Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):5–13
Ural Medical Journal. 2023;22(5):5–13

Научная статья
УДК 616.89-008
http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-5-13

Динамика липопероксидации и аминокислотного спектра у пациентов с делирием после интрамедуллярного остеосинтеза, перенесших эпидуральную анестезию ропивокаином

Игорь Николаевич Недбайло✉, Юлия Михайловна Шатрова, Алексей Алексеевич Ульянов, Татьяна Николаевна Шамаева

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ nedb-igor@yandex.ru

Аннотация

Введение. Патогенез послеоперационного делирия, причины его возникновения, факторы, способствующие его развитию, остаются предметом дискуссий. Представляется перспективным исследование динамики липопероксидации, уровня кортизола и аминокислотного обмена у пациентов с развитием послеоперационного делирия. Подобные исследования позволят выявить диагностические и прогностические маркеры. **Цель работы** – выявить различия в динамике процессов липопероксидации, аминокислотного баланса и уровня кортизола у пациентов с делирием и без делирия. **Материалы и методы.** В исследование включен 41 пациент, оперированный по поводу перелома бедренной кости под эпидуральной анестезией. Всем пациентам ежедневно проводился тест Метод Оценки Спутанного Сознания. В случае его положительного результата был диагностирован делирий. Таким образом, выделены две группы: с послеоперационным делирием (n = 12) и без делирия (n = 29). **Результаты.** В группе делирия до операции выявлена относительная недостаточность уровня глюкокортикостероидов, определяемого по сниженному уровню кортизола (pU < 0,01), и угнетение процессов перекисного окисления липидов в виде снижения оснований Шиффа (pU = 0,01). Показатели аминокислотного обмена не имели значимых различий по основным пулам аминокислот. Интраоперационный период в обеих группах имел сходные характеристики, значимые отличия отсутствовали. В послеоперационном периоде угнетение липопероксидации в группе делирия менялось на большую ее активацию, которую определяли по повышенному уровню кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольную фазу (pU < 0,01). Также было отмечено увеличения пула ароматических (pU < 0,01) за счет увеличения содержания больших нейтральных аминокислот (фениаланина, pU = 0,0, триптофана, pU = 0,02, тирозина, pU < 0,01) и снижения пула алифатических (pU < 0,01). В группе делирия уровень кортизола оставался достоверно ниже (pU < 0,01). **Обсуждение.** Дооперационное снижение исследуемых показателей в группе делирия может свидетельствовать об исходном редуктивном стрессе. В послеоперационном периоде пациенты с делирием и без делирия по-разному проявляют метаболическую активность в отношении процессов липопероксидации и аминокислотного обмена, уровень кортизола остается достоверно меньше в группе делирия. **Заключение.** Развитию делирия способствуют исходный редуктивный стресс и толерантная стратегия адаптации.

Ключевые слова: делирий, эпидуральная анестезия, липопероксидация, обмен аминокислот, толерантная стратегия адаптации, редуктивный стресс

Для цитирования: Недбайло И.Н, Шатрова Ю.М, Ульянов А.А, Шамаева Т.Н. Динамика липопероксидации и аминокислотного спектра у пациентов с делирием после интрамедуллярного остеосинтеза, перенесших эпидуральную анестезию ропивокаином. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-5-13

© Недбайло И. Н., Шатрова Ю. М., Ульянов А. А., Шамаева Т. Н., 2023
© Nedbailo I. N., Shatrova J. M., Ulianov A. A., Shamaeva T. N., 2023

Original article

Dynamics of lipoperoxidation and amino acid spectrum in patients with delirium after intramedullary osteosynthesis with ropivocaine epidural anesthesia

Igor N. Nedbailo✉, Julia M. Shatrova, Alexey A. Ulianov, Tat'jana N. Shamaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
✉ nedb-igor@yandex.ru

Abstract

Introduction The pathogenesis of postoperative delirium, its causes, and factors contributing to its development remain a subject of debate. We consider it promising to study the dynamics of lipoperoxidation, cortisol levels and amino acid metabolism in patients with postoperative delirium. Such studies will reveal diagnostic and prognostic markers. **The aim** was to identify differences in the dynamics of lipoperoxidation, amino acid balance and cortisol levels in patients with and without delirium. **Materials and methods** A total of 41 patients who underwent surgery for a femoral fracture under epidural anaesthesia were included in the study. All patients underwent a daily test, - the Confused Consciousness Assessment Method. If it was positive, delirium was diagnosed; thus, two groups were identified: with postoperative delirium (n = 12) and without delirium (n = 29). **Results** In the preoperative delirium group, there was a relative lack of glucocorticosteroids as measured by reduced cortisol levels (pU < 0.01) and inhibition of lipid peroxidation as reduced Schiff bases (pU = 0.01). There were no significant differences in amino acid metabolism of the major amino acid pools. The intraoperative period in both groups had similar characteristics and no significant differences. In the postoperative period inhibition of lipoperoxidation in the delirium group changed into its greater activation, which was revealed by increased levels of ketodienes and conjugated trienes in isopropanol phase (pU < 0.01). There was also an increase in the aromatic pool (pU < 0.01) due to an increase in large neutral amino acids (phenialanine, pU = 0.0, tryptophan, pU = 0.02, tyrosine, pU < 0.01) and a decrease in the aliphatic pool (pU < 0.01). Cortisol levels remained significantly lower in the delirium group (pU < 0.01). **Discussion** The preoperative decrease in the studied indices in the delirium group may indicate initial reductive stress. In the postoperative period, patients with and without delirium differ in their metabolic activity with respect to lipoperoxidation and amino acid metabolism, and cortisol levels remain significantly lower in the delirium group. **Conclusion** The development of delirium is facilitated by initial reductive stress and a tolerant adaptation strategy.
Keywords: delirium, epidural anesthesia, lipoperoxidation, amino acid metabolism, tolerant adaptation strategy, reductive stress

For citation: Nedbailo IN, Shatrova JM, Ulianov AA, Shamaeva TN. Dynamics of lipoperoxidation and amino acid spectrum in patients with delirium after intramedullary osteosynthesis with ropivocaine epidural anesthesia. *Ural Medical Journal.* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-5–13

ВВЕДЕНИЕ

Частота возникновения послеоперационного делирия, факторы, способствующие его появлению, в том числе и связь с видом анестезиологического пособия, по данным литературы варьирует от 4 % до 53 % [1]. Безусловно, немаловажную роль в этом играет диагностика делирия: метод оценки спутанности сознания (МОСС-ОРИТ), оценка выявления бреда (*англ*. Delirium Detection Score, DDS), шкала скрининга бреда у медсестер (*англ*. nursing delirium screening scale, Nu-DESC) [2, 3]. Развитие послеоперационного делирия влечет за собой как увеличение госпитальной летальности, так и удлинение сроков госпитализации [4]. В отношении патогенеза делирия единого мнения нет. Достаточно много исследований указывает на то, что его развитие связано с воспалением [5, 6], повреждением эндотелия и нарушениями гематоэнцефалического барьера [7], возрастом и коморбидным фоном [8]. За последние 1,5–2 десятилетия многие проблемы современной анестезиологии и интенсивной терапии рассматриваются в патогенетическом контексте обмена аминокислот и окислительного стресса [9]. Не стало исключением такое осложнение, как послеоперационный делирий. Нам представляется перспективным рассмотрение проблематики патогенеза послеоперационного делирия с позиции концепции двух адаптационных стратегий, суть которой сформулирована еще в 1992 г. в виде толерантной (гипобиотической) стратегии адаптации [10]. Отчасти вышеуказанные предположения подтверждены результатами собственных исследований, доложенными на X конкурсе молодых ученых «Мемориал Б.Д. Зислина» (Екатеринбург, 2018 г.). Полученные нами данные указывают на изменения в редокс-равновесии при делирии: развитие редуктивного стресса с угнетением перекисного окисления липидов (ПОЛ) до операции и окислительного модифицирования белков в послеоперационном периоде. Такого рода ограничения кислород-

зависимых процессов описаны в экспериментах на животных [11] и прослеживаются при некоторых отдельно взятых нозологиях [12]. Относительный дефицит продукции глюкокортикоидных гормонов при воздействии стрессоров рассматривается как один из атрибутивных признаков так называемой толерантной адаптационной стратегии. Гораздо больше фактологического материала, демонстрирующего аспекты патогенеза развития делирия, накоплено по аминокислотному обмену. Большинство работ посвящены аминокислотам, которые являются предшественниками нейротрансмиттеров, таких как серотонин (5HT), дофамин (DA), ацетилхолин (ACh) и норадреналин (NE). Оценка уровня этих нейротрансмиттеров непосредственно у критического пациента вызывает определенные трудности, поэтому несколько проще оценить уровень их предшественников, триптофана (Trp), фенилаланина (Phe) и тирозина (Tyr), в плазме [13]. Имеются исследования, показывающие связь повышенного уровня ароматических аминокислот в ликворе с развитием делирия [14]. И, хотя обнаружена низкая корреляция между уровнем больших нейтральных аминокислот ликвора и плазмы крови, все же определение содержания последних в плазме обладает определенными преимуществами. Роль триптофана рассматривается в отдельном контексте [15]. Метаболизм триптофана может протекать двумя путями: серотониновым (около 10 %) через серотонин, конечным продуктом которого является мелатонин, и кинурениновым (около 90 %) с разрушением ароматического ядра до двух оксидоредуктаз: индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), которая активируется провоспалительными цитокинами, и триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО), которая активируется кортизолом и гипотоламо-гипофизарно-надпочечниковой системой. В свою очередь, системный уровень триптофана регулирует уровень экспрессии ТДО, а уровень триптофана в основном зависит от приема пищи и динамики продукции кортикостероидов [16]. Острое повышение уровня глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе и из-за стресса, повышает экспрессию ТДО. Однако если уровень кортизола остается хронически высоким, наступают резистентность ГКС и угнетение экспрессии ТДО. Индоламин-2,3-диоксигеназа часто активируется во время воспаления с образованием кинуренина, снижая количество триптофана, используемого для образования серотонина и других нейромедиаторов, дисбаланс которых рассматривается в патогенезе делирия [17]. По какому бы пути не шел метаболизм триптофана, по кинурениновому с метаболитами в виде хинолиновой и кинуреновой кислот, либо по серотониновому с метаболитами в виде серотонина и мелатонина, дисбаланс его метаболизма оказывает значимое влияние на нейтротрансмиттерные системы организма и теоретически может провоцировать делирий. Усиление метаболизма триптофана через стресс и воспаление ведет к активации кинуренинового пути и истощению серотонинового пула, но и второй путь, при котором декарбоксилируется незначительная часть триптофана, ведет к образованию диметилтриптомина, роль которого в развитии гиперактивного делирия немаловажна [18]. Обмен фенилаланина и тирозина взаимосвязан. При гидроксилировании фенилаланина под воздействием фенилаланин-гидроксилазы (основной путь катаболизма) образуется тирозин, который в свою очередь является предшественником синтеза многочисленных биологически активных веществ, наиболее яркие из которых дофамин, норадреналин, адреналин, меланин [19]. При сбое в синтезе фенилгидроксилазы метаболизм фениаланина идет с накоплением токсичных для клеток мозга веществ, фениллактата либо фенилаацетилглутамина. Наиболее известное клиническое проявление данного состояния – фенилкетонурия.

Также были проведены исследования обмена алифатических аминокислот, не менее активно участвующих в процессах метаболизма человека [20]. Мало изучено их влияние на когнитивные процессы, развитие делирия. Оценены влияние изолейцина, лейцина, валина, метионина на регулирование массы тела человека. Лизин, аргинин и цистеин играют немаловажную роль в формировании инсулинорезистентности и атеросклероза, к тому же описано влияние аргинина на развитие нейродегенеративных заболеваний. Динамика уровня фенилаланина, лейцина, аргинина, триптофана также изучена при онкозаболеваниях [21]. Но определение уровня триптофана, фениаланина, тирозина, их соотношения с пулом больших нейтральных аминокислот, как и определение уровня кортизола, не дали достаточных данных для выделения какого-либо одного маркера делирия [22]. Что касается установления связи повышенного уровня кортизола и делирия [23, 24], то, как правило, эти исследования проведены в послеоперационном периоде, в котором уже произошли определенные изменения в гормональном статусе человека, к тому же имеются исследования, не дающие однозначной связи [25].

Цель работы – выявить различия в динамике процессов липопероксидации, аминокислотного баланса и уровня кортизола у пациентов с делирием и без делирия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: возраст 65–96 лет, сопоставимая тяжесть операции, письменное согласие пациента.

Критерии невключения: наличие органических поражений ЦНС, эпилепсии, психических заболеваний в анамнезе, деменция (MMSE – 24 балла и более), ASA – выше III степени.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования на любом этапе, расширение объема оперативного вмешательства.

Все пациенты (n = 41) были прооперированы по поводу перелома бедренной кости методом блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС) гамма-стержнем.

Для достижения нейроаксиального блока использовали метод эпидуральной анестезии. Пункцию спиномозгового канала проводили на уровне позвонков L_2–L_3. В эпидуральное пространство вводили ропивакаин в сопоставимых дозировках (табл. 1).

В течение семи дней после операции при изменении уровня RASS проводили диагностику делирия по методу оценки спутанного сознания (МОСС-ОРИТ) [26]. В случае его положительного результата у пациента диагностировали делирий. Ретроспективно результаты исследований распределены в две группы: группа 1 (с делирием, *n* = 12, 29,27 %) и группа 2 (без делирия, *n* = 29, 70,73 %).

За сутки до операции и на пятые сутки после операции проводили оценку показателей уровней продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены, шиффовых основания) в изопропанольной и гептановой фазе липидного экстракта сыворотки крови. Содержание продуктов перекисного окисления липидов определяли спектрофотометрическим методом И.А. Волчегорского с соавт. [27]

Оценку активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы проводили по уровню кортизола. Определение уровня кортизола проводили тест-системой IMMULITE 2000 Cortisol (Siemens, Германия). Референсные значения у лиц старше 16 лет – 138–635 нмоль/л. При оценке обмена аминокислот определяли непосредственно уровни 20 основных протеиногенных аминокислот, уровень орнитина и цитруллина, общий пул аминокислот, показатели групп аминокислот (положительные, отрицательные, полярные, неполярные, ароматические, алифатические, серосодержащие, оксикислоты, гетероциклические) и расчетные показатели (соотношение ароматических и алифатических, соотношение фенилаланина и тирозина, общий пул фенилаланина и тирозина). Абсолютные и относительные уровни аминокислот в сыворотке крови определяли методом капиллярного электрофореза с использованием системы «Капель–105М» (Люмекс, Россия).

Статистический анализ материала проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версии 17.0. Описательная статистика: *n* – число наблюдений, % – относительное количество, Me[Q_1;Q_3] – медиана, первая и третья квартили соответственно. Для оценки достоверности различий при сравнении двух независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни без учета характера распределения. Для связанных групп использовали W-критерий Уилкоксона. Для определения связи фактора с исходом применяли анализ четырехпольных таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценку модели проводили с помощью ROC-анализа с использованием следующих показателей: AUC – площадь, ограниченная ROC-кривой, CUT-OFF – порог отсечения, чувствительности Se и специфичности Sp. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Описательная характеристика

Параметр		Группа 1 (делирий), *n* = 12	Группа 2 (без делирия), *n* = 29	*P*
Возраст, лет, Me [Q1;Q3]		81 [78,25;87,00]	77 [68,25;85,75]	*pU* = 0,28
Мужчины	абс.	1	11	*pF* = 0,07
	%	8,33	37,93	
Женщины	абс.	11	18	
	%	91,66	62,07	
Вес, кг, Me[Q_1;Q_3]		72,00 [69,25;77,00]	74,00 [56,50;80,00]	*pU* = 0,74
ASA III	абс.	12	29	
	%	100	100	
Возраст, г.		81,00 [78,25;87,00]	77,00 [68,25;85,75]	*pU* = 0,28
Ропивакаин, мг, Me [Q_1;Q_3]		126,50 [116,63;136,00]	132,50 [112,50;150,00]	*pU* = 0,66
Длительность операции, мин, Me [Q_1;Q_3]		96,5 [75,0;120,0]	75,0 [60,0;120,0]	*pU* = 0,47
АД систолическое минимальное		101,00 [97,25;111,00]	107,50 [100,00;118,75]	*pU* = 0,18
АД диастолическое минимальное		56 [51,25;63,00]	65 [56,25;70,00]	*pU* = 0,07
АД среднее минимальное		71,00 [67,50;78,75]	79,00 [70,00;86,50]	*pU* = 0,09
АД систолическое максимальное		144,00 [137,25;150,00]	145,00 [127,50;163,75]	*pU* = 0,88

Окончание табл. 1

Параметр	Группа 1 (делирий), *n* = 12	Группа 2 (без делирия), *n* = 29	*P*
АД диастолическое максимальное	89,00 [82,75;91,50]	90,00 [72,50;93,75]	*pU* = 0,85
АД среднее максимальное	107,00 [101,25;110,75]	107,50 [93,00;117,00]	*pU* = 0,92
ЧСС	64,5 [60,5;69,0]	64,5 [58,0;70,0]	*pU* = 0,93
Сатурация	99 [99;99]	99 [99;100]	*pU* = 0,17

Примечание: применяли U-критерий Манна – Уитни (значимость обозначена *pU*) и точный критерий Фишера (значимость обозначена *pF*).

Исследуемые группы значимо не отличались по основным антропометрическим показателям, возрасту, полу, степени тяжести по ASA, длительности, течению операции и дозы используемого анестетика (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовали параметры аминокислотного обмена: 20 протеиногенных аминокислот, плюс орнитин и цитруллин, а также их соотношения. Процессы липопероксидации оценивали по уровню диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, шиффовых оснований в изопропанольную и гептановую фазу. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы проводили по уровню кортизола. Достоверно значимые результаты, полученные до оперативного вмешательства, представлены в табл. 2.

В послеоперационном периоде проводили исследование тех же параметров (табл. 3).

Таблица 2

Различия в основных показателях ПОЛ, аминокислотного состава до операции

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Me [Q_1;Q_3]	Группа 2 (без делирия) Me [Q_1;Q_3]	P^*
Шиффовы основания (изопропанольная фаза), у.е.о.	0 [0;0,01]	0,02[0,01;0,03]	0,01
Аспарагин, %	2,29 [2,09;2,57]	1,80 [1,66;1,95]	<0,01
Аспарагин, мкмоль/л	44,23 [31,03;48,95]	28,99 [24,57;40,01]	0,01
Аргинин, %	3,72 [2,86;3,83]	4,26 [3,81;5,47]	0,01
Валин, %	5,55 [4,89;5,96]	7,29 [5,91;8,25]	<0,01
Глутамин, %	18,06 [16,55;18,97]	16,08 [13,28;17,17]	<0,01
Кортизол, нмоль-л	219,00 [180,67;254,74]	428,00 [340,5;492,5]	<0,01

Примечание: *применяли U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 3

Различия в основных показателях ПОЛ, аминокислотного состава на пятые сутки после операции

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Me [Q_1;Q_3]	Группа 2 (без делирия) Me [Q_1;Q_3]	P^*
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза), у.е.о.	0,50 [0,46;0,54]	0,28 [0,23;0,41]	<0,01
Лизин, мкмоль/л	73,92 [71,09;77,14]	108,40 [67,63;155,63]	0,01
Орнитин, мкмоль/л	24,01 [20,35;29,07]	74,20 [48,10;137,76]	<0,01
Лейцин, мкмоль/л	49,96 [44,38;53,93]	78,78 [54,06;89,52]	<0,01
Изолейцин, мкмоль/л	29,71 [25,75;33,67]	56,15 [37,13;59,54]	<0,01
Валин, мкмоль/л	94,89 [85,96;107,27]	165,44 [131,13;191,63]	<0,01
Аланин, мкмоль/л	131,44 [112,49;150,5]	229,65 [184,71;334,35]	<0,01
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	9,59 [7,51;12,04]	18,48 [9,8;77,15]	<0,01
Орнитин, %	1,62 [1,25;1,91]	3,84 [3,46;5,72]	<0,01
Тирозин, %	2,56 [2,33;2,73]	2,22 [1,70;3,00]	<0,01
Триптофан, %	1,29 [1,24;1,38]	1,21 [0,89;1,43]	0,02
Фенилаланин, %	3,28 [2,76;3,44]	3,15 [2,28;3,39]	0,01
Изолейцин, %	2,07 [1,89;2,19]	2,93 [2,12;3,30]	<0,01
Аланин, %	8,9 [8,35;10,38]	12,54 [10,76;16,11]	<0,01
Положительные, %	9,73 [8,95;10,68]	16,36 [11,88;17,01]	<0,01

Окончание табл. 3

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Me [Q_1;Q_3]	Группа 2 (без делирия) Me [Q_1;Q_3]	P^*
Алифатические, %	28,51 [27,98;29,28]	33,11 [30,67;38,55]	<0,01
Ароматические, %	7,11 [6,42;7,47]	6,72 [5,08;7,45]	<0,01
Фенилаланин+Тирозин	5,78 [5,14;6,22]	5,45 [4,09;6,41]	<0,01
Ароматические/Алифатические	0,25 [0,23;0,27]	0,20 [0,16;0,24]	<0,01
Кортизол нмоль-л	214,45 [147,04;278,82]	411,50 [363,75;548,50]	<0,01

Примечание: *применяли U-критерий Манна – Уитни.

Анализ результатов, полученных на пятые сутки после операции, показал различия в исследуемых группах более чем по 20 параметрам. Для последующего анализа были взяты в работу данные аминокислотного обмена с результатами $p < 0,01$. Проведен ROC-анализ полученных данных (табл. 4 и рис. 1, 2).

Таблица 4

Результаты ROC-анализа

Показатель	CUT-OFF*	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДИ для AUC		P^{**}
					min	max	
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза), у.е.о.	≥0,44	92	77	0,832	0,689	0,974	<0,01
Орнитин, мкмоль/л	≤31,41	100	77	0,867	0,751	0,983	<0,01
Лейцин, мкмоль/л	≤54,26	83	73	0,772	0,624	0,921	<0,01
Изолейцин, мкмоль/л	≤35,07	92	85	0,902	0,801	1,000	<0,01
Валин, мкмоль/л	≤107,7	75	69	0,817	0,679	0,956	<0,01
Аланин, мкмоль/л	≤158,25	92	92	0,938	0,000	1,000	<0,01
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	≤13,03	83	65	0,814	0,677	0,951	<0,01
Орнитин, %	≤1,96	83	69	0,776	0,627	0,924	<0,01
Тирозин, %	≥2,1	92	77	0,881	0,770	0,993	<0,01
Изолейцин, %	≤2,21	83	73	0,796	0,627	0,924	<0,01
Аланин, %	≤11,25	100	81	0,923	0,822	1,000	<0,01
Положительные, %	≤10,72	83	77	0,803	0,652	0,954	<0,01
Алифатические, %	≤29,77	92	88	0,910	0,787	1,000	<0,01
Ароматические, %	≥6,29	83	77	0,872	0,760	0,983	<0,01
Фенилаланин +Тирозин	≥4,96	92	77	0,853	0,730	0,975	<0,01
Ароматические/ Алифатические	≥0,21	92	88	0,939	0,000	1,000	<0,01

Примечание: *≤ для делирия значения меньше или равно; ≥ для делирия значения больше или равно; ** применяли U-критерий Манна – Уитни.

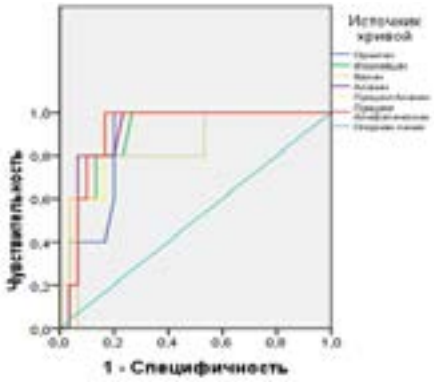

Рис. 1. ROC-кривые по показателям, которые в группе делирия оказались ниже при сравнении с группой 2

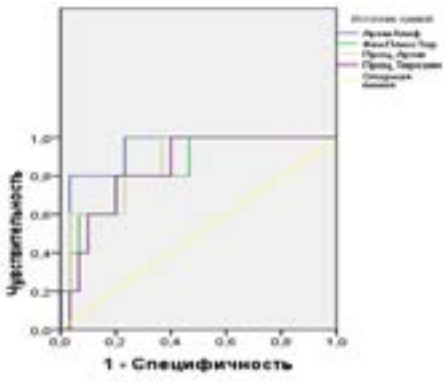

Рис. 2. ROC-кривые по показателям, которые в группе делирия оказались выше, при сравнении с группой 2

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о различиях в процессах липопероксидации и аминокислотного обмена в группах делирия и без делирия. До операции группа делирия имела определенные признаки редуктивного стресса, проявившиеся в виде снижения уровня шиффовых оснований в изопропанольной фазе (pU = 0,01), которые могут быть объяснены как исходным дефицитом субстрата полярных липидов, в основном участвующих в построении мембран, так и замедлением процессов перекисного окисления липидов. Сочетание замедления процессов ПОЛ с низким уровнем глюкокортикостероидов, одним из маркеров которого является относительно низкий уровень кортизола (pU < 0,01), свидетельствует в пользу редуктивного стресса, описанного нами в ранних работах. Оценка показателей в интраоперационном периоде не выявила значимых отклонений в течение операции. В послеоперационном периоде в группе делирия уровень кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фазе значимо выше, чем в группе нормы (pU < 0,01). У пациентов с делирием сохранялся и значимо более низкий уровень кортизола (pU < 0,01). При оценке ПОЛ по критерию Уилкоксона в обеих группах отмечали однонаправленную динамику показателей в виде увеличения содержания первичных, вторичных и третичных продуктов окисление. Однако в группе делирия эти процессы идут активнее, как и при сравнении уровня кетодиенов и сопряженных триенов.

Наиболее интересные результаты выявлены в анализе данных обмена аминокислот: уровень ароматических аминокислот после операции выше (pU < 0,01), а уровень алифатических ниже (pU < 0,01) в группе делирия. Увеличение уровня ароматических аминокислот идет в основном за счет увеличения уровня больших нейтральных аминокислот (триптофан - pU = 0,02, тирозин – pU < 0,01, фенилаланин – нарушениям. Снижение уровня алифатических аминокислот идет за счет четырех аминокислот (лейцина, изолейцина, валина и метионина) с уровнем значимости каждой pU < 0,01.

При сравнении по критерию Уилкоксона отмечено значимое снижение уровня алифатических аминокислот в группе делирия (до операции – 32,32 [31,38;34,21], после операции 28,51 [27,98;29,28], pW < 0,01).

Таким образом, полученные результаты могут быть использованы в объяснении патогенеза послеоперационного делирия, а также применены в качестве прогностических критериев, предикторов развития, как и диагностическое, лабораторное подтверждения делирия. И хотя не получено однозначных данных для выявления какого-либо одного маркера развития этого состояния [28–31], в том числе и при исследовании ликвора [32], интегративный, совокупный анализ данных, вероятно, позволит это сделать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПОД до операции имеют признаки редуктивного стресса, проявляющегося недостаточной активностью гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и угнетением ПОЛ. После операции аминокислотный обмен в группе делирия идет в сторону уменьшения алифатического пула и достоверно выше в ароматическом.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования
Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза
Исследование одобрено Этическим комитетом Клиники ЮУГМУ (протокол от 26.02.2016 № 2).

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests
The authors declare no conflicts of interests.

Funding source
This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval
The study was approved by the South Ural State Medical University Clinic Ethics Committee (protocol No. 2 dated 26.02.2016)

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Paul R, Morris W, Oladeji P, Huo M. Review of postoperative delirium in geriatric patients undergoing hip surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2016;7(2):100–105. https://doi.org/10.1177/2151458516641162.
2. Radtke FM, Franck M, Schneider M et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338–343. https://doi.org/10.1093/bja/aen193.
3. Shenkin SD, Fox Ch, Godfrey M et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* 2019;17(1):138. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1367-9.
4. Jorge-Ripper C, Aleman M-R, Ros R et al. Prognostic value of acute delirium recovery in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(8):1161–1167. https://doi.org/10.1111/ggi.12842.

5. Dillon ST, Vasunilashorn SM, Ngo L et al. Higher C-reactive protein levels predict postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery: a longitudinal nested case-control study. *Biol Psychiatry.* 2017;81(2):145–153. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2098.
6. Knaak C, Vorderwülbecke G, Spies C et al. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(10):1282–1289. https://doi.org/10.1111/aas.13441.
7. Hughes CG, Pandharipande PP, Thompson JL et al. Endothelial activation and blood-brain barrier injury as risk factors for delirium in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2016;44(9):e809–817. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001739.
8. Mu D-L, Wang D-X, Li L-H et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2010;14(6):R238. https://doi.org/10.1186/cc9393.
9. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С. с соавт. Молекулярные механизмы окислительного стресса. *Вестник интенсивной терапии*. 2016;3:13–21.
   Grebenchikov OA, Zabelina TS, Filippovskaya JS et al. Molecular mechanisms of oxidative stress. *Bulletin of Intensive Care*. 2016;3:13–21. (In Russ.).
10. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. *Успехи современной биологии*. 1992;112(5–6):697–714.
    Kulinsky VI, Olhovsky IA. Two adaptation strategies under adverse conditions – resistant and tolerant. Role of hormones and receptors. *Advances in Modern Biology*. 1992;112(5–6):697–714. (In Russ.).
11. Цейликман В.Э. Изменение стрессорной реактивности системы крови при переходе к толерантной стратегии адаптации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. М : 1998. 47 с.
    Zeilikman VE. Changes in stress reactivity of blood system during transition to tolerant adaptation strategy. Author's abstract of dissertation for the degree of Doctor of Biological Sciences. Moscow : 1998. 47 p. (In Russ.).
12. Синицкий А.И. Особенности свободнорадикального окисления при гипо- и гиперкортикоидных состояниях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Челябинск : 2013. 40 с.
    Sinitsky AI. Features of free radical oxidation in hypo- and hypercorticoid states. Author's abstract of dissertation for the degree of doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk : 2013. 40 p. (In Russ.).
13. Watne LO, Idland A-V, Fekkes D et al. Increased CSF levels of aromatic amino acids in hip fracture patients with delirium suggests higher monoaminergic activity. *BMC Geriatr.* 2016;16:149. https://doi.org/10.1186/s12877-016-0324-0.
14. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1886–1892. https://doi.org/10.1007/s00134-009-1573-6.
15. Kanova M, Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11714. https://doi.org/10.3390/ijms222111714.
16. Li Y, Hu N, Yang D et al. Regulating the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism. *FEBS J.* 2017;284(6):948–966. https://doi.org/10.1111/febs.14026.
17. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):781–795. https://doi.org/10.1007/s00134-009-1397-4.
18. Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dyregulation model. *Med Hypotheses.* 2004;63(3):402–406. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.01.033.
19. Han Q, Phillips RS, Li J. Editorial: Aromatic amino acid metabolism. *Front Mol Biosci.* 2019;6:22. https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00022.
20. Шатова О.П., Заболотнева А.А., Микин И.Е. с соавт. Роль нарушения метаболизма аминокислот в развитии болезней цивилизации. *Вопросы диетологии*. 2022;12(1):41–47. https://doi.org/10.20953/2224-5448-2022-1-41-47.
    Shatova OP, Zabolotneva AA, Mikin IE et al. Role of amino acid metabolism disorders in the development of diseases of civilization. *Dietary Issues*. 2022;12(1):41–47. (In Russ.). https://doi.org/10.20953/2224-5448-2022-1-41-47.
21. Radek J, Magar P, Hedrychova D et al. Novel modified leucine and phenylalanine dipeptides modulate viability and attachment of cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2020;188:112036. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112036.
22. Dunne SS, Coffey JC, Konje S et al. Biomarkers in delirium: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110530. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110530.
23. Colkesen Y, Giray S, Ozenli Y et al. Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):161–165. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.07.001.
24. Kazmierski J, Banys A, Latek J et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R38. https://doi.org/10.1186/cc12548.

25. Bisschop PH, de Rooij SE, Zwinderman AH et al. Cortisol, insulin, and glucose and the risk of delirium in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1692–1696. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03575.x
26. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370–1379. https://doi.org/10.1111/10.1097/00003246-200107000-00012.
27. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. с соавт. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127–131.
Volchegogorsky IA, Nalimov AG, Yarovinsky BG et al. Comparison of different approaches to determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Medicinal Chemistry Issues*. 1989;35(1):127–131. (In Russ.).
28. Zhao B, Ni Y, Tian X. Low plasma cholinesterase activity is associated with postoperative delirium after noncardiac surgery in elderly patients: aprospective observational study. *Psychosomatics.* 2019;60(2):190–196. https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.06.014.
29. Miao S, Shen P, Zhang Q et al. Neopterin and mini-mental state examination scores, two independent risk factors for postoperative delirium in elderly patients with open abdominal surgery. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1234–1238. https://doi.org/10.4103/0973-1482.192764.
30. Erikson K, Ala-Kokko TI, Koskenkari J et al. Elevated serum S-100β in patients with septic shock is associated with delirium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(1):69–73. https://doi.org/10.1111/aas.13228.
31. Beishuizen SJ, Scholtens RM, van Munster BC et al. Unraveling the relationship between delirium, brain damage, and subsequent cognitive decline in a cohort of individuals undergoing surgery for hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(1):130–136. https://doi.org/10.1111/jgs.14470.
32. Hall RJ, Watne LO, Cunningham E et al. CSF biomarkers in delirium a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1479–1500. https://doi.org/10.1002/gps.4720.

Сведения об авторах

И. Н. Недбайло
заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
nedb-igor@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-9402-5203

Ю. М. Шатрова
кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии им. Р.И. Лифшица, научный сотрудник НИИ иммунологии,
shatr20@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-8865-6412

А. А. Ульянов
врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии,
alexey.ulianov2014@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-6625-1457

Т. Н. Шамаева
кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики,
shamtan@rambler.ru,
orcid.org/0000-0001-6327-2685

Статья поступила в редакцию 20.09.2022;
одобрена после рецензирования 09.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

I. N. Nedbailo
Head of the Intensive Care Unit,
Assistant of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care,
nedb-igor@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-9402-5203

J. M. Shatrova
PhD (Biology), Senior Lecturer of the R.I. Lifshitz Department of Biochemistry, Researcher at the Research Institute of Immunology,
shatr20@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-8865-6412

A. A. Ulianov
Anaesthesiologist and Intensive Care Specialist in the Intensive Care Unit,
alexey.ulianov2014@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-6625-1457

T. N. Shamaeva
PhD (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics and Physics,
shamtan@rambler.ru,
orcid.org/0000-0001-6327-2685

The article was submitted 20.09.2022;
approved after reviewing 09.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.