

УДК 616.728.2–089.844/.5:615.212.7

М.В. Свіргун, А.І. Семененко

Аналіз виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції в разі застосування морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.4(81):59-65; doi 10.15574/PS.2023.81.59

For citation: Svirhun MV, Semenenko AI. (2023). Analysis of the occurrence of postoperative cognitive dysfunction with the use of morphine hydrochloride after hip arthroplasty under spinal anesthesia. Paediatric Surgery (Ukraine). 4(81): 59-65. doi: 10.15574/PS.2023.81.59.

Мета – проаналізувати стан когнітивної функції пацієнтів за шкалою Mini Mental State Examination (MMSE) у балах у різні терміни спостереження; встановити зв'язок виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) з одноразовим введенням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» за участю 120 пацієнтів. Усі хворі оперовані з приводу перелому стегна – ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. В усіх хворих у післяопераційному періоді оцінено інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). У ранньому післяопераційному періоді пацієнтам призначено комбінацію парацетамолу та декскетопрофену. У разі недостатньої ефективності парацетамолу та декскетопрофену, яку оцінювали як неможливість утримання рівня болю за ВАШ не більше 4 балів, застосовано морфіну гідрохлорид у дозі 10 мг. Як одну з основних оціночних шкал динаміки ПОКД використано шкалу MMSE. У цій частині роботи пацієнтів поділено залежно від динаміки когнітивного дефіциту, який визначали за шкалою MMSE протягом повного терміну спостереження, на дві групи: «Без негативної динаміки когнітивних функцій» (n=85) і «З негативною динамікою когнітивних функцій» (n=35). Статистичну обробку даних проведено за допомогою програм «StatPlus» за параметричними та непараметричними критеріями, відмінності прийнято значущими при $p < 0,05$.

Результати. На 7-му добу після ендопротезування кульшового суглоба негативна динаміка когнітивної функції, порівняно з даними на момент госпіталізації, зберігалася у 68,6% пацієнтів, які застосовували морфіну гідрохлорид. Серед них у 41,6% виникли легкі когнітивні розлади, яких не було на етапі госпіталізації, у 29,2% легкі когнітивні розлади легкого ступеня прогресували в деменцію, ще в 29,2% деменція легкого ступеня – у деменцію середнього ступеня тяжкості ($p=0,03$).

Висновки. Отримані дані свідчать, що 92,3% пацієнтів, які на момент виписки зі стаціонару мали когнітивні порушення, отримували морфіну гідрохлорид. А це може вказувати на негативний вплив застосування вищезазначеного лікарського засобу на когнітивні функції пацієнтів з ендопротезуванням кульшового суглоба на тлі перелому стегна.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: морфіну гідрохлорид, післяопераційна когнітивна дисфункція, ендопротезування кульшового суглоба, спінальна анестезія.

Analysis of the occurrence of postoperative cognitive dysfunction with the use of morphine hydrochloride after hip arthroplasty under spinal anesthesia**M.V. Svirhun, A.I. Semenenko***National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Purpose – to analyze the state of cognitive function of patients according to the Mini Mental State Examination (MMSE) scale in points at different follow-up periods; to establish the relationship between the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) and a single administration of morphine hydrochloride after hip arthroplasty under spinal anaesthesia in the early postoperative period

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Vinnytsia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care with the participation of 120 patients. All patients were operated on for a hip fracture – hip joint replacement under spinal anesthesia. All patients in the postoperative period were evaluated for pain intensity according to the visual analog scale (VAS). In the early postoperative period, patients received: a combination of paracetamol and dexketoprofen. In case of insufficient effectiveness of paracetamol and dexketoprofen, which was assessed as the impossibility of maintaining the pain level according to VAS no more than 4 points, morphine hydrochloride 10 mg was used. The MMSE scale was used as one of the main evaluation scales for the dynamics of POCD. In this part of the work, patients were divided into two main groups depending on the dynamics of the cognitive deficit, which was determined by the MMSE scale during the entire period of observation, which generally divided the patients into two groups: «Without negative dynamics of cognitive functions» (n=85) and «With negative dynamics of cognitive functions» (n=35). Statistical processing was carried out using StatPlus programs according to parametric and non-parametric criteria, differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. On the 7th day after hip arthroplasty, the negative dynamics of cognitive function, compared to the data during hospitalization, remained in 68.6% of patients with morphine hydrochloride among them: in 41.6% of patients, mild cognitive disorders appeared in their absence at the stage of hospitalization, in 29.2% there was a transition from mild cognitive disorders to mild dementia and in another 29.2% – mild to moderate dementia ($p=0.03$).

Conclusions. The obtained data indicate that 92.3% of patients who had cognitive impairment at the time of discharge from the hospital received morphine hydrochloride, which may indicate a negative effect of the use of this drug on the cognitive functions of patients with hip arthroplasty on the background of a hip fracture.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the patients was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: morphine hydrochloride, postoperative cognitive dysfunction, hip joint replacement, spinal anesthesia.

Під післяопераційною когнітивною дисфункцією (ПОКД) розуміють зміну структурного і функціонального стану головного мозку, що виникає в хірургічній практиці в інтраопераційному або ранньому післяопераційному періодах і проявляється у вигляді транзиторних або стійких порушень функцій нервової системи [5,11].

Частота розвитку ПОКД у хворих різних вікових груп після різних оперативних втручань у середньому становить від 30% до 40% [16,18]. За проведеними у 1994–2000 рр. дослідженнями (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction – ISPOCD-1 та ISPOCD-2), в осіб віком до 40 років рання ПОКД визначається у 19,2%, стійка ПОКД – у 6,7%; у пацієнтів віком від 60 років – відповідно у 25,8% і 9,9% [14].

Етіологія ПОКД в ортопедичних хворих на сьогодні не встановлена. Існує багато факторів, у тому числі тромбоемболічні ускладнення, вплив анестезії, наявність больових відчуттів у післяопераційному періоді [9,15]. Провівши аналіз основних досліджень, можна виділити такі основні патофізіологічні механізми формування ПОКД у хворих ортопедичного профілю.

1. Стрес-індукована активація низки нейрогуморальних систем організму. У дослідженнях показа-

но, що периопераційна 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 у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, що впливають на метаболізм вуглеводів, білків, жирів, електролітно-водний баланс; імунологічних і гематологічних порушень [7,13].

2. Емболізація судинного русла головного мозку. За даними J.E. Scott та співавт. [17], частота когнітивних розладів після ендопротезування великих суглобів коливається в межах від 16% до 45%, хоча існують дані [6], що це ускладнення визначається в 72% під час перших шести діб і у 30% протягом шести місяців. D.M. Colonna та співавт. дійшли висновку, що частота емболізації головного мозку після ендопротезування суглобів нижніх кінцівок становить від 40% до 60% [4].

3. Перекисне окислення ліпідів провокує окислювальне пошкодження нейронів, призводить до їхньої загибелі та супроводжується продукцією висо-

корективних біомолекул із нейротоксичними властивостями [12].

4. Неадекватна післяопераційна аналгезія. Низький рівень антиноцицептивного захисту мозкових структур, перезбудження і виснаження енергетичного балансу кори і підкірки є одними з важливих етіопатологічних факторів формування ПОКД [8,19].

Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їхньої периопераційної профілактики і корекції входить до найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної медицини. Слід зазначити, що когнітивні порушення різного ступеня тяжкості у хворих ортопедичного профілю спостерігаються з такою самою частотою, як і в будь-яких інших госпітальних групах, пацієнти яких перенесли оперативні втручання.

Враховуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що навіть станом на сьогодні існування значної кількості різних за механізмом лікарських засобів і варіабельності їх застосування в контексті регіонарної та консервативної терапії, що разом формує концепцію мультимодальної аналгезії, залишається актуальним питанням адекватного післяопераційного знеболювання хворих після ендопротезування кульшового суглоба. За літературними даними [8,19], 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.

Мета дослідження – проаналізувати стан когнітивної функції пацієнтів за шкалою Mini Mental State Examination (MMSE) у балах у різні терміни спостереження; встановити зв'язок виникнення ПОКД з одноразовим введенням морфіну гідрохлориду після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» в плановому порядку. Обстежено 120 пацієнтів віком від 48 до 89 років (у середньому – 73,1±9,7 року), медіана віку – 75, інтерквартильний розмах – 65 і 81 років. Серед обстежених було 37 (30,8%) чоловіків і 83 (69,2%) жінки. Усі хворі оперовані з приводу перелому стегна – ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

В усіх хворих у післяопераційному періоді оцінено інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). У ранньому післяопераційному періоді пацієнтам призначено комбінацію парацетамолу в дозі 1000 мг кожні 6–8 годин та декскетопрофену трометамолу в дозі 50 мг кожні 8–12 годин. За недостатньої ефективності парацетамолу та декскетопрофену, що оцінювали як неможливість утримання рівня болю за ВАШ не більше 4 балів, застосовано морфіну гідрохлорид у дозі 10 мг.

Залежно від динаміки когнітивного дефіциту, який визначали за шкалою MMSE на 4-ту, 7-му добу післяопераційного періоду та за 1 добу до виписки, у загальному поділено пацієнтів на дві групи: «Без негативної динаміки когнітивних функцій» (n=85) і «З негативною динамікою когнітивних функцій» (n=35).

Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою програми «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., США). Величини для даних із нормальним розподілом наведено у вигляді середнього статистичного та стандартного відхилення, а для даних із ненормальним розподілом – у вигляді медіани, 1 та 3 квантилів. Різницю показників між групами проаналізовано за допомогою критерію Student (t) для даних із нормальним розподілом, за допомогою критерію Mann–Whitney (U) – для даних із ненормальним розподілом. Залежність між показниками інтенсивності післяопераційного болю та клінічними параметрами визначено за допомогою коефіцієнта кореляції Spearman (rs). Різницю між величинами та кореляцію прийнято статистично значущою при значенні $P < 0,05$.

Критерії залучення пацієнтів до дослідження:

- вік від 45 до 89 років включно;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні;
- неускладнений анестезіологічний та алергологічний анамнез: відсутність інформації про непереносимість загальних і місцевих анестетиків, м'язових релаксантів, синтетичних колоїдних та плазмозамінників тощо;
- операція ендопротезування кульшового суглоба з приводу перелому шийки стегнової кістки;
- відсутність захворювань, асоційованих із порушенням згортання крові та генетично детермінованих (гемофілія, хвороба Вілебранда, Глацмана, народжена відсутність фібриногену тощо);
- відсутність захворювань ендокринної системи (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози тощо);
- планові операції;

Оригінальні дослідження. Ортопедія

Таблиця 1

Характер знеболювання залежно від динаміки когнітивних порушень на 4-ту добу після ендопротезування, абс. (%)

Показники, що аналізуються	Без динаміки когнітивної функції (n=85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=35)	P
Без морфіну гідрохлориду	15 (17,6)	1 (2,9)	0,03
Із застосуванням морфіну гідрохлориду	70 (82,4)	34 (97,1)	0,03

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

- анестезіологічний ризик за American Society of Anesthesiologist (ASA) не вище III ступеня;

- наявність супутньої патології, такої як гіпертонічна хвороба + ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз і/або перенесений інфаркт міокарда в минулому.

Критерії вилучення:

- ускладнений алергологічний та анестезіологічний анамнез;

- наявність вроджених порушень згортання крові та захворювань ендокринної системи;

- ургентність операції;

- високий анестезіологічний ризик за ASA – IV ст. і вище;

- повторна операція (двічі пацієнтів в аналіз не включали);

- захворювання центральної нервової системи (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;

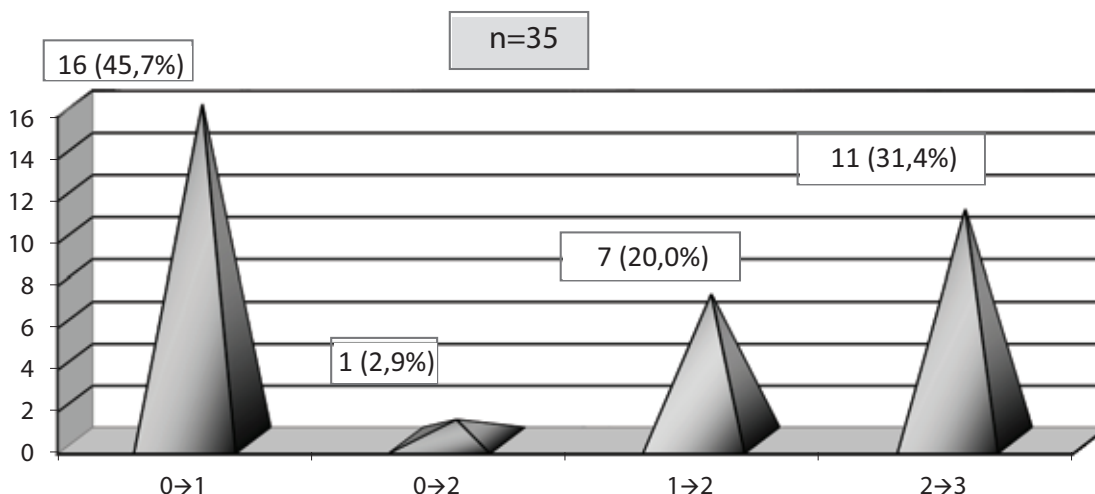
- пацієнти, яким виконано ендопротезування кульшового суглоба, причиною якого стала інша патологія (окрім перелому шийки стегнової кістки).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано характер знеболювання залежно від динаміки когнітивної функції на 4-ту добу після ендопротезування кульшового суглоба (табл. 1) і виявлено певну асоціацію негативною динамікою когнітивної функції з характером знеболювання, зокрема, з частішим застосуванням морфіну гідрохлориду для знеболювання (97,1% проти 82,4%, $p=0,03$ за критерієм χ^2).

Наведені дані (рис. 1) засвідчили, що в 16 (45,7%) із 35 пацієнтів на 4-ту добу після ендопротезування кульшового суглоба з'явилися легкі когнітивні розлади, а в 1 (2,9%) – деменція легкого ступеня за її відсутності на етапі госпіталізації (в таблиці 0→1 і 0→2, відповідно). У 7 (20,0%) пацієнтів на 4-ту добу легкі когнітивні розлади прогресували в деменцію легкого ступеня (1→2), в 11 (31,4%) пацієнтів деменція



Примітки (тут і в наступних рисунках): 1) «0» – 28–30 балів за MMSE (немає порушень когнітивних порушень); «1» – 24–27 балів (легкі когнітивні порушення); «2» – 19–23 балів (деменція легкого ступеня тяжкості) і «3» – 11–18 балів (деменція середнього ступеня тяжкості); 2) знак «→» позначає перехід у вищий ступінь когнітивних порушень; 3) 34 пацієнти, які отримували морфіну гідрохлорид, та 1 пацієнт, який не застосовував морфіну гідрохлорид.

Рис. 1. Еволюція когнітивних порушень на 4-ту добу спостереження в пацієнтів із негативною динамікою

Таблиця 2

Характер знеболювання залежно від динаміки когнітивних порушень на 7-му добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=24)	P
Без морфіну гідрохлориду	16 (16,7 %)	0 (0)	0,03
Із застосуванням морфіну гідрохлориду	80 (83,3 %)	24 (100 %)	0,03

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

Таблиця 3

Характер знеболювання залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки після ендопротезування, абс. (%)

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=13)	P
Без морфіну гідрохлориду	15 (14,0)	1 (7,7)	0,52
Із застосуванням морфіну гідрохлоридом	92 (86,0)	12 (92,3)	0,52

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

легкого ступеня – у деменцію середнього ступеня тяжкості (2→3), при цьому 34 пацієнти з 35 отримували морфіну гідрохлорид, тобто майже 100%.

За результатами аналізу і на 4-ту добу, і на 7-му добу після ендопротезування кульшового суглоба (табл. 2) спостерігали певну асоціацію між негативною динамікою когнітивної функції та частотою застосування морфіну гідрохлориду для знеболювання. Так, частота використання цього препарату в групі з негативною динамікою суттєво перевищувала таку в групі без неї (100% проти 83,3%, $p=0,03$ за критерієм χ^2).

Своєю чергою, на 7-му добу після ендопротезування кульшового суглоба (рис. 2) негативна динаміка когнітивної функції, порівняно з даними на момент госпіталізації, зберігалася у 24 (68,6%) із 35 пацієнтів, які отримували морфіну гідрохлорид. У 10 (41,6%) пацієнтів це проявлялося появою легких когнітивних розладів за їх відсутності на етапі

госпіталізації, у 7 (29,2%) хворих легкі когнітивні розлади прогресували в деменцію легкого ступеня, ще в 7 (29,2%) осіб деменція легкого ступеня – у деменцію середнього ступеня тяжкості.

Результати аналізу знеболювання залежно від динаміки когнітивних порушень за добу до виписки (табл. 3) показали відсутність будь-яких статистичних відмінностей між групами. Якщо врахувати результати подібного аналізу в інші терміни спостереження за пацієнтами (табл. 1 і 2), то спостерігається втрата статистично значущої асоціації негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки пацієнтів із характером знеболювання, зокрема, із застосуванням морфіну гідрохлориду.

Своєю чергою, за 1 добу до виписки лише в 13 (37,1%) із 35 хворих зберігалася негативна динаміка когнітивної функції (рис. 3), від загальної вибірки частка цих пацієнтів становила майже 10,8% (табл. 3). У 7 (53,8%) пацієнтів це характеризувалося

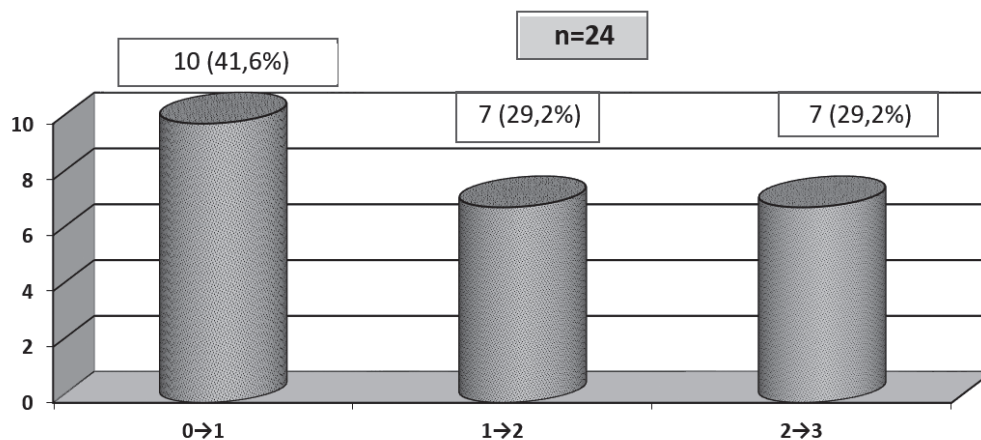


Рис. 2. Еволюція когнітивних порушень на 7-му добу спостереження в пацієнтів із негативною динамікою

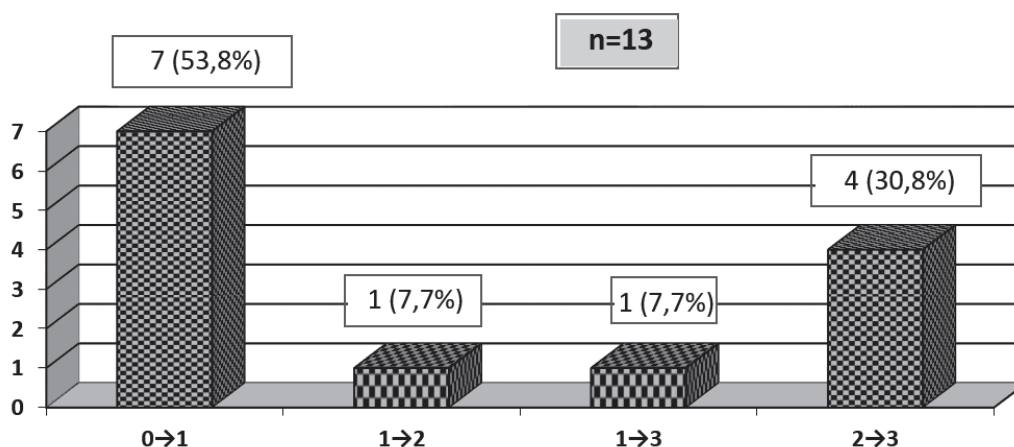


Рис. 3. Еволюція когнітивних порушень на момент виписки зі стаціонару в пацієнтів із негативною динамікою

збереженням легких когнітивних розладів за їх відсутності на етапі госпіталізації, в 1 (7,7%) хворого легкі когнітивні розлади прогресували в деменцію легкого ступеня, а ще в 4 (30,8%) осіб деменція легкого ступеня – у деменцію середнього ступеня тяжкості. В 1 (7,7%) пацієнта на етапі виписки легкі когнітивні розлади взагалі еволюціонували в деменцію середнього ступеня тяжкості, що свідчило про суттєве прогресування в нього когнітивних розладів.

Негативний вплив на ЦНС більшості анестетиків, наркотичних анальгетиків [2] зумовив те, що на сьогодні ортопедичні операції на нижніх кінцівках виконуються здебільшого в умовах регіонарної анестезії [10].

Н. Chi та співавт. зазначають, що післяопераційний біль призводить до розвитку когнітивного дефіциту після наркозу та хірургічного втручання шляхом стимуляції іонотропних рецепторів глутамату (N-метил-D-аспартату)-рецепторів гіпокампа [3]. Дослідники припускають, що післяопераційне лікування болю може мати важливе значення для профілактики ПОКД [3].

Н.Н. Awada та співавт. у 2019 р. показують значно меншу частоту розвитку ПОКД після швидкої артропластики колінного та кульшового суглобів (3,9%) [1]. З аналізу факторів, які корелювали з формуванням когнітивних порушень, встановлено зв'язок із післяопераційним введенням опіоїдів [1], що простежується в нашому дослідженні відповідно до отриманих результатів.

Висновки

На 7-му добу після ендопротезування кульшового суглоба негативна динаміка когнітивної функції, порівняно з даними на момент госпіталізації, зберігалася в 68,6% пацієнтів, які отримували морфін гідрохлорид, серед них у 41,6% виникли легкі когні-

тивні розлади, яких не було на етапі госпіталізації, у 29,2% легкі когнітивні розлади легкого ступеня прогресували в деменцію, ще в 29,2% деменція легкого ступеня – у деменцію середнього ступеня тяжкості ($p=0,03$). 92,3% пацієнтів, які на момент виписки зі стаціонару мали когнітивні порушення, отримували морфін гідрохлорид. А це може чітко вказувати на негативний вплив застосування зазначеного лікарського засобу на когнітивні функції пацієнтів з ендопротезуванням кульшового суглоба на тлі перелому стегна.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Awada HN, Luna IE, Kehlet H. (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.
2. Besch G, Vettoretti L, Claveau M. (2018). Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine (Baltimore).* 97(40): 125–158.
3. Chi H, Kawano T, Tamura T. (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.
4. Colonna DM, Kilgus D, Brown W. (2002). Acute brain fat embolization occurring after total hip arthroplasty in the absence of a patent foramen ovale. *Anesthesiology.* 96(4): 1027–1029.
5. Czyż-Szyphenbejl 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.
6. Deo H, West G, Butcher C, Lewis P. (2011). The prevalence of cognitive dysfunction after conventional and computer-assisted total knee replacement. *Knee.* 18(2): 117–120.
7. Ezhevskaya A, Prusakova Zh, Gostenko A, Belova A. (2017). Surgical stress response and cognitive dysfunction in spinal surgery: the role of epidural analgesia. *Anesthesiology and resuscitation.* 62(3): 185–190. [Ежевская А, Прусакова Ж, Гостенко А, Белова А. (2017). Хирургический стресс-ответ и когнитивная дисфункция при операциях на позвоночнике: роль

- эпидуральной анальгезии. Анестезиология и реаниматология. 62(3): 185–190].
8. Gan J, Tu Q, Miao S. (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.
 9. Gong GL, Liu B, Wu JX. (2018). Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors. *Am Surg*. 84(9): 1531–1537.
 10. Hebl JR, Kopp SL, Ali MH. (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.
 11. Ivkin A, Grigoriev E, Shukevich D. (2018). Diagnosis of cognitive dysfunction in patients in intensive care units and intensive care units. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 15(3): 47–55. [Ивкин А, Григорьев Е, Шукевич Д. (2018). Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 15(3): 47–55].
 12. Lejri I, Agarouda 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.
 13. 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.
 14. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*. 351: 857–861.
 15. Ni C, Xu T, Li N. (2015). Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 15: 156–158.
 16. Ruggiero C, Bonamassa L, Pelini L. (2017). Early post-surgical cognitive dysfunction is a risk factor for mortality among hip fracture hospitalized older persons. *Osteoporos Int*. 28(2): 667–675.
 17. Scott JE, Mathias JL, Kneebone AC. (2014). Postoperative cognitive dysfunction after total joint arthroplasty in the elderly: a meta-analysis. *Journal of Arthroplasty*. 29(2): 261–267.
 18. Sharipova V, Valikhanov A. (2017). Postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of emergency medicine*. 10(1): 112–118. [Шарипова В, Валиханов А. (2017). Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Вестник экстренной медицины*. 10(1): 112–118.]
 19. Zhang J, Tian L, Zhang L. (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.

Відомості про авторів:

Свіргун Марина Вікторівна – лікар-анестезіолог хірургічного відділення Університетської клініки, аспірант каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0009-7697-5991>.

Семененко Андрій Ігорович – д.мед.н., проф. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, директор Університетської клініки Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2023 р., прийнята до друку 11.12.2023 р.