319 пг/мл.

Результати кореляційного аналізу засвідчили наявність тісних взаємозв'язків між зниженням когнітивних функцій та зменшенням активності васкулогенезу у хворих після проведеного оперативного втручання. Виявлено наявність достовірного прямого зв'язку середньої сили між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем VEGF (коефіцієнт кореляції $r = 0,59$, $p < 0,05$).

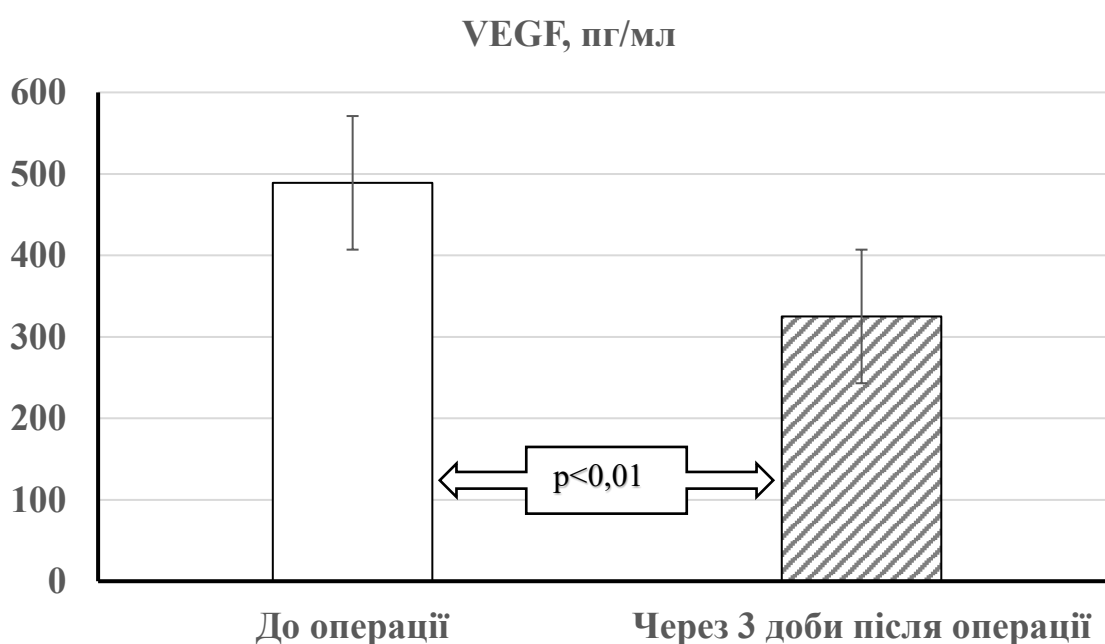


Рис. 4.4 Динаміка рівня VEGF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

Операція ендопротезування кульшового суглоба, проведена під спінальною анестезією, супроводжувалась нейродеструкцією про що доказово свідчили вірогідні зміни рівня NSE в сироватці крові (рис. 4.5).

У осіб на момент госпіталізації показник медіани сироваткового рівня NSE становив 0,657 (95 % ДІ 0,348 - 1,071) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} перебував у межах від 0,494 до 0,916 нг/мл.

Після проведеної операції на тлі спінальної анестезії медіана вмісту NSE в сироватці крові дорівнювала 1,68 (95 % ДІ 0,499 - 2,75) нг/мл,

інтерквартильний інтервал $P_{25} - P_{75}$ перебував у діапазоні 1,16 - 2,23 нг/мл, а середній показник був в 2,4 рази більшим, ніж на момент госпіталізації.

Виникнення ранньої ПОКД за вказаного оперативного втручання асоціювалось з розвитком нейроцитолізу про що свідчать дані кореляційного аналізу. Показано, що рівень NSE в сироватці крові виявляв достовірні обернені асоціативні зв'язки з балом за шкалою MMSE (коефіцієнт кореляції $r = -0,70$, $p < 0,05$).

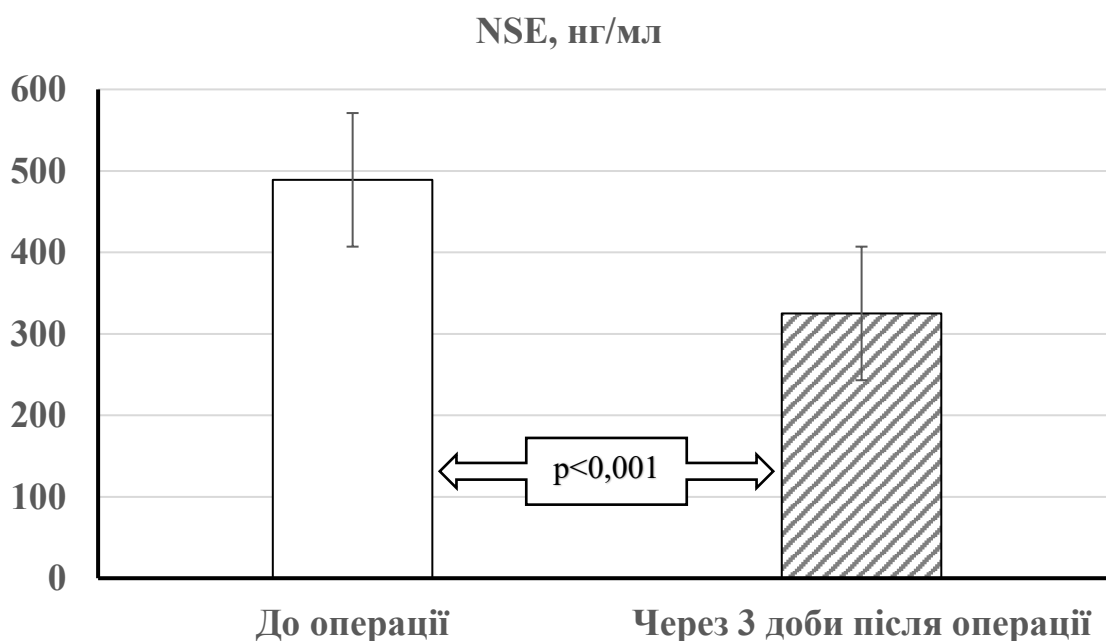


Рис. 4.5 Динаміка рівня NSE в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

Проведене оперативне втручання викликало порушення процесів синаптогенезу та синаптопластичності, що доказово документується змінами сироваткового рівня BDNF (рис. 4.6).

На момент госпіталізації сироватковий рівень BDNF коливався від 340 пг/мл (P_5) до 1142 пг/мл (P_{95}), величина медіани становила 787 пг/мл.

Після проведеної операції відмічалось вірогідне зменшення у сироватці крові середньої величини BDNF на 32,6 % порівняно з показником до операції:

сироватковий рівень BDNF коливався від 267 пг/мл (P_5) до 762 пг/мл (P_{95}), величина медіани становила 508 пг/мл.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що розвиток ранньої когнітивної дисфункції у обстежених осіб після операції тісно пов'язаний з розладами синаптичної пластичності та синаптогенезу. Зареєстровано, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем BDNF виникав достовірний прямий сильний зв'язок (коефіцієнт кореляції $r = 0,78$, $p < 0,05$).

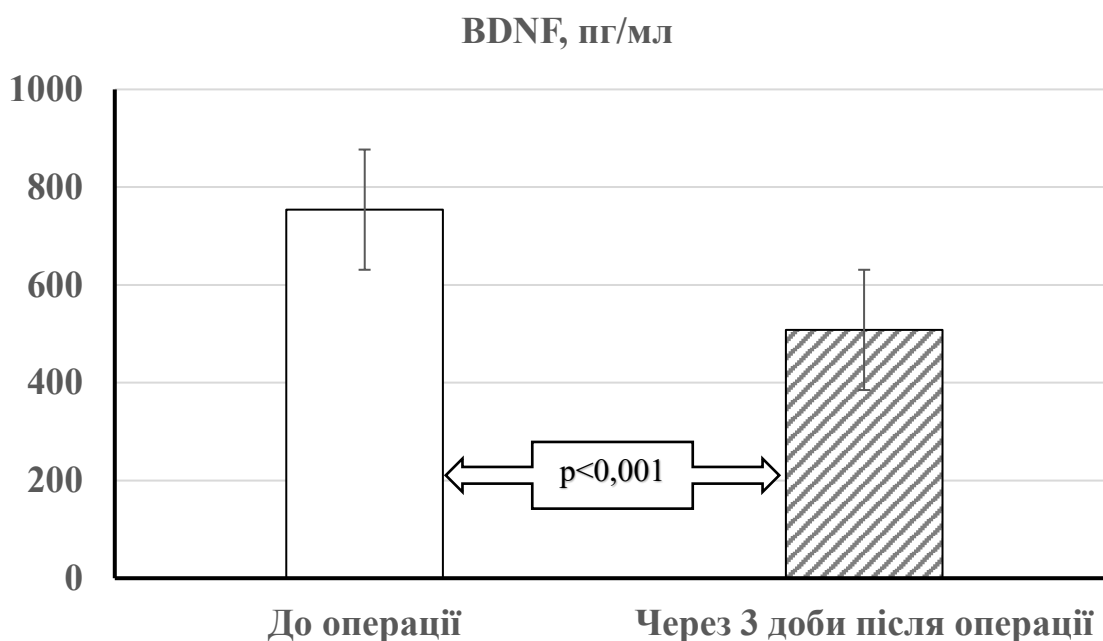


Рис. 4.6 Динаміка рівня BDNF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

За умов ендопротезування кульшового суглоба відмічалась гіперактивація стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що супроводжувалось гіперсекрецією кортизолу та розвитком кортизолемії (рис. 4.7).

З'ясувалось, що у обстежених осіб до проведення операції величина медіани сироваткового вмісту кортизолу становила 348 (95 % ДІ 174 - 579) нмоль/л, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) знаходився у діапазоні величин від 248 до 444 нмоль/л.

Через 3 доби після проведеної операції з приводу ендопротезування кульшового суглоба реєструвалось статистично достовірне зростання середньої величини рівня кортизолу в сироватці крові на 39,1 % відносно показника до операції. За цих умов величина медіани сироваткового вмісту кортизолу становила 457 (95 % ДІ 182 - 797) нмоль/л, а інтерквартильний розмах (P_{25} - P_{75}) відповідав діапазону 348 - 690 нмоль/л.

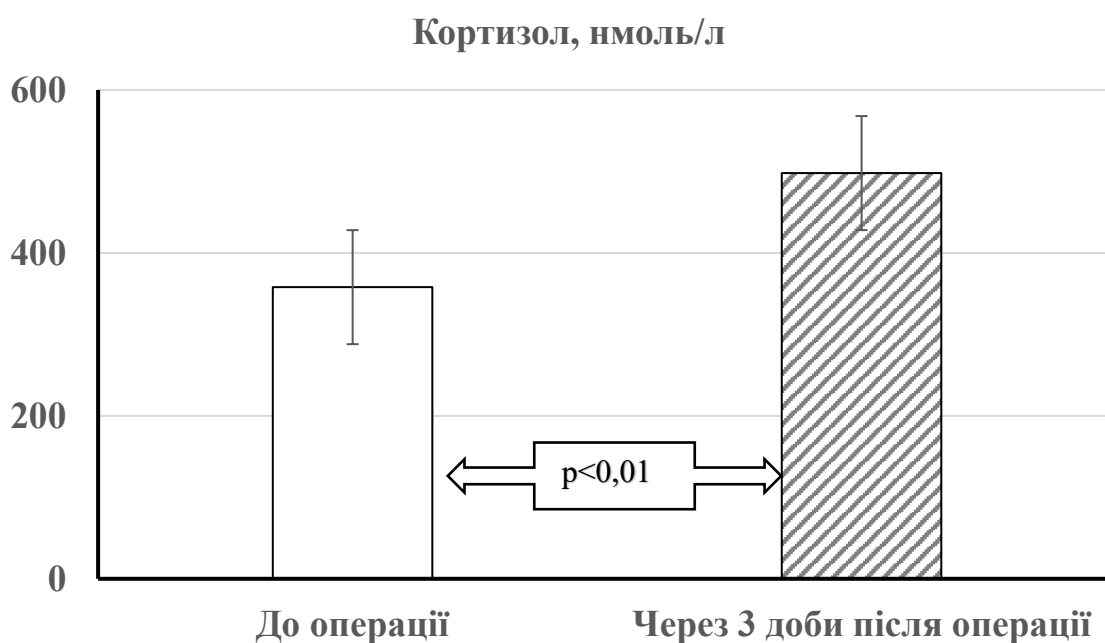


Рис. 4.7 Динаміка рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією ($M \pm \sigma$, $n = 36$).

Кореляційний аналіз надав докази залученості гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи до розвитку ранньої ПОКД. Виявлено, що між балом за шкалою MMSE та сироватковим рівнем кортизолу виникав достовірний обернений зв'язок середньої сили (коефіцієнт кореляції $r = -0,61$, $p < 0,05$).

4.3 Прогнозування розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Проведений кореляційний аналіз надав докази причетності оксидативного стресу, запалення, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу, синаптогенезу та

синаптопластичності, а також дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи до розвитку ранньої когнітивної дисфункції у осіб після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Проте залишається невирішеним питання щодо ролі кожного окремого патохімічного порушення у розвитку ПОКД, а також невідомим є найбільш неблагоприємна комбінація біохімічних факторів у виникненні когнітивних порушень. З метою вирішення цих питань нами було проведено лінійний множинний регресійний аналіз. В якості залежної змінної був обраний бал за шкалою MMSE, а до незалежних змінних (регресорів) віднесли сироваткові рівні МДА, КГП, IL-6, VEGF, NSE, BDNF та кортизолу. Регресійний аналіз проводили методом покрокового включення регресорів.

В процесі регресійного аналізу було виявлено, що значущими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД були сироваткові рівні VEGF, NSE, BDNF та кортизолу, які увійшли до математичної моделі прогнозування ПОКД. Інші біохімічні показники, а саме сироваткові рівні МДА, КГП, IL-6 виявились незначимими у розвитку ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба та не увійшли до створеної моделі.

Статистична характеристика створеної моделі наведена у табл. 4.1. Відповідно до даних регресійної статистики створена модель дозволяє описати 82,4 % дисперсії залежної змінної, що засвідчує її адекватність.

Таблиця 4.1

Описова статистика математичної моделі прогнозування післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Регресійна статистика	
Множинний R	0,908
Множинний R ²	0,824
Скоригований R ²	0,816
Стандартна похибка	0,321
Біохімічні предиктори: VEGF, NSE, BDNF, Кортизол	

Статистична характеристика предикторів розвитку ПОКД, які увійшли до створеної математичної моделі, наведена у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Характеристика предикторів розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Показники	B	B	T	P
VEGF, пг/мл	0,270	0,058	3,35	< 0,01
NSE, нг/мл	-0,185	-0,037	-2,35	< 0,05
BDNF, пг/мл	0,368	0,046	4,38	< 0,001
Кортизол, нмоль/л	-0,169	-0,023	-2,23	< 0,05

Нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) є значимими та достовірними ($p < 0,05$), що свідчать про правильність та цінність створеної моделі. Порівняння показників стандартизованих коефіцієнтів (β) засвідчує різних внесок біохімічних предикторів у розвиток ПОКД. Так, найбільш значимими метаболічними предикторами виникнення ранніх когнітивних порушень в післяопераційний період є сироваткові рівні BDNF та VEGF, а менш значимими – вміст у сироватці крові NSE та кортизолу.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [283].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ

Важливість медико-соціального значення проблеми ПОКД тісно асоціюється з недосконалістю засобів профілактики її розвитку, що до певної міри зумовлено нез'ясованістю факторів ризику та патохімічних механізмів розвитку даного ускладнення.

В попередньому розділі нами показано, що розвиток ранньої ПОКД у пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба супряжено з розвитком прооксидантних порушень, стресу, запалення, розладів ангіогенезу та дефіцитом нейротрофічного потенціалу. Тому, в цьому розділі нами оцінено вплив нейропротекторів, які виявляють різний механізм дії, на вказані патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у післяопераційному періоді, маркерами яких вірогідно є біохімічні показники визначені в попередньому розділі. В якості нейропротекторних препаратів були обрані наступні: метилетилпіридинолу сукцинат, цитиколін та холіну альфосцерат.

5.1 Вплив нейропротекторів на динаміку показників оксидативного стресу та запалення в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю стримували гіперактивацію вільнорадикального окиснення ліпідів після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) (табл. 5.1).

У пацієнтів станом на 4 добу після операції, які не отримували фармакологічну підтримку, зростання рівня МДА в сироватці крові становило 96,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Застосування метилетилпіридинолу сукцинат в найбільшій мірі сповільнювало процеси ліпопероксидації. В групі «ЕКС+метилетилпіридинолу сукцинат» збільшення вмісту МДА у сироватці крові становило 14,7 % ($p < 0,05$) відносно такого до операції. За цих умов станом на 4 добу після операції сироватковий рівень МДА був менше на 42,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показником у групі осіб без фармакологічної підтримки.

Таблиця 5.1

Динаміка рівня МДА в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейротропекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	N	МДА, мкмоль/л	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	$3,74 \pm 0,87$	$7,35 \pm 1,40^*$
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	$3,68 \pm 0,50$	$4,22 \pm 0,74^{* \#}$
ЕКС + цитиколін	16	$3,57 \pm 0,60$	$5,80 \pm 0,94^{* \# \S}$
ЕКС + холіну альфосцерат	16	$3,64 \pm 0,67$	$4,44 \pm 0,82^{* \#}$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;
3. § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

Використання холіну альфосцерат порівняно з метилетилпіридинолу сукцинатом виявляло дещо меншу ефективність стримувати процеси вільнорадикального окиснення ліпідів. В групі «ЕКС + холіну альфосцерат» у післяопераційному періоді рівень МДА у сироватці крові перевищував на 22,0 % ($p < 0,01$) показник до операції, а також на 39,6 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб без фармакологічної підтримки.

Найменшу здатність попереджувати гіперактивацію процесів ліпопероксидації виявляв цитиколін. В групі «ЕКС + цитиколін» у післяопераційному періоді рівень МДА у сироватці крові перевищував на 62,5 % ($p < 0,001$) показник до операції, а також на 21,1 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Використання різних нейропротекторів з різною ефективністю зменшували швидкість окисної деструкції білків після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (табл. 5.2).

У групі без фармакологічної підтримки станом на 4 добу після операції зростання рівня КГП в сироватці крові становило 54,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Найбільша активність щодо сповільнення окисної деструкції білків була виявлена у метилетилпіридинолу сукцинат. За умов використання цього нейропротектора у післяопераційному періоді сироватковий рівень КГП перевищував на 7,51 % ($p < 0,05$) показник на момент госпіталізації, а також був меншим на 28,8 % ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без фармакологічної підтримки.

У холіна альфосцерат здатність сповільнювати окисну деструкцію білків була дещо меншою, ніж у метилетилпіридинолу сукцинат. В групі «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції рівень КГП у сироватці крові перевищував на 13,2 % ($p < 0,001$) показник до операції, а також на 25,2 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Використання цитиколіну виявляло найменшу ефективність корегувати процеси окисної деструкції білків. За цих умов у післяопераційному періоді сироватковий рівень КГП перевищував на 27,5 % ($p < 0,01$) показник на момент госпіталізації, а також був меншим на 16,6 % ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами без фармакологічної підтримки.

Таблиця 5.2

Динаміка рівня КГП в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейротропекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	N	КГП, од.опт.щ/мг протеїну	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	$63,7 \pm 8,11$	$98,4 \pm 11,4^*$
ЕКС + метилетипіридинолу сукцинат	17	$65,2 \pm 5,55$	$70,1 \pm 5,82^{* \#}$
ЕКС + цитиколін	16	$64,4 \pm 5,25$	$82,1 \pm 7,43^{* \# \S}$
ЕКС + холіну альфосцерат	16	$65,0 \pm 5,51$	$73,6 \pm 5,66^{* \#}$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;
3. § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

Досліджувані нейропротектори проявляли протизапальну дію у обстежених груп пацієнтів, хоча ефективність зменшувати активність

запального процесу залежала від обраного нейропротекторного засобу (табл. 5.3).

У пацієнтів, які не отримували нейропротектори, у післяопераційному періоді відмічалось зростання рівня ІЛ-6 у сироватці крові на 53,3 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Найвищу протизапальну активність виявив холіну альфосцерат. В групі «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції рівень ІЛ-6 у сироватці крові перевищував на 14,8 % ($p > 0,05$) показник до операції, а також на 25,9 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Таблиця 5.3

**Динаміка рівня ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів, які перенесли
ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі
застосування різних нейротропротекторів ($M \pm \sigma$)**

Групи пацієнтів	N	ІЛ-6, пг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	$6,23 \pm 2,27$	$9,55 \pm 3,15^*$
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	$6,30 \pm 1,59$	$7,95 \pm 1,86^{*\#§}$
ЕКС + цитиколін	16	$6,36 \pm 1,65$	$7,30 \pm 1,16^\#$
ЕКС + холіну альфосцерат	16	$6,32 \pm 1,58$	$7,08 \pm 1,05^\#$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;

3. $\bar{x} - p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

За використання цитиколіну протизапальна активність була співставна з такою при застосуванні холіну альфосцерат. У післяопераційному періоді сироватковий рівень ІЛ-6 перевищував на 12,0 % ($p > 0,05$) показник до операції, а також на 23,6 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Застосування метилетилпіридінолу сукцинат показало найменшу здатність корегувати активність запального процесу. Станом на 4 добу після операції сироватковий рівень ІЛ-6 перевищував на 26,2 % ($p < 0,05$) показник до операції, а також на 16,8 % ($p < 0,05$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

5.2 Вплив нейропротекторів на динаміку показників васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу та стресу в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Використані нейропротектори у обстежених пацієнтів стимулювали процеси ангіогенезу, причому їх ефективність залежала від обраного препарату (табл. 5.4).

Станом на 4 добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримку, реєструвалось зменшення сироваткового рівня VEGF на 33,5 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Використання холіну альфосцерат показало найвищу проангіогенну дію у пацієнтів після ендопротезування. У групі «ЕКС + холіну альфосцерат» сироватковий рівень VEGF був меншим на 3,55 % ($p > 0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 50,8 % ($p < 0,001$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Застосування цитиколіну поступалось холіну альфосцерат за здатністю активувати васкулогенез. У групі «ЕКС + цитиколін» сироватковий рівень VEGF був меншим на 19,2 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 24,6 % ($p < 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори. Найменшу здатність корегувати процеси ангіогенезу були зареєстровані у метилетилпіридинолу сукцинат. У групі «ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат» сироватковий рівень VEGF був меншим на 27,3 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 10,8 % ($p > 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Таблиця 5.4

Динаміка рівня VEGF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейротропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	N	VEGF, пг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	489 $\pm$ 201	325 $\pm$ 143*
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	495 $\pm$ 136	360 $\pm$ 99,3*§
ЕКС + цитиколін	16	501 $\pm$ 133	405 $\pm$ 115*#§
ЕКС + холіну альфосцерат	16	508 $\pm$ 141	490 $\pm$ 123#

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;

3. $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю попереджували нейродеструктивні зміни у пацієнтів, які перенесли операцію ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (табл. 5.5).

У пацієнтів, які не отримували нейропротектори, у післяопераційному періоді відмічалась найвища активність нейроцитолізу про що свідчить вірогідне зростання рівня NSE у сироватці крові в 2,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Найвища здатність протидіяти процесам нейродеструкції була зафіксована у холіна альфосцерата та цитиколіна. В групі «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції рівень NSE у сироватці крові перевищував на 19,3 % ($p > 0,05$) показник до операції, а також на 49,4 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Таблиця 5.5

Динаміка рівня NSE в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейротропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	N	NSE, нг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	$0,689 \pm 0,239$	$1,66 \pm 0,70^*$
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	$0,695 \pm 0,175$	$1,32 \pm 0,39^{*\#}\S$
ЕКС + цитиколін	16	$0,710 \pm 0,165$	$0,825 \pm 0,206^\#$
ЕКС+холіну альфосцерат	16	$0,704 \pm 0,158$	$0,840 \pm 0,217^\#$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;
3. § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

За використання цитиколіну у післяопераційному періоді сироватковий рівень NSE перевищував на 16,2 % ($p > 0,05$) показник до операції, а також на 50,3 % ($p < 0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Застосування метилетилпіридинолу сукцинат показало найменшу здатність корегувати нейродеструктивні процеси. Станом на 4 добу після операції сироватковий рівень NSE перевищував на 89,9 % ($p < 0,001$) показник до операції, а також на 20,5 % ($p < 0,05$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Використані нейропротектори у обстежених пацієнтів стимулювали процеси синаптогенезу та синаптопластичності, однак їх ефективність залежала від обраного препарату (табл. 5.6).

Станом на 4 добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримку, реєструвався найбільший дефіцит нейротрофічного потенціалу доказом чого було зменшення сироваткового рівня BDNF на 32,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Використання холіну альфосцерат показало найбільшу здатність нормалізувати процеси синаптопластичності та синаптогенезу. У групі «ЕКС + холіну альфосцерат» сироватковий рівень BDNF був меншим на 7,31 % ($p > 0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 39,8 % ($p < 0,001$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Застосування цитиколіну поступалось холіну альфосцерату за здатністю стимулювати синаптогенез та синаптопластичність. У групі «ЕКС + цитиколін» сироватковий рівень BDNF був меншим на 22,4 % ($p < 0,01$) порівняно з

показником до операції, а також перевищував на 19,3 % ($p < 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Найменшу здатність корегувати дефіцит нейротрофічного потенціалу зареєстровано у метилетилпіридинолу сукцинат. У групі «ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат» сироватковий рівень BDNF був меншим на 31,1 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 5,51 % ($p > 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Таблиця 5.6

Динаміка рівня BDNF в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	N	BDNF, пг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	754 ± 257	$508 \pm 161^*$
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	778 ± 175	$536 \pm 114^*\S$
ЕКС + цитиколін	16	781 ± 167	$606 \pm 137^*\#\S$
ЕКС + холіну альфосцерат	16	766 ± 159	$710 \pm 144\#$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;
3. § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю стримували гіперактивацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) (табл. 5.7).

У пацієнтів станом на 4 добу після операції, які не отримували фармакологічну підтримку, зростання рівня кортизолу в сироватці крові становило 39,1 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Застосування холіну альфосцерат та метилетилпіридинолу сукцинат в найбільшій мірі попереджували гіперактивацію стрес-реалізуючої системи. В групі «ЕКС + холіну альфосцерат» у післяопераційному періоді рівень кортизолу у сироватці крові статистично вірогідно не відрізнявся від показника до операції, а також на 23,5 % ($p < 0,01$) був меншим порівняно з групою осіб без фармакологічної підтримки.

Таблиця 5.7

Динаміка рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейротропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	n	Кортизол, нмоль/л	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4 добу після операції
ЕКС	36	358 ± 136	$498 \pm 205^*$
ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат	17	$374 \pm 97,4$	$469 \pm 114^{*\S}$
ЕКС + цитиколін	16	$379 \pm 94,9$	$395 \pm 100^\#$
ЕКС + холіну альфосцерат	16	$367 \pm 97,9$	$381 \pm 98,2^\#$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4 добу після операції;

3. $\bar{x} - p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС + холіну альфосцерат» станом на 4 добу після операції.

В групі «ЕКС + метилетилпіридинолу сукцинат» сироватковий рівень кортизолу також статистично вірогідно не відрізнявся від такого показника на момент госпіталізації і був менше на 20,7 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у групі осіб без фармакологічної підтримки.

Найменшу антистресорну дію було виявлено у цитиколіну. В групі «ЕКС + цитиколін» у післяопераційному періоді вміст кортизолу в сироватці крові перевищував на 25,4 % ($p < 0,001$) показник до операції, а також на 5,82 % ($p > 0,05$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [285].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Сучасний стан демографічної ситуації в багатьох розвинених країнах, а також прискорення темпу життя збільшують вимоги до якості анестезії й хірургії в цілому та очікування щодо неї. За останні десятиріччя набула актуальності проблема впливу анестезії та хірургічного втручання на когнітивні функції пацієнтів у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді. Зокрема, 10 % судових позовів у сфері медицини пов'язані саме з цією проблемою [49].

Когнітивні порушення, що виникають у зв'язку з перенесеним оперативним втручанням та анестезією, включають післяопераційний делірій та післяопераційну когнітивну дисфункцію (ПОКД) [79]. Серед пацієнтів віком 65 років і старше приблизно у 65 % розвиваються ранні ПОКД, а у 10 – 12 % розвивається тривале зниження когнітивних функцій після некардіохірургічних операцій [177, 210]. Вік та тривалість анестезії, низький рівень освіти, повторні втручання, післяопераційні інфекції та респіраторні ускладнення були факторами ризику розвитку ранньої ПОКД. Після виписки з лікарні пацієнти, у яких розвивався післяопераційний делірій, наражаються на підвищений ризик погіршення функціонального та психологічного здоров'я. ПОКД також асоціюється зі зниженням якості життя, втратою функцій та збільшенням смертності [254].

Ендопротезування кульшового суглоба є високотравматичним оперативним втручанням, асоційованим з істотним ризиком загрожуючих життю післяопераційних ускладнень [168] та одночасно є однією з найбільш часто виконуваних реконструктивних операцій. За оцінками, щороку в усьому світі проводиться 1,5 мільйона процедур [37].

В зв'язку із цим в нашій роботі був проведений ретроспективний аналіз, метою чого було визначення вагомих предикторів та немодифікованих факторів ризику післяопераційних ускладнень.

Відповідно, на першому етапі, ретроспективно в архіві лікарні нами було проаналізовано 555 історії хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ендопротезування кульшового суглоба як часткового (полюсного) так і повного (тотальної) заміни компонентів тазостегнового суглоба з використанням як цементного так і безцементного типу фіксації протезу в суглобі у відділенні травматології за період з 2017 по 2018 роки.

Середній вік хворих склав $65,18 \pm 0,55$ (M $\pm$ m), медіана віку – 67 і інтерквартильний розмах 56 і 75 відповідно. Слід зауважити, що вікове співвідношення хворих, котрим виконувалось ендопротезування, відповідає результатам більшості епідеміологічних досліджень. Згідно даних літератури, середній вік пацієнтів, що потребують ендопротезування суглобів нижніх кінцівок становить близько 70 років [256]. Результати іншого дослідження продемонстрували, що частота ендопротезування є найбільшою у віці 70 – 79 років, та перевищує 400 випадків на 100 тисяч населення в рік [238]. Проведені на сьогоднішній день дослідження демонструють істотне зростання супутніх захворювань, асоційованих з віком пацієнтів [144].

Висока розповсюдженість когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку ортопедичного профілю, визначає необхідність подальшого дослідження їхнього впливу на наслідки оперативних втручань, розвиток ускладнень, тривалість госпіталізації, що безперечно несе істотне соціальне навантаження на систему охорони здоров'я в цілому. Дослідження, присвячені цій проблемі, часто демонструють суперечливі результати та продовжують залишатись предметом гострих науково – клінічних дискусій [123].

Етіологія ПОКД у ортопедичних хворих на сьогоднішній день не встановлена. Існує багато факторів, включаючи тромбоемболічні ускладнення, вплив анестезії, наявність больових відчуттів в післяопераційному періоді [52, 203, 218, 92, 233]. На частоту розвитку когнітивної дисфункції в ортопедичних пацієнтів, окрім вищезазначених факторів ризику, впливає периопераційна стресова реакція, обрана хірургічна техніка, вік пацієнта, тощо [20, 6, 18, 84, 240, 81].

Серед пацієнтів, котрим виконувалась тотальна артропластика кульшового суглоба, 551 (99,28 %) – виписані зі стаціонару в задовільному стані та 4 (0,72 %) – померли. Показник летальності, загалом відповідає світовій статистиці. До прикладу, в Швеції 90-денна смертність після ендопротезування кульшового суглоба, включно з пацієнтами, котрі перенесли оперативне втручання у зв'язку з гострими переломами стегна та пухлинними враженнями навколо кульшового суглоба, становить 0,7 % [89]. У Великобританії 90-денна летальність пацієнтів, котрим виконувалось ендопротезування кульшового суглоба з приводу остеоартрозу, в 2011 році становила 0,3 % [135]. Системні огляди смертності у хворих після ендопротезувань кульшових чи колінних суглобів, продемонстрували, що середній показник післяопераційної летальності становить 0,7 % [45, 237].

В клінічній частині з метою аналізу виникнення ПОКД та методів її профілактики у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в умовах травматологічного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ВОР» (МКЛ ШМД ВОР) м. Вінниці з січня 2020 року по серпень 2022 року включно проведено порівняльне проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження.

У дослідження ми включили 120 пацієнтів віком від 48 до 89 (в середньому $73,1 \pm 9,7$) років, медіана віку – 75 і інтерквартильний розмах – 65 і 81 років. Серед них 37 (30,8 %) обстежених були чоловіки і 83 (69,2 %) – жінки.

За даними деяких публікацій, розвиток ПОКД асоціюється зі збільшенням тривалості госпіталізації, погіршенням якості життя та задоволеності пацієнтів, а також підвищенням летальності у людей похилого віку [30]. Проте велике значення має ризик виникнення ПОКД у людей середнього віку після проведення планових оперативних втручань, що значно впливає на їх працездатність та якість життя в цілому.

Усі пацієнти, які були включені в дослідження, після госпіталізації рандомно розподілені, за рахунок отримання церебропротекторів, котрі застосовувалися з профілактичною метою для профілактики післяопераційної

когнітивної дисфункції (ПОКД) на 3 групи: група 1 ($n = 36$) включала пацієнтів, у яких профілактика ПОКД не проводилась; група 2 ($n = 49$) – пацієнти, яким проводилася профілактика ПОКД за допомогою церебропротекторів за день до операції та протягом 5 днів, і включала 3 підгрупи; до 1 підгрупи II групи увійшли 17 пацієнтів, яким вводився метилетилпіридинолу сукцинат, до 2 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводився розчин цитиколіну в поєднанні з електролітами і до 3 підгрупи II групи увійшли 16 пацієнтів, яким вводили холіну альфосцерат; група 3 ($n = 36$) – пацієнти, які отримували перед операцією лише діазепам. Препарат вводився по 10 мг (1 ампула) внутрішньом'язово за 40 хв до операції пацієнтам, в яких при первинному обстеженні за HADS (Госпітальна шкала визначення рівня тривоги і депресії) відзначався аномальний рівень тривоги (11 б і більше).

Всі оперативні втручання були проведені під спінальною анестезією.

В ранньому післяопераційному періоді з метою знеболення, в плановому порядку, пацієнти отримували: комбінацію парацетамолу 1000 мг, в/в, крапельно та декскетопрофену 50 мг, в/м кожні 6 – 8 год. При недостатній ефективності парацетамолу та декскетопрофену, що оцінювалося як неможливість утримання рівня болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) не більше 4 балів, відповідно, використовувався морфіну гідрохлорид 10 мг, в/м.

Тестування когнітивних функцій проводили за день до оперативного втручання, на 4, 7 добу після оперативного втручання та за добу до виписки.

При аналізі когнітивної функції у пацієнтів, які госпіталізовані з приводу ендопротезування кульшового суглоба, оцінка когнітивної функції за шкалою MMSE не виявила когнітивні розлади в 47 (39,2 %) хворих, у 17 (14,2 %) – були зареєстровані їх легкі прояви, у 31 (25,8 %) – рівня деменції легкого і в 25 (20,8 %) – рівня деменції середнього ступеня тяжкості стратифікованих за шкалою MMSE.

Було доведено нами, що після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, у 35 (29,2 %) пацієнтів на 4, у 24 (20,0 %) – на 7 добу і в 13 (10,8 %) – за добу до виписки спостерігається погіршення когнітивної

функції, яке характеризується переходом пацієнтів у більш тяжку ступінь когнітивних розладів за MMSE. Крім того, погіршення когнітивної функції на 4 і на 7 добу після ендопротезування підтверджується зменшенням середнього балу за MMSE, порівняно з величиною на момент госпіталізації, на 5,9 % і 3,4 % відповідно ($p < 0,0001$), а також суттєвим зменшенням випадків з відсутніми когнітивними розладами на 4 добу після ендопротезування порівняно як з вихідним станом, так і станом за добу до виписки (25,0 проти 39,2 і 41,0 %, $p = 0,02$ і $0,01$ відповідно).

Когнітивні розлади, які розвиваються в післяопераційному періоді, є одним із предикторів розвитку стійкої когнітивної дисфункції і підвищують ризик деменції, тому з року в рік зростає увага до цієї проблеми як анестезіологів, так і лікарів інших спеціальностей. Це спонукає до застосування мультидисциплінарного підходу до вирішення проблеми запобігання та лікування післяопераційної когнітивної дисфункції [103, 194, 181, 205].

Найбільш частими варіантами негативної динаміки когнітивної функції після ендопротезування на різних етапах спостереження були поява легких когнітивних розладів при їх відсутності на етапі госпіталізації і їх посилення з рівня деменції легкого ступеня в деменцію середнього ступеня тяжкості.

Довели статистично значимі асоціації негативної динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування з тяжким абдомінально – конституційним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) ($p = 0,03$), характером знеболення і більш частим застосуванням морфіну гідрохлориду ($p = 0,03$), збільшенням інтенсивності болю на 4 добу ($p = 0,002$), зниженням рівня фізичного здоров'я на момент госпіталізації ($p = 0,04$) і психічного здоров'я за шкалою SF-26 на 4 добу ($p = 0,04$) після оперативного втручання.

Пригнічення когнітивних функцій у післяопераційному періоді є наслідком поєднання факторів ризику виникнення ПОКД та факторів, які безпосередньо їх викликають. Періопераційні фактори ризику розвитку ПОКД: підвищення внутрішньочерепного тиску зі зниженням перфузії мозку і, як наслідок, його гіпоксією; системна гіпотензія в інтра- та післяопераційному

періоді; спазм церебральних судин унаслідок гіпокапнії при хибних параметрах штучної вентиляції; порушення метаболізму; небажані ефекти застосування седативних препаратів або анестетиків; інциденти інтраопераційного пробудження; залишкові ефекти препаратів загальної анестезії та продуктів їх біодеградації; неадекватна післяопераційна аналгезія [75].

Так, у проведеному нами дослідженні, як на 4 так і на 7 добу після ендопротезування відмітили відсутність статистично значимої асоціації між характером динаміки когнітивної функції з віком, статтю, рівнем освіти пацієнтів та особливостями їх інтраопераційного ведення.

Як на 4 так і на 7 добу після ендопротезування довели статистично значимі асоціації негативної динаміки когнітивної функції з тяжким абдомінально-конституційним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) ($p = 0,004$), характером знеболення і більш частим застосуванням морфіну гідрохлориду ($p = 0,03$), збільшенням випадків анемії II ступеня (рівень гемоглобіну від 99 до 80 г/л) при госпіталізації ($p = 0,002$), збільшенням інтенсивності болю на 4 добу ($p = 0,04$), рівнем психічного здоров'я і соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на момент госпіталізації ($p = 0,004$ і $0,03$ відповідно).

Відмічали, що у переважної більшості (89,2 %) пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, не дивлячись на суттєве зменшення середнього балу за MMSE на 4 (на 5,1 %, $p < 0,0001$) і 7 (на 2,1 %, $p = 0,01$) добу порівняно з вихідною величиною, за добу до виписки величина показника повертається на вихідний рівень (+ 0,84 %, $p = 0,42$).

Останніми роками фундаментальні дослідження в галузі нейрофізіології показали здатність мозку відновлювати та поліпшувати пізнавальні функції незалежно від віку через репаративні процеси та компенсацію порушених функцій завдяки реорганізації центральної нервової системи [199].

У 10,8 % пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією виявляється суттєве зниження величини середнього балу за MMSE на всіх етапах спостереження – на 4 (на 12,4 %, $p < 0,0001$), 7 (на 12,7 %, $p = 0,0002$) і за добу до виписки (на 14,7 %, $p = 0,0006$) порівняно з

вихідною величиною. Останнє демонструє, що приблизно у 11 % пацієнтів після ендопротезування слід констатувати клінічно маніфестоване погіршення когнітивної функції в післяопераційному періоді.

У 2019 році в десятку провідних причин смертності у світі вперше увійшли хвороба Альцгеймера та інші форми деменції, які в країнах Америки та Європи посіли третє місце. Смертність від цих хвороб переважно стосується жінок: у всьому світі понад 65 % людей, які померли у 2019 році в результаті хвороби Альцгеймера та інших форм деменції, — жінки [267, 268].

За добу до виписки у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба знайдена статистично значуща асоціація негативної динаміки когнітивної функції з інтенсивністю болю за цей же термін (2,7 проти 1,6 бали, $p = 0,02$).

Низький рівень антиноцицептивного захисту мозкових структур, перезбудження і виснаження енергетичного балансу кори і підкірки, - є одними з важливих етіопатологічних чинників формування ПОКД [26, 88, 275]. Японські науковці Т. Koyama, Т. Kawano, Н. Iwata в 2019 році провели дослідження, результати якого продемонстрували, що гострий післяопераційний біль посилює нейрозапальні процеси та пов'язану з ними когнітивну дисфункцію у щурів [155].

Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанту їх периопераційної профілактики і корекції відносяться до найбільш важливих мультидисциплінарних проблем сучасної медицини [8, 27, 22, 64].

Відповідно ми продемонстрували на скільки характер змін середнього балу за шкалою MMSE асоційований з варіантами фармакологічної підтримки у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Довели переваги застосування нейротропних препаратів перед відсутністю будь - якої фармакологічної підтримки і застосуванням діазепаму, що підтверджується більш суттєвою динамікою величини середнього балу за MMSE за добу до виписки порівняно з вихідною величиною (+ 0,81 % проти - 3,0 і -2,2 %, $p = 0,03$ і $0,02$ відповідно) і більш високою (з тенденцією до

достовірності) величиною показника в цей термін (визначається лише по відношенню до групи діазепаму – 24,7 проти 22,6 балів, $p = 0,02$).

З'ясували відсутність суттєвої різниці в характері змін середньої величини балу за MMSE при застосуванні різних нейротропних препаратів (метилетилпіридинолу сукцинат, цитиколіну і холіну альфосцерат) у різні терміни спостереження за пацієнтами. Але звертає на себе увагу той факт, що при застосуванні холіну альфосцерату у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба не було зафіксовано жодного випадку порушень когнітивної функції.

Довели, що включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних препаратів призводить до суттєвого зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки (на 66,7 %, $p = 0,01$). Крім того включення нейротропних препаратів має переваги перед застосуванням діазепаму за характером зменшення цих випадків (-66,7 проти -60,0 %, але ці показники не несли статистичної достовірності).

За результатами рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами продемонстровано, що стан когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки ніс середню по величині силу пряму залежність з високим рівнем статистичної достовірності, з станом когнітивної функції за шкалою MoCA за добу до виписки. Також стан когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки ніс помірну по величині силі пряму залежність з інтенсивністю болю і рівнем тривоги за HADS за добу до виписки, що несло високий рівень статистичної достовірності. І пряму залежність, але з слабшою по величині силою, між станом когнітивної функції, визначений за шкалою MMSE за добу до виписки з інтенсивністю болю на 7 добу, рівнем депресії за HADS на 7 добу і рівнем депресії за HADS за добу до виписки, що несло також високий рівень статистичної достовірності.

Також була знайдена обернена залежність з помірною по величині силі зв'язку між станом когнітивної функції, який визначений за шкалою MMSE за добу до виписки і рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівнем психічної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівень соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу і рівнем сфери оточення за SF-26 за добу до виписки, що носило високий рівень статистичної достовірності. І обернена залежність, але за слабшою по величині силою зв'язку між станом когнітивної функції, який визначений за шкалою MMSE за добу до виписки і величиною середнього балу за MMSE на 4 добу, величиною середнього балу за MMSE на 7 добу, величиною середнього балу за МОСА на 4 добу, величиною середнього балу за МОСА на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 при госпіталізації, рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки, рівнем сфери оточення за SF-26 при госпіталізації та рівнем сфери оточення за SF-26 на 7 добу, що несло також високий рівень статистичної достовірності.

За результатами рангової кореляції Спірмена між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки, з різними клініко-інструментальними показниками в різні терміни спостереження за пацієнтами відмічлось, що між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки і рівнем депресії за HADS за добу до виписки була середня по величині сила прямої залежності і з високим рівнем статистичної достовірності ($R_s = 0,52$, $p < 0,0001$). Також було продемонстровано пряму залежність помірної по величині силі між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки із когнітивними порушеннями рівня деменції визначеної за шкалою MMSE при госпіталізації на 4 добу, на 7 добу, величиною середнього балу за МОСА на 7 добу, характером динаміки когнітивної функції за добу до виписки, інтенсивністю болю на 7 добу, інтенсивністю болю за добу до виписки, рівнем депресії за HADS на 7 добу,

рівнем тривоги за HADS на 7 добу і рівнем тривоги за HADS за добу до виписки з високим рівнем статистичної достовірності у всіх випадках. Та слабка по величині сила прямої залежності з високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з призначенням нейроцитину, віком, ступенем анемії у 1 добу, характером динаміки когнітивної функції на 7 добу, інтенсивністю болю на 4 добу, рівнем депресії за HADS на 4 добу, рівнем тривоги за HADS на 4 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу і рівнем психічної компоненти здоров'я за SF-26 при госпіталізації.

Також була знайдена обернена залежність з помірною по величині силою та з високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з величиною середнього балу за MMSE на 4 добу, величиною середнього балу за MMSE на 7 добу, величиною середнього балу за MMSE за добу до виписки, величиною середнього балу за МоСА на 4 добу, величиною середнього балу за МоСА на 7 добу і за добу до виписки. Та обернена залежність зі слабкою по величині силою і високим рівнем статистичної достовірності між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою МоСА за добу до виписки з рівнем освіти, ступенем ІМТ, рівнем гемоглобіну у 1 добу, рівнем гемоглобіну на 4 добу, глибиною седації (BIS) при оперативному втручанні в момент постановки протезу, величиною середнього балу за MMSE при госпіталізації, величиною середнього балу за МоСА при госпіталізації, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 на 7 добу, рівнем фізичної компоненти здоров'я за SF-26 за добу до виписки і рівнем соціальної компоненти здоров'я за SF-26 на 4 добу.

На сьогоднішній день роль анестезії у розвитку післяопераційного когнітивного спаду є предметом бурхливих наукових дискусій та, безперечно, однією з найактуальніших проблем сучасної анестезіологічної практики. Вплив анестетиків на ПОКД ряд дослідників обґрунтовують прямою токсичністю, системною запальною реакцією, прискоренням ендогенних нейродегенеративних процесів, активацією каспази і апоптозом [134, 258].

Відповідно, метою нашого дослідження було визначення ролі оксидативних порушень, запалення, нейроцитолізу, порушень синаптопластичності, васкулогенезу та стресу у прогнозуванні розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

На 4 добу після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією реєструється розвиток оксидативного стресу (сироваткові рівні МДА та КГП на 54,5 - 96,5 % перевищують показники на момент госпіталізації, $p < 0,001$), запалення (вміст IL-6 зростає на 53,3 % порівняно з показником до операції, $p < 0,01$), активується стрес-реалізуюча гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (рівень кортизолу в крові на 39,1 % перевищує показник до операції, $p < 0,01$), розвивається нейроцитоліз (вміст NSE зростає у 2,4 рази, $p < 0,001$), пригнічується ангіогенез (вміст VEGF зменшується на 33,5 %, $p < 0,01$), синаптогенез та синаптопластичність (вміст BDNF зменшується на 32,6 %, $p < 0,001$), що тісно асоціюється з розвитком ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції (коефіцієнт кореляції $|r| = 0,39 - 0,78$, $p < 0,05$).

Проведений регресійний аналіз дозволив встановити, що найбільш значимими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба є зменшення сироваткових рівнів BDNF та VEGF (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно 0,368 та 0,270), тоді як зростання вмісту NSE та кортизолу у сироватці крові має менше значення у виникненні даного післяопераційного ускладнення (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно -0,185 та -0,169).

Таким чином, проблема когнітивної дисфункції після планових травматологічних оперативних втручань є актуальною для пацієнтів як середнього, похилого так і старечого віку. За даними зарубіжних авторів, у неонкологічних пацієнтів різного віку частота виникнення ПОКД дорівнює 31 – 40 % [193]. У більшості пацієнтів покращення когнітивної функції відбувається протягом наступних трьох місяців [193], проте існує прямий зв'язок між

розвитком ПОКД і збільшенням смертності в перший рік після великих некардіологічних операцій [193]. Крім того ПОКД асоціюється зі збільшенням тривалості госпіталізації, часу відновлення функціональної активності, реабілітації, негативними соціальними наслідками з погіршенням якості життя [193].

З огляду на фактори ризику розвитку ПОКД випереджувальна нейрозахисна терапія набуває суттєвого практичного значення для запобігання пошкодженню нейронів або корекції когнітивної дисфункції в ранньому післяопераційному періоді. Вона повинна містити вибір оптимального варіанта анестезії, адекватну інтраопераційну корекцію гемодинаміки, газообміну та гомеостазу, бути спрямована на запобігання або переривання патологічних каскадів, які викликають дисфункцію нейронів. В якості нейропротекторних препаратів були обрані наступні: метилетилпіридинолу сукцинат, цитиколін та холіну альфосцерат.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю стримували гіперактивацію вільнорадикального окиснення ліпідів після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС).

У пацієнтів станом на 4 добу після операції, які не отримували фармакологічну підтримку, зростання рівня МДА в сироватці крові становило 96,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Перекисне окислення ліпідів провокує окислювальне пошкодження нейронів, призводить до їх загибелі та супроводжується продукцією високореактивних біомолекул із нейротоксичними властивостями [162, 234]. Китайськими вченими Wu C, Gao B, Gui Y. в 2019 році проведене дослідження впливу оксидативного стресу на формування ПОКД після оперативних втручань з приводу переломів стегна [269]. Цікаво, що сироватковий рівень малонового діальдегіду в першу добу після ортопедичної операції був єдиним незалежним фактором ризику для ПОКД згідно аналізу багатоваріантної логістичної регресії [269].

За спроможністю сповільнювати процеси вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: метилетилпіридинолу сукцинат $\geq$ холіну альфосцерат $>$ цитиколін.

Використання різних нейропротекторів з різною ефективністю зменшували швидкість окисної деструкції білків після операції ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

У групі без фармакологічної підтримки станом на 4 добу після операції зростання рівня КГП в сироватці крові становило 54,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Актуальність оксидантного стресу для головного мозку полягає в тому, що нейрони є надзвичайно вразливими для вільних радикалів. Це пов'язано з тим, що мозок споживає до 50 % наявного в організмі кисню; з 10 млрд мітохондрій, які перебувають в тканинах нашого організму, половина припадає на головний мозок; для нього характерно тотальне домінування аеробного механізму енергопродукції; мозок багатий поліненасиченими жирними кислотами, тому виникає потужна активація перекисного окислення у відповідь на будь-яке ушкодження [3].

За ефективністю коригувати процеси окисної деструкції білків у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: метилетилпіридинолу сукцинат $\geq$ холіну альфосцерат $>$ цитиколін.

Досліджувані нейропротектори проявляли протизапальну дію у обстежених груп пацієнтів, хоча ефективність зменшувати активність запального процесу залежала від обраного нейропротекторного засобу.

Згідно думки багатьох науковців, запалення відіграє істотну роль у патогенезі ПОКД [216, 54, 261]. J. Hu, X. Feng, M. Valdearcos et al. у 2018 році опублікували результати дослідження, які демонструють вплив IL-6 на формування периопераційного нейрокогнітивного розладу у мишей [131]. J.L. Rudolph, B. Ramlawi, G.A. Kuchel et al. продемонстрували, що концентрація

хемокіну в ранньому післяопераційному періоді істотно вища у пацієнтів з ПОКД порівняно з відповідними обстежуваними контрольної групи [228]. Натомість, A.W. Lemstra, K.J. Kalisvaart, R. Vreeswijk et al. провели порівняльне дослідження 18 пацієнтів з післяопераційним делірієм та 50 пацієнтів контрольної групи, не виявивши відмінностей в періопераційних концентраціях С-реактивного білка, IL-6 і фактору росту інсуліну-1 (IGF-1) між групами [163].

У пацієнтів, які не отримували нейропротектори, у післяопераційному періоді відмічалось зростання рівня IL-6 у сироватці крові на 53,3 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Періопераційна стрес-реакція та механічне тканинне пошкодження є тригерами імунологічних та гематологічних змін, котрі включають синтез цитокінів, реакцію гострої фази, нейтрофільний лейкоцитоз і проліферацію лімфоцитів. Цитокіни – переважно інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) і інтерлейкін-6 (IL-6), які вивільняються з активованих лейкоцитів, фібробластів, і ендотеліальні клітини – відіграють важливу роль у розвитку системної запальної реакції [68, 244, 105, 72].

За протизапальною активністю у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: холіну альфосцерат $\approx$ цитиколін $>$ метилетилпіпидинолу сукцинат.

Використані нейропротектори у обстежених пацієнтів стимулювали процеси ангіогенезу, причому їх ефективність залежала від обраного препарату.

VEGF (Vascular endothelial growth factor) – сигнальний білок, що виробляється клітинами для стимулювання процесів васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) і ангіогенезу (зростання нових судин у вже існуючій судинній системі). Фактор росту судинного ендотелію відомий також як білок, що індукується гіпоксією та виявляє властивості мітогена ендотеліоцитів та сприяє їх виживанню. Але, все ж таки залишається актуальною оцінка VEGF у пацієнтів після ендопротезування кульшового

суглоба з метою прогнозування розвитку ПОКД, пов'язаної з ендотеліальною дисфункцією.

Станом на 4 добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримку, реєструвалось зменшення сироваткового рівня VEGF на 33,5 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

За проангіогенною дією у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: холіну альфосцерат > цитиколін > метилетилпіридинолу сукцинат.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю попереджували нейродеструктивні зміни у пацієнтів, які перенесли операцію ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

У пацієнтів, які не отримували нейропротектори, у післяопераційному періоді відмічалась найвища активність нейроцитолізу про що свідчить вірогідне зростання рівня NSE у сироватці крові в 2,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Основним маркером пошкодження нервової тканини є нейронспецифічна енолаза (NSE). NSE — це внутрішньоклітинний фермент центральної нервової системи, що наявний у клітинах нейроектодермального походження (у нейронах головного мозку і периферичної нервової тканини).

Енолаза (2-фосфо-D-гліцерат гідролаза або фосфопіруват гідратаза) є гліколітичним ферментом, що перетворює 2-фосфо-D-гліцерат на фосфоенолпіруват. Вона є функціонально активним білком як гетеродимер, який складається з трьох субодиниць — α , β та γ [169]. Ізоензими $\gamma\gamma$ и $\alpha\gamma$ називають нейронспецифічною енолазою (NSE), оскільки із самого початку вважалось, що ці ізоферменти були виявлені виключно в нейронах. Але в подальшому було доведено, що нейроендокринні клітини та деякі клітини ненейронального та неендокринного походження також містять NSE. На відміну від нейронів, які експресують $\gamma\gamma$ -ізофермент, клітини ненейронального походження містять $\alpha\gamma$ -ізофермент [32, 169]. Гомодимер NSE $\gamma\gamma$ локалізований у тілах та аксонах нейронів та складає близько 1/50 обсягу головного мозку [179].

Діапазон енцефальної концентрації NSE від 0,4 до 2,2 % і може становити до 4 % від загальної кількості розчинних білків у деяких нейронах. У головному мозку дорослих людей NSE міститься в сірій речовині (наприклад, у неокортексі), а в білій речовині (наприклад, у пірамідному тракті та мозолистому тілі) її рівень набагато нижчий. Відомо, що NSE міститься в еритроцитах та тромбоцитах, тому незначний гемоліз (навіть у 2 %) може збільшити рівень NSE у сироватці в 5 разів.

За здатністю попереджувати нейроцитоліз у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: холіну альфосцерат $\approx$ цитиколін $>$ метилетилпіридинолу сукцинат.

Використані нейропротектори у обстежених пацієнтів стимулювали процеси синаптогенезу та синаптопластичності, однак їх ефективність залежала від обраного препарату.

Станом на 4 добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримку, реєструвався найбільший дефіцит нейротрофічного потенціалу доказом чого було зменшення сироваткового рівня BDNF на 32,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) — білок родини нейротрофічних факторів росту. Він справляє значний вплив на процеси формування пам'яті, а також на розвиток мозку, зокрема на нейрогенез, синаптогенез і нейрональну диференціацію [241]. BDNF бере участь у процесах навчання та пам'яті [229]. BDNF експресується в різних клітинах, включаючи нейрони, і може долати гематоенцефалічний бар'єр [221]. Попереднє дослідження продемонструвало позитивний зв'язок між рівнями BDNF і функцією центральної нервової системи (ЦНС) і периферичної нервової системи [273]. Крім того, BDNF, що експресується в мозку, пов'язаний з розвитком психічних розладів, а рівень BDNF потенційно може використовуватися як маркер цих захворювань у людей [219].

За здатністю стимулювати процеси синаптогенезу та синаптопластичності у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: холіну альфосцерат > цитиколін > метилетилпіридинолу сукцинат.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю стримували гіперактивацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС).

У пацієнтів станом на 4 добу після операції, які не отримували фармакологічну підтримку, зростання рівня кортизолу в сироватці крові становило 39,1 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

У дослідженнях продемонстровано, що *періопераційна стрес-реакція* призводить до серцево-судинних порушень, зокрема до тахікардії та гіпертонії, індукованих підвищеною секрецією катехоламінів мозковим шаром надниркових залоз і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями через активацію симпатичної нервової системи; змін в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, що впливають на метаболізм вуглеводів, білків, жирів, електролітно-водний баланс; імунологічних та гематологічних порушень [16, 29, 68, 172].

За антистресорною активністю у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати у наступний ряд: холіну альфосцерат $\approx$ метилетилпіридинолу сукцинат > цитиколін.

На нашу думку, порушення когнітивних функцій є одним з найбільш поширених і соціально значущих розладів нервової системи. Цереброваскулярна патологія, нейродегенеративні захворювання та їх комбінації — основні причини виникнення когнітивного дефіциту, що проявляється як синдромом легких когнітивних розладів, так і тяжкими деменціями.

Поширеність деменції, тяжка інвалідизація та економічний тягар диктують необхідність своєчасної діагностики та лікування пацієнтів з когнітивними розладами.

У даному дослідженні ми проаналізували динаміку когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE, на 4, 7 та за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією та динаміку стану когнітивної функції на 4, 7 і за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки, оцінюючи отримані дані, слід визнати, що включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних засобів в порівнянні з діазепамом або ж пацієнтами, які не отримували нейротропні препарати, призводить до суттєвого зниження кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції від 4 доби до виписки пацієнтів зі стаціонару.

Порівнюючи стан когнітивної функції за весь післяопераційний період при використанні нейротропних препаратів, звертав увагу той факт, що в групі, де в якості нейропротекції був використаний холіну альфосцерат, в жодному випадку на 4 добу і до моменту вибуття пацієнта зі стаціонару, ми не фіксували негативної динаміки когнітивної функції у порівнянні з цитиколіном та метилетилпіридинолу сукцинатом.

Довели статистично значимі асоціації негативної динаміки когнітивної функції на 4 добу після ендопротезування з характером знеболення і більш частим застосуванням морфіну гідрохлориду ($p = 0,03$).

Тому, до методів запобігання розвитку ПОКД можуть бути призначення нейропротекторів, таких як цитиколін, холіну альфосцерат та метилетилпіридинолу сукцинат, але більшої уваги заслуговує, на нашу думку, холіну альфосцерат, та переглянути методику використання знеболюючих та седативних препаратів, особливо, таких як морфіну гідрохлорид та діазепам на період госпіталізації. Проте для остаточних висновків необхідне проведення подальших досліджень на великих вибірках пацієнтів із наявністю плацебо-контролю.

ВИСНОВКИ

1. Основними етіопатогенетичним факторами розвитку ПОКД у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба за даними літератури є: застосування загальної анестезії; застосування препаратів для седації при регіонарній анестезії; післяопераційний біль; використання опіоїдних знеболюючих засобів у ранньому післяопераційному періоді; використання цементної версії ендопротезу; вік пацієнта; наявність у пацієнта супутньої патології такої як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння; доопераційного прийому тих чи інших препаратів, тощо.

2. Динаміка когнітивної функції у пацієнтів після ендопротезування характеризувалась зниженням її до рівня легких когнітивних розладів при ініціально нормальному когнітивному статусі, та розвитком когнітивних порушень рівня деменції середнього ступеня, при ініціальному когнітивному статусі рівня деменції легкого ступеня, але у більшості пацієнтів когнітивні зміни повертались до вихідного рівня. Так, у переважної більшості (89,2 %) пацієнтів, не дивлячись на суттєве зменшення середнього балу за MMSE на 4 (на 5,1 %, $p < 0,0001$) і 7 (на 2,1 %, $p = 0,01$) добу порівняно з вихідною величиною, за добу до виписки величина показника поверталася на вихідний рівень (+ 0,84 %, $p = 0,42$). Негативна когнітивна динаміка асоціювалася з тяжким абдомінально - конституціональним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) ($p = 0,03$), більшою інтенсивністю післяопераційного болю ($p = 0,002$), низьким рівнем фізичного здоров'я на момент госпіталізації ($p = 0,04$) і психічного здоров'я на 4 добу ($p = 0,04$) після ендопротезування кульшового суглоба.

3. Після ендопротезування кульшового суглоба реєструється розвиток оксидативного стресу (сироваткові рівні МДА та КГП на 54,5 - 96,5 % перевищують показники на момент госпіталізації, $p < 0,001$), запалення (вміст ІЛ-6 зростає на 53,3 % порівняно з показником до операції, $p < 0,01$), активується стрес-реалізуюча гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (рівень кортизолу в крові на 39,1 % перевищує показник до операції, $p < 0,01$),

розвивається нейроцитоліз (вміст NSE зростає у 2,4 рази, $p < 0,001$), пригнічується ангіогенез (вміст VEGF зменшується на 33,5 %, $p < 0,01$), синаптогенез та синаптопластичність (вміст BDNF зменшується на 32,6 %, $p < 0,001$), що тісно асоціюється з розвитком ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції (коефіцієнт кореляції $|r| = 0,39 - 0,78$, $p < 0,05$). Найбільш значимими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба є зменшення сироваткових рівнів BDNF та VEGF (стандартизовані коефіцієнти β становлять відповідно 0,368 та 0,270).

4. Більша частота застосування морфіну гідрохлориду прямо асоціюється з підвищенням ризику розвитку ПОКД. Спостерігали, що на 4 (32,7 проти 6,3 %, $p = 0,03$) і на 7 (23,1 % проти 0, $p = 0,03$) добу кількість випадків з негативною динамікою була вищою в групі, де використовували морфіну гідрохлорид, порівняно з групою де не застосовували. За добу до виписки зменшення випадків з негативною динамікою було більш суттєвим у групі де не застосовувався морфіну гідрохлорид, порівняно з групою де препарат застосовувався (-64,7 % проти 0).

5. Використання нейропротекторів у пацієнтів, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба, з різною ефективністю стримувало активацію вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, запальної реакції, стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зменшувало виразність нейроцитолізу, а також стимулювало васкулогенез, синаптогенез та синаптопластичність.

Доведено, що за добу до виписки, показник кількості випадків з негативною динамікою був вищим в групах без фармакологічної підтримки та діазепаму, порівняно з групою де пацієнти отримували нейротропи (11,1 проти 10,2 % та 11,1 проти 10,2 %). Де в якості нейропротекції був використаний холіну альфосцерат, в жодному випадку ми не фіксували негативної динаміки когнітивної функції. Безумовно, це носило статистичну достовірність за критерієм χ^2 по відношенню до всіх інших виділених груп, у яких негативна динаміка була визначена в 7 (41,2 %) і 8 (50,0 %) випадків відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінювання пізнавальних функцій (пам'яті, уваги, гнозису, праксису, мислення) пацієнтам, які готуються до ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, доцільно пройти нейропсихологічне тестування, що дає можливість оцінити когнітивний стан хворого.

2. З метою профілактики когнітивної дисфункції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією серед препаратів нейропротекторної дії, таких як холіну альфосцерат, метилетилпіридинолу сукцинат і цитиколін, доцільно додати до схеми лікування – холіну альфосцерат, який застосовується дозою 1000 мг внутрішньовенно за день до оперативного втручання з подальшим введенням по 1000 мг внутрішньовенно кожні 24 години протягом 5 днів.

3. З метою оптимізації профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням – відмовитися від використання морфіну гідрохлориду в післяопераційному періоді та уникнення використання діазепаму протягом періоду госпіталізації.

4. З метою прогнозування розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією доцільно визначити біохімічні показники, які ймовірно, є предикторами розвитку ранньої ПОКД – це зменшення сироваткових рівнів BDNF та VEGF, тоді як зростання вмісту NSE та кортизолу у сироватці крові має менше значення у виникненні даного післяопераційного ускладнення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондар, Р. А. (2020). Аналіз впливу факторів ризику на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Медицина невідкладних станів*, 16(6), 109-115.
2. Губіна-Вакулік, Г. І., Фесенко, У. А., Фесенко, В. С. (2011). Вплив неінгаляційних загальних анестетиків на нейрони кори великих півкуль головного мозку щурів. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 3, 3-13.
3. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Костюченко, А. В., Титаренко, Н. В. (2019). Патогенетичне значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина невідкладних станів*, 101(6), 72-77.
4. Демітер, І. М., Воротинцев, С. І., Доля, О. С. (2020). Післяопераційний делірій і когнітивні порушення при застосуванні регіонарної післяопераційної аналгезії. *ЕМ*, 16(7-8), 60-66.
5. Джанг, К. Х., Бас, М. А., Родрігес, Дж. А., Купер, Х. (2016). Фактори ризику ранових ускладнень після ендопротезування кульшового суглоба прямим переднім доступом. *Ж Артропластика*, 31(11), 2583-7.
6. Дзяк, Л. А. (2021). Когнітивний та нейросенсорний дефіцит різного генезу: як не пропустити головне. *Укр. Мед. Часопис*, 144(4), 8-13.
7. Дубівська, С. С., Григоров, Ю. Б. (2019). Стан когнітивних функцій в перший тиждень після операції з використанням загальної анестезії. *PMGP*, 4(2), e0402197.
8. Дубівська, С. С. (2017). Формування напрямків корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. *Вісник проблем біології і медицини*, 4, 146-150.

9. Дубовская, С. С., Баусов, Е. А., Битчук, Н. Д. (2016). Состояние послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста. *Медицина сьогодні і завтра*, 4(73), 37-41.
10. Кобеляцкий, Ю. Ю. (2012). Расширение возможностей периоперационной аналгезии. *Медицина невідкладних станів*, 41(2).
11. Криштафор, А. А. (2018). Коррекция когнитивных функций в остром периоде политравмы с помощью холина альфосцерата. *Медицина невідкладних станів*, 88(1).
12. Кучин, Ю. Л., Черній, В. І., Нестеренко, О. М., Лісний, І. І. (2020). Мультиmodalьна періопераційна аналгезія: стратегічне рішення анестезіологічного менеджменту. *Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія*, 42(5), 3-4.
13. Лизогуб, К. І., Ніконов, В. В., Лизогуб, М. В., Курсов, С. В., Феськов, Ф. Е., Яковенко, С. М. (2022). Післяопераційні когнітивні дисфункції та операційне положення. *ЕМ*, 18(3), 44-47.
14. Лоскутов, А. Е., Васильченко, Е. В. (2013). Костный цемент в эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Літопис травматології та ортопедії*, 1-2, 188-193.
15. Лоскутов, А. Е. (2010). Эндопротезирование тазобедренного сустава. *Ли́ра*, с.344.
16. Мигаль, І. І. (2021). Стрес-відповідь при корекції лійкоподібно́ї деформації грудної клітки за Nuss в умовах комбінації загальної анестезії з різними регіонарними блокадами. *Хірургія дитячого віку*, 71(2), 14-20.
17. Никберг, И. И. (2015). Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом в пожилом возрасте. *Международный эндокринологический журнал*, 65(1), 102-108.
18. Новицкая-Усенко, Л. В. (2017). Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Мед. неотл. Состояний*, 4(63), 9-15.

19. Овечкин, А. М. (2011). Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Медицина невідкладних станів*, 37(6).

20. Пасечник, И. Н. (2015). Послеоперационный делирий: новый подход к лечению. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*, 3, 71-75.

21. Соколова, Л. К., Пушкарьов, В. М., Ковзун, О. І., Тронько, М. Д. (2022). Чи все ми знаємо про метформін? Вплив на предіабет, діабет, серцево-судинні захворювання, covid-19, когнітивні розлади й інші стани. *Освітньо-практичний журнал Ендо Practise*, (6), 24-36.

22. Усенко, Л. В., Криштафор, А. А., Тютюнник, А. Г. (2016). Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния. *Мед. неотл. Состояний*, 4(75), 237-238.

23. Усенко, Л. В., Криштофор, А. А., Полинчук, И. С. (2015). Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение раннего восстановления нейропротекторными препаратами. *Медицина неотложных состояний*, 65(2), 24-31.

24. Фесенко, У. А., Хижняк, К. А. (2012). Проблема когнітивних дисфункцій в анестезіології. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 2, 47-59.

25. Хижняк, А. А., Дубівська, С. С., Баусов, Є. О. (2013). Зміни вищої мозкової діяльності під впливом загальної анестезії. *Медицина сьогодні і завтра*, 2 (59), 49-53.

26. Хижняк, А. А., Михневич, К. Г., Баусов, Є. О., Дубівська, С. С. (2015). Вплив загальної анестезії на ступінь когнітивних змін у хворих похилого віку з ургентною хірургічною патологією. *Медицина неотложных состояний*, 5(68), 140-143.

27. Хиць, А. Р. (2021). Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування. *Укр. Мед. Часопис*, 146(6), 2-4.

28. Черний, В. И., Колесников, А. Н., Стасюк, В. Н. (2012). Применение нейпротекторов методом экстракорпоральной фармакотерапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицина неотложных состояний*, 7-8, 46-47.
29. Черний, В. І. (2019). Послеоперационная когнитивная дисфункция и методы ее коррекции. *11-й Британо-Український Симпозіум*. Київ.
30. Abildstrom, H., Rasmussen, L. S., Rentowl, P., et al. (2000). Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 44, 1246-51.
31. Abu-Amer, L., Darwech, J., Clohisy, J. C. (2007). Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies. *Arthritis Res. Ther.*, 1(9), 6.
32. Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., Dempsey, R. J. (2002). Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* Vol.80, 12-23.
33. Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., et al. (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 34(4), 192-214. doi:10.1097/EJA.0000000000000594.
34. Allen, M. (2016). Cerebral Fat Microembolism and Its Potential Role in Postoperative Cognitive Dysfunction After Major Orthopaedic Surgery: Commentary on an article by Anna N. Miller, MD, et al.: "Use of the Reamer/Irrigator/Aspirator Decreases Carotid and Cranial Embolic Events in a Canine Model". *J Bone Joint Surg Am*, 98(8), 33-38.
35. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement. Published online*. 2020. doi:10.1002/alz.12068.
36. Aranake-Chrisinger, A., Cheng, J. Z., Muench, M. R., et al. (2018). Ability of postoperative delirium to predict intermediate-term postoperative cognitive function in patients undergoing elective surgery at an academic medical centre: protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*, 8(3), 170-179.
37. Arthroplasty - an overview | ScienceDirect Topics. www.sciencedirect.com

38. Aviles-Olmos, I., Limousin, P., Lees, A., Foltynie, T. (2013). Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*, 136(2), 374-384.
39. Awada, H. N., Luna, I. E., Kehlet, H., et al. (2019). Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty - But potentially related to opioid use. *J Clin Anesth*, 57, 80-86.
40. Ballard, C., Jones, E., Gauge, N., et al. (2012). Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*, 7, 741-750.
41. Barbosa, F. T., Jucá, M. J., Castro, A. A., Cavalcante, J. C. (2013). Neuraxialanaesthesia for lower-limb revascularization. *Cochrane Database Syst Rev*, 29(7), CD007083.
42. Bartels, M., Althoff, R. R., Boomsma, D. I. (2009). Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*, 12(3), 246-253.
43. Bedford, P. D. (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 269(6884), 259-263.
44. Berger, M., Schenning, K. J., Brown, C. H., 4th, Deiner, S. G., Whittington, R. A., Eckenhoff, R. G., et al. (2018). Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth. Analg*, 127(6), 1406-1413.
45. Berstock, J. R., Beswick, A. D., Lenguerrand E., et al. (2014). Mortality after total hip replacement surgery: A systematic review. *Bone Jt. Res*, 3, 175-182.
46. Besch, G., Vettoretti, L., Claveau, M., et al. (2018). Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanil in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine (Baltimore)*, 97(40), 125-158.
47. Best, J. H., Hoogwerf, B. J., Herman, W. H., et al. (2010). Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients With Type 2 Diabetes Prescribed the

Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*, 34(1), 90-95.

48. Bi, Y., Liu, S., Yu, X., et al. (2014). Adaptive and regulatory mechanisms in aged rats with postoperative cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*, 9(5), 534-539.

49. Biedler, A., Juckenhöfel, S., Larsen, R., et al. (1999). Postoperative cognition disorders in elderly patients. The re-sults of the «International study of postoperative cognitive dysfunc-tion». *Anaesthesist*, 12(48), 884-895.

50. Biessels, G. J., Janssen, J., van den Berg E., et al. (2018). Rationale and design of the CAROLINA(R) - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol*, 18(1), 7-16.

51. Bigler, D., Adelhøj, B., Petring, O. U. (1985). Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. *Anaesthesia*, 40(7), 672-676.

52. Bin Abd Razak, H. R., Yung, W. Y. (2015). Postoperative Delirium in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*, 30(8), 1414-1417.

53. Boggs, J. M. (2006). Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cell Mol Life Sci*, 63(17), 1945-1961.

54. Borozdina, A., Qeva, E., Cinicola, M., Bilotta, F. (2018). Perioperative cognitive evaluation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31(6), 756-761.

55. Breusch, S. J., Malchau, H. (2005). The wellcemented total hip arthroplasty. *Medizin, Verlag, Heidel berg: Springer*, p.377.

56. Cao, X., White, F., Ma, H. (2017). Perioperative Care of Elderly Surgical Outpatients. *Drugs Aging*, 34(9), 673-689.

57. Cata, J. P., Abdelmalak, B., Farag, E. (2011). Neurological biomarkers in the perioperative period. *British Journal of Anaesthesia*, 107(6), 844–858.

58. Charnley, J. (1961). Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet*, 1(7187), 1129-1132.
59. Cheng, C., Lin, C. H., Tsai, Y. W., et al. (2014). Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(10), 1299-1305.
60. Chi, H., Kawano, T., Tamura, T., et al. (2013). Postoperative pain impairs subsequent performance on a spatial memory task via effects on N-methyl-D-aspartate receptor in aged rats. *Life Sci*, 93(25-26), 986-993.
61. Chi, Y. L., Li, Z. S., Lin, C. S., et al. (2017). Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(6), 1346-1354.
62. Choi, J. E., Lee, J. J., Kang, W., et al. (2018). Proteomic Analysis of Hippocampus in a Mouse Model of Depression Reveals Neuroprotective Function of Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) via Stress-induced Cysteine Oxidative Modifications. *Mol Cell Proteomics*, 17(9), 1803-1823.
63. Craft, S. (2009). The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: Two roads converged. *Arch Neurol*, 66(3), 300-305.
64. Culley, D. J., Crosby, G. (2015). Prehabilitation for prevention of postoperative cognitive dysfunction? *Anesthesiology*, 123(1), 7-9.
65. Czyż-Szypenbejl, K., Mędrzycka-Dąbrowska, W., Kwiecień-Jaguś, K., Lewandowska, K. (2019). The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) - Systematic Review. *Psychiatr Pol*, 53(1), 145-160.
66. Darsalia, V., Mansouri, S., Ortsater, H., et al. (2012). Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in Type 2 diabetic rats. *Clin Sci (Lond)*, 122(10), 473-483.
67. Deng, L. Q., Hou, L. N., Song, F. X., et al. (2017). Effect of pre-emptive analgesia by continuous femoral nerve block on early postoperative cognitive function following total knee arthroplasty in elderly patients. *Exp Ther Med*, 13(4), 1592-1597.

68. Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1), 109-117.
69. Diakomi, M., Papaioannou, M., Mela, A., et al. (2014). Preoperative fascia iliaca compartment block for positioning patients with hip fractures for central nervous blockade: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*, 39, 394-8.
70. DiMaggio, C., Sun, L. S., Kakavouli, A., et al. (2009). A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*, 21(4), 286-291.
71. Donato, R., Cannon, B. R., Sorci, G., et al. (2013). Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*, 13(1), 24-57.
72. Dong, Y., Xu, Z., Huang, L., et al. (2016). Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interleukin-6-dependent mechanisms in aged mice. *Med Gas Res*, 6(4), 180-186.
73. Durrani, H., Butt, K. J., Khosa, A. H., et al. (2013). Pain relief during positioning for spinal anesthesia in patients with femoral fracture: a comparison between femoral nerve block and intravenous nalbuphine. *Pak J Med Health Sci*, 7, 928-932.
74. Edmonds, C. R., Barbut, D., Hager, D., Sharrock, N. E. (2000). Intraoperative cerebral arterial embolization during total hip arthroplasty. *Anesthesiology*, 93(2), 315-318.
75. Emergency Medicine (Ukraine), ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online). 2022. 4(18).
76. Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B., Maruff, P. (2011). Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia and Analgesia*, 112(5), 1179-1185.
77. Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T. (2018). Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br. J. Anaesth*, 121(5), 1005-1012.

78. Evered, L., Silbert, B., Scott, D. A., et al. (2016). Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction Silbert. *Anesthesiology*, 124(2), 353-361.
79. Evered, L. A., Silbert, B. S. (2018). Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 127(2), 496-505.
80. Farag, E., Chelune, G. J., Schubert, A., Mascha, E. J. (2006). Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg*, 103(3), 633-640.
81. Farley, K. X., Anastasio, A. T., Premkumar, A., et al. (2019). The Influence of Modifiable, Postoperative Patient Variables on the Length of Stay After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*, 34(5), 901-906.
82. Feinkohl, I., Winterer, G., Pischon, T., et al. (2017). Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 13, 27-42.
83. Feinkohl, I., Winterer, G., Pischon, T. (2017). Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis Pischon. *Diabetes Metab Res Rev*, 33(5), 46-48.
84. Feinkohl, I., Winterer, G., Spies, C. D., Pischon, T. (2017). Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 114(7), 110-117.
85. Filippenko, V. A., Deduch, N. V., Schkodovskaja, N. Y., et al. (2009). Clinical and morphological aspects of aseptic loosening of the hip endoprosthesis // *Orthop. Traumatol. Prosthetics*, 3, 65-69.
86. Forouzan, A., Masoumi, K., Motamed, H., et al. (2017). Nerve stimulator versus ultrasound guided femoral nerve block; a randomized clinical Trial. *Emerg (Tehran)*, 5, 54-58.
87. Galimberti, D., Scarpini, E. (2017). Pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 26(1), 97-101.
88. Gan, J., Tu, Q., Miao, S., et al. (2019). Effects of oxycodone applied for patient-controlled analgesia on postoperative cognitive function in elderly patients

undergoing total hip arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *Aging Clin Exp Res*, 16, 405-420.

89. Garellick, G., Karrholm, J., Lindahl, H., et al. (2015). Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 2014. Registercentrum Västra Götaland; Gothenburg, Sweden: 2015.

90. Gault, V. A., Lennox, R., Flatt, P. R. (2015). Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab*, 17(4), 403-413.

91. Geijselaers, S. L. C., Sep, S. J. S., Stehouwer, C. D.A., Biessels, G. J. (2015). Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet. - Diabetes Endocrinol*, 3(1), 75-89.

92. Gong, C. L., Liu, B., Wu, J. X., et al. (2018). Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors. *Am Surg*, 84(9), 1531-1537.

93. Gray, A. C., Torrens, L., Howie, C. R., et al. (2008). Cognitive function and cerebral emboli after primary hip arthroplasty. *Hip Int*, 18(1), 40-45.

94. Guay, J. (2011). General anaesthesia does not contribute to long-term postoperative cognitive dysfunction in adults: A meta-analysis. *Indian J. Anaesth*, 55(4), 358-363.

95. Guo, H. Y. (2017). Significance of interleukin and matrix metalloproteinase in patients with cognitive dysfunction after single valve replacement. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(13), 3129-3133.

96. Hagmeyer, S., Romão, M. A., Cristóvão, J. S., et al. (2019). Distribution and Relative Abundance of S100 Proteins in the Brain of the APP23 Alzheimer's Disease Model Mice. *Front Neurosci*, 13, 640-644.

97. Hambrecht-Wiedbusch, V. S., LaTendresse, K. A., Avidan, M. S., et al. (2019). General Anesthesia Does Not Have Persistent Effects on Attention in Rodents. *Front Behav Neurosci*, 13, 76-78.

98. Hartrick, C. T., Bourne, M. H., Gargiulo, K., et al. (2006). Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 31(6), 546-554.
99. He, X., Wen, L. J., Cui, C., et al. (2017). The significance of S100 β protein on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent single valve replacement surgery under general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(9), 2192-2198.
100. Hebl, J. R., Kopp, S. L., Ali, M. H., et al. (2005). A comprehensive anesthesia protocol that emphasizes peripheral nerve blockade for total knee and total hip arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 87(12), 63-70.
101. Hermanides, J., Qeva, E., Preckel, B., Bilotta, F. (2018). Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. *Minerva Anestesiol*, 84(10), 1178-1188.
102. Herrick, I. A., Ganapathy, S., Komar, W., et al. (1996). Postoperative cognitive impairment in the elderly: choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia*, 51(4), 356-360.
103. Heyn, P., Abreu, B. C., Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85(10), 1694-1704.
104. Hirsch, J., DePalma, G., Tsai, T. T., et al. (2015). Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 115(3), 418-426.
105. Hirsch, J., Vacas, S., Terrando, N., et al. (2016). Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J Neuroinflammation*, 13(1), 200-211.
106. Hopkins, R., Shaver, K., Weinstock, R. S. (2016). Management of Adults With Diabetes and Cognitive Problems. *Diabetes Spectr*, 29(4), 224-237.

107. Hsu, C. C., Wahlqvist, M. L., Lee, M. S., Tsai, H. N. (2011). Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis*, 24(3), 485-493.

108. Hsu, Y. P., Hsu, C. W., Bai, C. H., et al. (2018). Fascia iliaca compartment block versus intravenous analgesic for positioning of femur fracture patients before a spinal block: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(49), 135-142.

109. Hsu, Y. P., Hsu, C. W., Chu, K. C. W., et al. (2019). Efficacy and safety of femoral nerve block for the positioning of femur fracture patients before a spinal block - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(5), 216-337.

110. <http://inj.zaslavsky.com.ua> . 2019;1 (103), www.mif-ua.com

111. <https://aaukr.org/rekomendatsiyi-shhodo-standartiv-monitoryngu-pid-chas-anesteziyi-ta-vidnovlennya/>

112. <https://angiology.com.ua/ua/archive/2016/1%2872%29/pages-30-33/zastosuvannya-citikolinu-v-terapiyi-kognitivnih-porushen-pri-cerebrovaskulyarnih-zahvoryuvannyah->

113. https://moz.gov.ua/uploads/7/37722-dn_1122_28_06_2022_dod.pdf

114. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=25877>

115. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=25877>

116. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=39096>

117. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=39096202>.

118. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=47983>

119. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=47983>

120. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=6215>

121. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=6215>

122. [https://mozok.ua/depressiya/testy/item/2711-gospitalna-shkala-trivogi—depres HADS](https://mozok.ua/depressiya/testy/item/2711-gospitalna-shkala-trivogi-depres-HADS)

123. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2018/1/pages-28-29/kognitivni-rozladi-u-pohilomu-vici-vid-legkogo-kognitivnogo-porushennya-do-demenciyi#gsc.tab=0>.

124. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2019/1/pages-48-51/vpliv-holinu-ta-holinu-alfosceratu-na-zapalennya-v-golovnomu-mozku#gsc.tab=0>
125. <https://nmuofficial.com/news/15-cherhvnya-vsesvitnij-den-rozpovsyudzhennya-informatsiyi-pro-zlovzhyvannya-shhodo-litnih-lyudej>
126. https://ru.wikipedia.org/wiki/Краткая_шкала_оценки_психического_статуса
127. <https://ru.wikipedia.org/wiki/SF-36>
128. https://ru.wikipedia.org/wiki/Монреальская_когнитивная_шкала
129. https://uk.wikipedia.org/wiki/Спинальна_анестезія
130. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-94811-bil-pidxodi-do-diagnosticsi-ta-likuvannya-v-nevrologii-ta-xirurgii>
131. Hu, J., Feng, X., Valdearcos, M., et al. (2018). Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice. *Br J Anaesth*, 120(3), 537-545.
132. Huang, H., Tanner, J., Parvataneni, H., et al. (2018). Impact of Total Knee Arthroplasty with General Anesthesia on Brain Networks: Cognitive Efficiency and Ventricular Volume Predict Functional Connectivity Decline in Older Adults. *J Alzheimers Dis*, 62(1), 319-333.
133. Hudetz, J. A., Iqbal, Z., Gandhi, S. D., et al. (2009). Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(7), 864–872.
134. Hudson, A. E., Hemmings, H. C. (2011). Are anaesthetics toxic to the brain? *British Journal of Anaesthesia*, 107(1), 30–37.
135. Hunt, L. P., Ben-Shlomo, Y., Clark, E. M., et al. (2013). 90-day mortality after 409,096 total hip replacements for osteoarthritis, from the national joint registry for England and Wales: A retrospective analysis. *Lancet*, 382, 1097-1104.
136. Hussein, M., Fathy, W., Nabil, T., Abd Elkareem, R. (2019). Postoperative cognitive dysfunction and the possible underlying neurodegenerative effect of anaesthesia. *Int J Neurosci*, 129(8), 729-737.

137. Ilahi, O. A., Davidson, J. P., Tullos, H. S. (1994). Continuous epidural analgesia using fentanyl and bupivacaine after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 299, 44-52.
138. Isik, A. T., Soysal, P., Yay, A., Usarel, C. (2017). The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 123, 192-198.
139. Jadon, A., Kedia, S. K., Dixit, S. (2014). Comparative evaluation of femoral nerve block and intravenous fentanyl for positioning during spinal anaesthesia in surgery of femur fracture. *S. Chakraborty Indian J Anaesth*, 58, 705-708.
140. Jämsen, E., Eskelinen, A., Peltola, M., Mäkelä, K. (2014). High early failure rate after cementless hip replacement in the octogenarian. *Clin Orthop Relat Res*, 472(9), 2779-2789.
141. Jankowski, C. J., Trenerry, M. R., Cook, D. J., et al. (2011). Cognitive and functional predictors and sequelae of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective joint arthroplasty. *Anesth Analg*, 112(5), 1186-1193.
142. Jeon, Y. T., Kim, B. G., Park, Y. H., et al. (2016). Postoperative cognitive changes after total knee arthroplasty under regional anesthesia. *Medicine (Baltimore)*, 95(52), 563-565.
143. Ji, M. H., Yuan, H. M., Zhang, G. F., et al. (2013). Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip replacement surgery. *Journal of Anesthesia*, 27(2), 236-242.
144. Jimenez-Garcia, R., Villanueva-Martinez, M., Fernandez-de-las-Penas, C., et al. (2011). Trends in primary total hip arthroplasty in Spain from 2001 to 2008: Evaluating changes in demographics, comorbidity, incidence rates, length of stay, costs and mortality. *BMC Musculoskelet. Disord*, 43(12). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/43>.

145. Johnson, R. L., Kopp, S. L., Hebl, J. R., et al. (2013). Falls and major orthopaedic surgery with peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 110, 518-528.
146. Johnson, T., Monk, T., Rasmussen, L. S., et al. (2002). for the ISPOCD2. Investigators Postoperative cognitive dysfunction in middleaged patients. *Anesthesiology*, 96, 1351-1357.
147. Jones, E. L., Gauge, N., Nilsen, O. B., et al. (2012). Analysis of neuronspecific enolase and S100B as biomarkers of cognitive decline following surgery in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(34),307-311.
148. Jones, M. J., Piggott, S. E., Vaughan, R. S., et al. (1990). Cognitive and functional competence after anesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia forelective hip or knee replacement. *Brit. Med. J*, 300 (6741), 1683-1687.
149. Kermany, M. P., Soltani, M. H., Ahmadi, K., et al. (2015). The impact of anesthetic techniques on cognitive functions after urological surgery. *Middle East J. Anaesthesiol*, 23(1), 35-42.
150. Kietaibl, C., Engel, A., Horvat Menih, I., et al. (2017). Detection and differentiation of cerebral microemboli in patients undergoing major orthopaedic surgery using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Anaesth*, 118(3), 400-406.
151. Kimchi, E. Y., Hshieh, T. T., Guo, R., et al. (2017). Consensus Approaches to Identify Incident Dementia in Cohort Studies: Systematic Review and Approach in the Successful Aging after Elective Surgery Study. *J Am Med Dir Assoc*, 18(12), 1010-1018.
152. Kinoshita, H., Iranami, H., Fujii, K., et al. (2003). The use of bone cement induces an increase in serum astroglial S-100B protein in patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*, 97(6)1657-1660.
153. Konishi, Y., Evered, L. A., Scott, D. A., Silbert, B. S. (2018). Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesth Intensive Care*, 46(6), 596-600.

154. Kotekar, N., Shenkar, A., Nagaraj, R. (2018). Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*, 13, 2267-2273.
155. Koyama, T., Kawano, T., Iwata, H., et al. (2019). Acute postoperative pain exacerbates neuroinflammation and related delirium-like cognitive dysfunction in rats. *J Anesth*, 33(3), 482-486.
156. Kreutzer, J., Schneider, M., Schiegel, U., et al. (2005). Cemented total hip arthroplasty in Germany — an update. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb*, 1(143), 48-55.
157. Kristek, G., Radoš, I., Kristek, D., et al. (2019). Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 44(1), 59-68.
158. Kuzkov, V. V., Obraztsov, M. Y., Ivashchenko, O. Y., et al. (2018). Total Intravenous Versus Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia in Elective Carotid Endarterectomy: Effects on Cerebral Oxygenation and Cognitive Functions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32(4), 1701-1708.
159. Lachmann, G., Feinkohl, I., Borchers, F., et al. (2018). Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 46(3-4), 193-206.
160. Langer, T., Santini, A., Zadek, F., et al. (2019). Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial. *J Clin Anesth*, 52, 111-118.
161. Langford, R. M., Joshi, G. P., Gan, T. J., et al. (2009). Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group trial. *Clinical Drug Investigation*, 29(9), 577-590.
162. Lejri, I., Agapouda, A., Grimm, A., Eckert, A. (2019). Mitochondria- and Oxidative Stress-Targeting Substances in Cognitive Decline-Related Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *Oxid Med Cell Longev*, 12, 409-412.

163. Lemstra, A. W., Kalisvaart, K. J., Vreeswijk, R., et al. (2008). Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(9), 943-948.
164. Li, J., Dong, B., Cai, W., Wang, G. (2018). Continuous lumbar plexus block reduces the incidence of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 43(8), 858-863.
165. Li, Q., Michaud, M., Shankar, R., et al. (2017). MMP-2: A modulator of neuronal precursor activity and cognitive and motor behaviors. *Behav Brain Res*, 333, 74-82.
166. Li, Y., Chigurupati, S., Holloway, H. W., et al. (2012). Exendin-4 ameliorates motor neuron degeneration in cellular and animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 7(2), e32008.
167. Liang, C., Wei, J., Cai, X., et al. (2017). Efficacy and Safety of 3 Different Anesthesia Techniques Used in Total Hip Arthroplasty. *Med Sci Monit*, 23, 3752-3759.
168. Lie, S. A., Engesaeter, L. B., Havelin, L. I., et al. (2000). Mortality after total hip replacement: 0-10-year follow-up of 39,543 patients in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*, 71(1), 19-27.
169. Lima, J. E., Takayanagui, O. M., Garcia, L. V., Leite, J. P. (2004). Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 19-26.
170. Linstedt, U., Kropp, P., Möller, C., Zenz, M. (2000). Diagnostic value of s-100 protein and neuron-specific enolase as serum markers for cerebral deficiency after general anesthesia. Study in patient with hip or knee replacement. *Anaesthesist*, 49(10), 887-892.
171. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., et al. (2020). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 396(10248), 413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

172. Locci, A., Pinna, G. (2017). Neurosteroid biosynthesis down-regulation and changes in GABAA receptor subunit composition: a biomarker axis in stress-induced cognitive and emotional impairment. *Br J Pharmacol*, 174(19), 3226-3241.

173. Luchsinger, J. A., Palmas, W., Teresi, J. A., et al. (2011). Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging*, 15(6), 445-449.

174. Luitse, M. J. A., Biessels, G. J., Rutten, G. M., Kappelle, L. J. (2012). Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 11(3), 261-271.

175. Ma, R. H., Zhang, Y., Hong, X. Y., et al. (2017). Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 37(3), 307-312.

176. Maggs, J., Wilson, M. (2017). The Relative Merits of Cemented and Uncemented Prostheses in Total Hip Arthroplasty. *Indian J Orthop*, 51(4), 377-385.

177. Mahanna-Gabrielli, E., Schenning, K. J., Eriksson, L. I., et al. (2018). State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. *Br J Anaesth*, 123(4), 464-478.

178. Mansur, R. B., Ahmed, J., Cha, D. S., et al. (2017). Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J Affect Disord*, 207, 114-120.

179. Marangos, P. J., Schmechel, D. E. (1987). Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annual Review of Neuroscience*, 10, 269-295.

180. Marino, J., Russo, J., Kenny, M., et al. (2009). Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 91(1), 29-37.

181. Marra, A., Pandharipande, P. P., Girard, T. D., et al. (2018). Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*, 46(9), 1393-1401.

182. Martin, B., Golden, E., Carlson, O. D., et al. (2009). Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies, and extends survival in a mouse model of Huntington's disease. *Diabetes*, 58(2), 318-328.

183. Martin Michael, L., Pamela, H., Lennox. (2003). «Sedation and analgesia in the interventional radiology department.» *Journal of vascular and interventional radiology*, 14.9, 1119-1128.

184. Mason, S. E., Noel-Storr, A., Ritchie, C. W. (2010). The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J. Alzheimers Dis*, 22(3), 67-79.

185. McGuinness, B., Todd, S., Passmore, P., Bullock, R. (2009). Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd004034.

186. Mei, B., Zha, H., Lu, X., et al. (2017). Peripheral Nerve Block as a Supplement to Light or Deep General Anesthesia in Elderly Patients Receiving Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. *Clin J Pain*, 33(12), 1053-1059.

187. Meng, F. T., Zhao, J., Fang, H., Liu, Y. J. (2015). The influence of chronic stress on anxiety-like behavior and cognitive function in different human GFAP-ApoE transgenic adult male mice. *Stress*, 18(4), 419-426.

188. Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., et al. (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, 1231-1237.

189. Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., et al. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*, 351, 857-861.104.

190. Mondello, S., Gabrielli, A., Catani, S., et al. (2012). Increased levels of serum MAP-2 at 6-months correlate with improved outcome insurvivors of severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 26(13-14), 1629-1635.

191. Monk, T. G., Price, C. C. (2011). Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*, 17(4), 376-381.
192. Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., et al. (2008). Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
193. Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., et al. (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
194. Moran, J., Guinan, E., McCormick, P., et al. (2016). The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 160(5), 1189-1201.
195. Moreira, P. I. (2014). Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med*, 2(6), 54-58.
196. Mueller Peter, R., et al. (2000). «Interventional radiologic procedures: patient anxiety, perception of pain, understanding of procedure, and satisfaction with medication—a prospective study». *Radiology*. 215.3, 684-688.
197. Nandi, S., Harvey, W. F., Saillant, J., et al. (2014). Pharmacologic risk factors for post-operative delirium in total joint arthroplasty patients: a case-control study. *J Arthroplasty*, 29(2), 268-271.
198. Nedergaard, H. K., Jensen, H. I., Toft, P. (2017). Interventions to reduce cognitive impairments following critical illness: a topical systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 61(2), 135-148.
199. Netto, M. B., de Oliveira Junior, A. N., Goldim, M., et al. (2018). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain Behav Immun*, 73, 661-669.
200. Nevado-Holgado, A. J., Kim, C. H., Winchester, L., et al. (2016). Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*, 6(11), 121-177.
201. Newman, S., Stygall, J., Hirani, S., et al. (2007). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 106(3), 572-590.

202. Ng, T. P., Feng, L., Yap, K. B., et al. (2014). Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis*, 41(1), 61-68.
203. Ni, C., Xu, T., Li, N., et al. (2015). Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol*, 15, 156-158.
204. Nielson, W. R., Gelb, A. W., Casey, J. E., et al. (1990). Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiology*, 73(6), 1103-1109.
205. Novitskaya-Usenko, L. V. (2017). Post-operative cognitive dysfunction in an anesthesiologist's practice. *Medicina neotložnyh sosto nij*, (83), 9-15.
206. Oliver, D. M. A. , Reddy, P. H. (2019). Molecular Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Mitochondria. *J Alzheimers Dis*, 22, 48-58.
207. Pain Scale: What It Is and How to Use It; Pain scale – Wikipedia.
208. Pakhare, P. V., Pendyala, P. (2016). A randomized prospective study of comparison of IV fentanyl vs. femoral nerve block to facilitate administration of subarachnoid block in sitting position for femur fracture surgeries. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*, 3, 507-511.
209. Pan, L. F., Wang, D. X., Li, J. (2006). Effects of different methods of anesthesia and analgesia on early postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery in the elderly. *Beijing Da XueXueBao*, 38 (5), 510-514.
210. Paredes, S., Cort, nez L., Contreras, V., Silbert, B. (2016). Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60(8), 1043-58.
211. Park, M., Chun, H., Shin, J. I., Lee, C. J. (2018). Astrocyte Specificity and Coverage of hGFAP-CreERT2 [Tg(GFAP-Cre/ERT2)13Kdmc] Mouse Line in Various Brain Regions. *Exp Neurobiol*, 27(6), 508-525.
212. Parker, M. J., Handoll, H. H., Griffiths, R. (2004). Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Datab. Syst. Rev. – Cochrane Database Syst Rev*, 18(4), CD000521.

213. Parvizi, J., Rasouli, M. R. (2015). General compared with neuraxial anesthesia for total hip and knee arthroplasty. *Ann Transl Med*, 3(20), 318-320.
214. Patrone, C., Eriksson, O., Lindholm, D. (2014). Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(3), 256-262.
215. Pelinka, L. E., Szalay, L., Jafarmadar, M., et al. (2003). Circulating S100B is increased after bilateral femur fracture without brain injury in the rat. *British Journal of Anaesthesia*, 91(4), 595-597.
216. Peng, L., Xu, L., Ouyang, W. (2013). Role of peripheral inflammatory markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(11), 796-824.
217. Perrotta, M., Lembo, G., Carnevale, D. (2016). Hypertension and dementia: Epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci*, 17(3), 340-347.
218. Peters, C. L., Shirley, B., Erickson, J. (2006). The effect of a new multimodal perioperative anesthetic regimen on postoperative pain, side effects, rehabilitation, and length of hospital stay after total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 21(6), 132-138.
219. Peters, R. B., Xavier, J., Mondin, T. C., et al. (2021). BDNF Val66Met polymorphism and resilience in major depressive disorder: the impact of cognitive psychotherapy. *Braz J Psychiatry*, 43(1), 22-28.
220. Porhomayon, J., El-Solh, A. A., Adlparvar, G., et al. (2016). Impact of Sedation on Cognitive Function in Mechanically Ventilated Patients. *Lung*, 194(1), 43-52.
221. Puhlmann, L. M. C., Linz, R., Valk, S. L., et al. (2021). Association between hippocampal structure and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in healthy adults: *A registered report*. *Neuroimage*, 236:118011.
222. Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., et al. (2003). ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of

regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth. Scand*, 47(3), 260-266.

223. Rasmussen, L. S., Larsen, K., Houx, P., et al, (2001). ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(3), 275-289.

224. Rasmussen, L. S., Schmehl, W., Jakobsson, J. (2006). Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br J Anaesth*, 97, 154-159.

225. Rasmussen, L. S., Steinmetz, J. (2015). Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(6), 631-635.

226. Rdzak, G. M., Abdelghany, O. (2014). Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*, 34(12), 1317-1323.

227. Rizzo, M. R., Barbieri, M., Boccardi, V., et al. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(9), 1122-1131.

228. Rudolph, L., Ramlawi, B., Kuchel, G. A., et al. (2008). Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(2), 184-189.

229. Sable, H. J., MacDonnchadh, J. J., Lee, H. W., et al. (2022). Working memory and hippocampal expression of BDNF, ARC, and P-STAT3 in rats: effects of diet and exercise. *Nutr Neurosci*, 25(8), 1609-1622.

230. Sakusic, A., O'Horo, J. C., Dziadzko, M., et al. (2018). Potentially Modifiable Risk Factors for Long-Term Cognitive Impairment After Critical Illness: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*, 93(1), 68-82.

231. Schaefer, S. T., Koenigsperger, S., Olotu, C., Saller, T. (2019). Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? *Curr Opin Anaesthesiol*, 32(1), 92-100.

232. Scott, J. E., Mathias, J. L., Kneebone, A. C. (2015). Incidence of delirium following total joint replacement in older adults: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 37(3), 223-229.
233. Sellers, D., Srinivas, C., Djaiani, G. (2017). Post-operative cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: It ain't what you do, it's the way that you do it. *J Clin Anesth*, 40, 76-77.
234. Severin, G. (2019). Postoperative cognitive dysfunction: physiopathological aspects and clinical evidence. *Moldovan Medical Journal*, 62(1), 57-63.
235. Shi, H. J., Xue, X. H., Wang, Y. L., et al. (2015). Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *Int J Clin Exp Med*, 8, 3883-3888.
236. Silva, F. P., Schmidt, A. P., Valentin, L. S., et al. (2016). S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 33(9), 681-689.
237. Singh, J. A., Kundukulam, J., Riddle, D. L., et al. (2011). Early postoperative mortality following joint arthroplasty: A systematic review. *J. Rheumatol*, 38, 1507-1513.
238. Singh, J. A. (2011). Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *J. Open Orthop*, 5, 80-85.
239. Skutek, M., Bourne, R. B., MacDonald, S. J. (2006). International epidemiology of revision THR. *Orthoped. Trauma*, 3(20), 157-161.
240. Sonoda, Y., Sawano, S., Kojima, Y., et al. (2016). Comprehensive geriatric assessment of effects of hospitalization and long-term rehabilitation of patients following lower extremity arthroplasty. *J Phys Ther Sci*, 28(4), 1178-1187.
241. Sonoyama, T., Stadler, L. K. J., Zhu, M., et al. (2020). Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities. *Sci Rep*, 10(1), 9028.

242. Steinmetz, J., Funder, K. S., Dahl, B. T., Rasmussen, L. S. (2010). Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(2), 162-168.
243. Sun, L., Dong, R., Xu, X., et al. (2017). Activation of cannabinoid receptor type 2 attenuates surgery-induced cognitive impairment in mice through anti-inflammatory activity. *J Neuroinflammation*, 14(1), 138-147.
244. Sun, S., Sun, D., Yang, L., et al. (2017). Dose-dependent effects of intravenous methoxamine infusion during hip-joint replacement surgery on postoperative cognitive dysfunction and blood TNF- α level in elderly patients: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 17(1), 75-86.
245. Tang, N., Jiang, R., Wang, X., et al. (2017). Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. *Brain Res*, 1657, 377-382.
246. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005. 54(5), 1566-1572.
247. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program: Effects of Lifestyle Intervention and Metformin. *Diabetes*. 2005. 54(8), 2404-2414.
248. Tomaszewski, D., Bałkota, M., Rybicki, Z. (2019). Regional Cerebral Oxygen Saturation Decreases During Primary Hip Arthroplasty: An Analysis of Perioperative Regional Cerebral Oxygenation (rSO₂), S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Values. A Pilot Study. *Med Sci Monit*, 25, 525-531.
249. Tomaszewski, D., Rybicki, Z., Mozanski, M. (2010). The influence of bone cement implantation in primary hip arthroplasty on S100B protein serum concentration and patients' cognitive functions as markers of brain damage. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 1(36), 31-43.

250. Tomaszewski, D. (2015). Biomarkers of Brain Damage and Postoperative Cognitive Disorders in Orthopedic Patients: An Update. *Biomed Res Int*, 15, 402-459.
251. Tuligenga, R. H. (2015). Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect*, 4(2), 16-24.
252. Tully, P. J., Hanon, O., Cosh, S., Tzourio, C. (2016). Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*, 34(6), 1027-1035.
253. Tzimas, P., Samara, E., Petrou, A., et al. (2018). The influence of anesthetic techniques on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip fracture surgery: General vs spinal anesthesia. *Injury*, 49(12), 2221-2226.
254. Vacas, S., Cole, D. J., Cannesson, M. (2021). Cognitive Decline Associated With Anesthesia and Surgery in Older Patients. *JAMA*. 2021;2:10.1001/jama.2021.4773. doi:10.1001/jama.2021.4773
255. Vacas, S., Degos, V., Maze, M. (2017). Fragmented Sleep Enhances Postoperative Neuroinflammation but Not Cognitive Dysfunction. *Anesth Analg*, 124(1), 270-276.
256. Varnum, C., Pedersen, A. B., Rolfson, O., et al. (2019). Impact of hip arthroplasty registers on orthopaedic practice and perspectives for the future. *EFORT Open Rev*, 4(6), 368-376.
257. Vide, S., Gambús, P. L. (2018). Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *Presse Med*, 47(2), 65-72.
258. Vlisides, P., Xie, Z. (2012). Neurotoxicity of general anesthetics:an update. *Current Pharmaceutical Design*, 18(38), 6232-6240.
259. Wang, C. Q., Ye, Y., Chen, F., et al. (2017). Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience*, 343, 30-38.

260. Wang, W., Wang, Y., Wu, H., et al. (2014). Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit*, 20, 1908-1912.
261. Wang, W., Wang, Y., Wu, H., et al. (2014). Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit*, 20, 1908-1912.
262. Wang, X., Sun, Y., Wang, L., Hao, X. (2017). Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 96, 73-82.
263. Wang, Y., Liu, X., Li, H. (2016). Incidence of the post-operative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia combined with epidural anesthesia and patient-controlled epidural analgesia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 41(8), 846-851.
264. Watson, G. S., Cholerton, B. A., Reger, M. A., et al. (2005). Preserved Cognition in Patients With Early Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment During Treatment With Rosiglitazone. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(11), 950-958.
265. Williams-Russo, P., Sharrock, N. E., Mattis, S., et al. (1995). Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial / P. Williams-Russo, *JAMA*, 274(1), 44-50.
266. Wiltse, L. L., Hall, R. H., Stenehjem, J. C. (1957). Experimental studies regarding the possible use of self-curing acrylic in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 39(4), 961-972.
267. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death: fact sheet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: December 9, 2020.
268. World Health Organization (WHO). World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2019. 120 p.

269. Wu, C., Gao, B., Gui, Y. (2019). Malondialdehyde on postoperative day 1 predicts postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after hip fracture surgery. *Biosci Rep*, 39(6), 166-168.
270. Wu, C. L., Hsu, W., Richman, J. M., Raja, S. N. (2004). Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Region. Anesth. Pain Med*, 29(3), 257-268.
271. Xie, H., Huang, D., Zhang, S., et al. (2016). Relationships between adiponectin and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anesthesia. *Aging Clin Exp Res*, 28, 1075-1079.
272. Xie, Z., McAuliffe, S., Swain, C. A., et al. (2013). Cerebrospinal fluid $a\beta$ to tau ratio and postoperative cognitive change. *Annals of Surgery*, 258(2), 364-369.
273. Xiong, L. L., Chen, J., Du, R. L., et al. (2021). Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage. *Neural Regen Res*, 16(8), 1453-1459.
274. YaDeau, J. T., Cahill, J. B., Zawadsky, M. W., et al. (2005). The effects of femoral nerve blockade in conjunction with epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia*, 101(3), 891-895.
275. Zhang, J., Tian, L., Zhang, L., et al. (2019). Relationship between white matter integrity and post-traumatic cognitive deficits: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(1), 98-107.
276. Zhang, X., Dong, Q., Fang, J. (2019). Impacts of General and Spinal Anaesthesia on Short-Term Cognitive Function and Mental Status in Elderly Patients Undergoing Orthopaedic Surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*, 29(2), 101-104.
277. Zhang, Y., Qian, Y., Bao, H., et al. (2016). Effect of Stellate Ganglion Block on Bilateral Regional Cerebral Oxygen Saturation and Postoperative Cognitive Function. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 33(1), 132-135.
278. Zhang, Y., Shan, G. J., Zhang, Y. X., et al. (2018). Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br J Anaesth*, 121(3), 595-604.

279. Zhou, Z. J., Tang, J., Li, W. H., Tao, W. D. (2019). Preoperative intravenous flurbiprofen reduces postoperative pain and inflammatory cytokines in elderly patients after hip arthroplasty. *Exp Ther Med*, 17(1), 354-358.

280. Zhu, Y. Z., Yao, R., Zhang, Z., et al. (2016). Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)*, 95(28), 40-82.

281. Zywiell, M. G., Prabhu, A., Perruccio, A. V., Gandhi, R. (2014). The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 1453-1466.

282. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів із ожирінням після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний медичний журнал України «Клінічна анатомія та оперативна хірургія»*, 3(22), 77-83.

283. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Роль стресу, нейроцитолізу, порушень ангиогенезу та синаптогенезу в розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Журнал Івано-Франківського національного медичного університету «Art of Medicine»*, 4 (28), 128-133.

284. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний спеціалізований журнал «Хірургія дитячого віку»*, 4 (81), 59-65.

285. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2024). Вплив нейропротекторів на патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в післяопераційному періоді. *Український науково-практичний журнал «Буковинський медичний вісник»*, 2 (110), 33-38.

286. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Аналіз віку та супутньої патології в пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба. *Науковий журнал «Інфузія та хіміотерапія»*, Київ, 2020, 3(1), 68-69.

287. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Аналіз впливу чинників на тривалість госпіталізації пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. *Молодіжна анестезіологічна конференція «тріщинські читання»*. Київ, 2020, С. 33.

288. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2020). Вплив комплексу чинників на летальність у пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглобу. *IV Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології»*. Вінниця, 2020, С. 58.

289. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2021). Statistical characteristics of the main comorbid conditions in patients with hip arthroplasty. *17th World Congress of Anaesthesiologists*. September 2021, Volume 133, Issue 3, Supplement 2. Прага, 2021, С.1626.

290. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2021). Можливі фактори впливу на тривалість перебування хворих в лікарні після ендопротезування кульшового суглоба. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2021*. Київ, 2021. С. 103.

291. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2022). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2022*. Київ, 2022. С. 53.

292. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз динаміки виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із інтенсивністю болю після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2023*. Київ, 2023. С. 85.

293. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз впливу рівня освіти на динаміку когнітивної функції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. *VII Подільська всеукраїнська*

*міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю:
«Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році».*
Вінниця, 2023, С. 62.

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів із ожирінням після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний медичний журнал України «Клінічна анатомія та оперативна хірургія»*. 3(22), 77-83. **(Фахове видання України)**.

Семененко А. І. – приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження та в організації методології дослідження.

2. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Роль стресу, нейроцитолізу, порушень ангиогенезу та синаптогенезу в розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Журнал Івано-Франківського національного медичного університету «Art of Medicine»*, 4(28), 128-133 . **(Фахове видання України)**.

Семененко А. І. – приймав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження та в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

3. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2023). Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. *Науково-практичний спеціалізований журнал «Хірургія дитячого віку»*, 4(81), 59-65. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**.

Семененко А. І. – приймав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

4. Свіргун, М. В., Семененко, А. І. (2024). Вплив нейропротекторів на патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в післяопераційному періоді. *Український науково-практичний журнал «Буковинський медичний вісник»*, 2(110), 33-38. **(Фахове видання України).**

Семененко А. І. – приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

5. Свіргун М. В., Семененко А. І. Аналіз віку та супутньої патології в пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглоба. *Науковий журнал «Інфузія та хіміотерапія»*, Київ, 2020, 3(1), 68-69. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в концептуалізації дослідження та в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

6. Свіргун М. В., Семененко А. І. Аналіз впливу чинників на тривалість госпіталізації пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. *Молодіжна анестезіологічна конференція «тріщинські читання»*. Київ, 2020, С. 33. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

7. Свіргун М. В., Семененко А. І. Вплив комплексу чинників на летальність у пацієнтів при ендопротезуванні кульшового суглобу. IV Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології». Вінниця, 2020, С. 58. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в організації ресурсів дослідження.

8. Свіргун М. В., Семененко А. І. Statistical characteristics of the main comorbid conditions in patients with hip arthroplasty. 17th World Congress of

Anaesthesiologists. September 2021, Volume 133, Issue 3, Supplement 2. Прага, 2021, С.1626. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в адмініструванні проекту та в організації дослідження.

9. Свіргун М. В., Семененко А. І. Можливі фактори впливу на тривалість перебування хворих в лікарні після ендопротезування кульшового суглоба. Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2021. Київ, 2021. С. 103. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в концептуалізації дослідження.

10. Свіргун М. В., Семененко А. І. Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2022. Київ, 2022. С. 53. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

11. Свіргун М. В., Семененко А. І. Аналіз динаміки виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із інтенсивністю болю після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2023. Київ, 2023. С. 85. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в організації програмного забезпечення дослідження.

12. Свіргун М. В., Семененко А. І. Аналіз впливу рівня освіти на динаміку когнітивної функції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». Вінниця, 2023, С. 62. **(Тези).**

Семененко А. І. – приймав участь в організації методології дослідження.

Апробація результатів дисертації:

- Конгрес інфузійної терапії «Інфузія та хіміотерапія» (Київ, 2020) – публікація;
- Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (Київ, 2020) – публікація;
- IV Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології (Вінниця, 2020) – публікація;
- 17th World Congress of Anaesthesiologists. September 2021 (Прага, 2021) – постерна доповідь;
- Конгрес Анестезіологів України КАН-2021 (Київ, 2021) – публікація;
- Конгрес Анестезіологів України КАН-2022 (Київ, 2022) – публікація;
- Конгрес Анестезіологів України КАН-2023 (Київ, 2023) – публікація;
- VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році. (Вінниця, 2023) – публікація.

ДОДАТОК Б – 1

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та
лікувальної роботи, професор
Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)
«26» травня 2025 р.

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної
роботи і міжнародних зв'язків, професор
Ліна АНДРУШКО
(підпис) (Ім'я Прізвище)
«26» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
6. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини. За літературними даними, питання впливу морфіну гідрохлориду як наркотичного анальгетика, введеного в післяопераційному періоді, на стан когнітивних функцій у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залишається дискусійним.
7. Форма впровадження: Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
8. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо оптимізації профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: витяг з протоколу № 8 від 27.03.2025
10. Початок впровадження: 2025 рік
11. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
12. Соціально-економічний ефект: Соціальний: покращання якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. Економічний: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

професор Тарас М. І. [підпис] зав. каф. анестезіології, УІ та МНР,

ДОДАТОК Б – 2

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та
лікувальної роботи, професор
Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)
«26» травня 2025 р.

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної
роботи і міжнародних зв'язків, професор
Інна АНДРУШКО
(підпис) (Ім'я Прізвище)
«26» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії.
6. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини. За літературними даними, питання впливу морфіну гідрохлориду як наркотичного анальгетика, введеного в післяопераційному періоді, на стан когнітивних функцій у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, залишається дискусійним.
7. Форма впровадження: Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри травматології та ортопедії.
8. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо оптимізації профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: витяг з протоколу №20 від 26.03.2025
10. Початок впровадження: 2025 рік
11. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри травматології та ортопедії.
12. Соціально-економічний ефект: Соціальний: покращання якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. Економічний: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

проф. Рісценко В.О. зав. каф. ортопедії, травматології та п.р.
[підпис]

ДОДАТОК Б – 3

Затверджую

Медичний директор закладу охорони
здоров'я
“Інномед – Центр ендохірургії”*А. Григоренко*

(підпис)

Прізвище

«23»

04

(Ім'я)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, ІТ та МНС, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини. За літературними даними, питання впливу морфіну гідрохлориду як наркотичного анальгетика, введеного в післяопераційному періоді, на стан когнітивних функцій у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залишається дискусійним.
6. Форма впровадження: В лікувальний процес при веденні пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.
7. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання лікаря у веденні хворих щодо оптимізації профілактики ранньої ПОКД після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
8. Обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення ендохірургії
23.04.2025.
9. Початок впровадження: 2025 р.
10. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в лікувальну роботу “Інномед – Центр ендохірургії”, м. Вінниця, вул. Хмельницьке Шосе, 96, відділення ендохірургії.
11. Соціально-економічний ефект: *Соціальний*: покращення якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. *Економічний*: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

д-р. Ірина Іванівна Федунко Василь Євгенович

ДОДАТОК Б – 4

Затверджую

Медичний директор закладу охорони
здоров'яУніверситетська лікарня
ВНМУ ім. М. І. Пирогова

О. С. Шонігул



Прізвище)

«01»

05

2025 р.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, ІТ та МНС, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини.
6. Форма впровадження: В лікувальний процес при веденні пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.
7. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання лікаря у веденні хворих щодо оптимізації профілактики ранньої ПОКД після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
8. Обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення хірургії
01.05.2025.
9. Початок впровадження: 2025 р.
10. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в лікувальну роботу Університетської клініки ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, проспект Коцюбинського, 6, відділення хірургії.
11. Соціально-економічний ефект: Соціальний: покращення якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. Економічний: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

Завдувач відділення хірургії *С. С. Шонігул* *С. С. Шонігул*

ДОДАТОК Б – 5

Затверджую

Медичний директор закладу охорони
здоров'яВінницька обласна клінічна лікарня
ім. М. І. Пирогова ВОР

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

20.03.2025р.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, ІТ та МНС, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини.
6. Форма впровадження: В лікувальний процес при веденні пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.
7. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання лікаря у веденні хворих щодо оптимізації профілактики ранньої ПОКД після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
8. Обговорено та затверджено впровадження на засіданні Високоспеціалізованого Центру ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології
20.03.2025.
9. Початок впровадження: 2025р.
10. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в лікувальну роботу Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 46, Високоспеціалізований Центр ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології.
11. Соціально-економічний ефект: Соціальний: покращання якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. Економічний: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

г.м.п. Мотко В.М. Д.П.

ДОДАТОК Б – 6

Затверджую

Медичний директор закладу охорони
здоров'яКНП "Вінницька міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги"Б. Турошменко
(Ім'я Прізвище)

02.03.2025 р.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва роботи: Оптимізація профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
2. Автори: Свіргун Марина Вікторівна, Семененко Андрій Ігорович.
3. Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, IT та МНС, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця.
4. Джерела інформації: Стаття в журналі – Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) із застосуванням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією / М. В. Свіргун, А. І. Семененко // Хірургія дитячого віку. 2023, №4, 59 – 65.
5. Актуальність дослідження: Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини. За літературними даними, питання впливу морфіну гідрохлориду як наркотичного анальгетика, введеного в післяопераційному періоді, на стан когнітивних функцій у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залишається дискусійним.
6. Форма впровадження: В лікувальний процес при веденні пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.
7. Суть впровадження: Використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання лікаря у веденні хворих щодо оптимізації профілактики ранньої ПОКД після ендопротезування кульшового суглоба, виконаних під спінальною анестезією із подальшим післяопераційним знеболенням.
8. Обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення травматології
02.03.2025 р.
9. Початок впровадження: 2025 р.
10. Зауваження та пропозиції: Рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КНП "Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги", м. Вінниця, вул. Київська, 68, відділення травматології.
11. Соціально-економічний ефект: Соціальний: покращання якості життя хворих за рахунок раннього прогнозування виникнення ПОКД. Економічний: скорочення фінансових витрат на діагностику, лікування ПОКД, реабілітаційний період та зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Відповідальний за впровадження:

Зоб. Віт. Тарас Сергій Сидимович

ДОДАТОК В – 1

Анкета № _____

1. П.І.П.
хворого _____
2. Номер історії хвороби _____
3. Вік, дата народження _____
4. Стать _____
5. Вага _____ Ріст _____ ІМТ _____
6. Дата поступлення у стаціонар _____
7. Дата виписки _____
8. Дата операції _____
9. Дата травми _____
10. Назва
операції _____
11. Кількість днів у ВАЛІТ _____
12. Діагноз: _____
13. Супутній
діагноз _____
14. Заключення
невролога _____
15. Заклучення _____ кардіолога _____ (по
потребі) _____
16. ЕКГ _____
17. Препарати, _____ які _____ приймає _____ пацієнт
постійно _____

Параметри (од.вимір)	Норма	ДАТА					
1.Динаміка АТ (САТ) (мм.рт.ст.)	До 139/89						
2.SpO2 (%)	95 – 100						
3.ЗАК							
Еритроцити (1012/л)	3,7 - 4,7						
Лейкоцити (109/л)	4 - 8,8						
Гемоглобін (г/л)	Ч. 130 – 160						
	Ж. 120 – 150						
4.Коагулограма							
ПТІ (%)	80 – 120						
ПТЧ (сек.)	11 – 16						
АЧТЧ (сек.)	21 – 35						

Фібриноген «А» (г/л)	2 – 4						
Фібриноген «В» (г/л)	«-»						
Час згортання за Лі-Уайтом (хв.)	5 – 10						
5.Біохімія крові							
Цукор крові (ммоль/л)	3,3 – 5,5						
Загальний білок (г/л)	64 – 84						
Сечовина (ммоль/л)	2,5 – 8,3						
Креатинін (мкмоль/л)	Ч. 62 – 115						
	Ж. 53 – 97						
Загальний білірубін (мкмоль/л)	5 – 20						
6.NSE (нг/л)	13,67+/- 1,44						
7.S 100 (мкг/л)	До 0,105						
8.Кортизол							
9.СРБ							
10.Лікування							
Антибіотик							
Знеболення (в/м, в/в)							
Знеболення (перидуральне)							
Антикоагулянти (п/ш)							

Препарати крові (мл) по показах	СЗП						
	Зав.ер.						
	Альбумін 10%						
	Альбумін 20%						
Церебропротектори в/в, в/м							
11.Психодіагностичні шкали (бали)							
MMSE	0 – 30						
MoCA	0 – 30						
HADS	Шкала депресії						
	Шкала тривоги						
Оцінка якості життя КЖ 26	Сфера 1 (фізичне здоров'я)						
	Сфера 2 (психологічне здоров'я)						
	Сфера 3 (соціальний компонент)						
	Сфера 4 (оточення)						
Шкала болю	0 – 10						