



ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ДЕЛИРИОЗНЫХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

С.В. КИРЮХИНА^{*, **}, Н.В. ОСИПОВА^{**}, В.А. КОЛМЫКОВ^{**}, Д.А. ЛАБУНСКИЙ^{**, ***},
Д.В. АТМАЙКИН^{***}

^{*} ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы» по Республике Мордовия,
ул. Марины Расковой, д. 10, г. Саранск, Республика Мордовия, 430027, Россия, e-mail: krsv55@mail.ru

^{**} ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева
(национальный исследовательский университет)», ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск,
Республика Мордовия, 430000, Россия, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

^{***} ГБУЗ РМ «Республиканский наркологический диспансер», ул. Сычкова, д. 7, г. Саранск,
Республика Мордовия, 430027, Россия, e-mail: GBUZ.RM.RND@e-mordovia.ru

Аннотация. Актуальность. Делирий является наиболее распространенной церебральной дисфункцией в отделении интенсивной терапии, однако его неблагоприятное влияние на прогноз было выявлено лишь недавно. Появления делирия в отделении интенсивной терапии увеличивает смертность, продолжительность пребывания в больнице, затраты на лечение и заболеваемость когнитивными расстройствами. **Цель исследования** – на основе особенностей патогенеза изучить клиническую картину делириозных расстройств, выделить основные механизмы изменений нейротрансмиссии, проанализировать способы лечения и профилактики делирия, ассоциированного с COVID-19. **Материалы и методы исследования.** В статье анализируются современные отечественные и зарубежные литературные данные за период с 2015 по 2022 годы о роли нейромедиаторных факторов в развитии делириозных расстройств, освещаются основные клинические формы, особенности лечения и профилактики делирия в ассоциации с COVID-19. **Результаты и их обсуждение.** Делирий характеризуется галлюцинаторным помрачением сознания с преобладанием истинных зрительных галлюцинаций и иллюзий, образного бреда, изменчивого аффекта, внезапным началом (часы или дни), неустойчивым вниманием, изменением сознания. Делирий ухудшает способность пациента получать, обрабатывать, хранить и воспроизводить информацию. Важно отметить, что дефицит внимания и когнитивные изменения не могут объясняться сопутствующими нейрокогнитивными нарушениями (например, слабоумием) или значительным снижением уровня сознания (например, седативным эффектом или комой). Рассматривая патогенетические механизмы делирия, следует отметить, что классической является теория дисбаланса нейротрансмиттеров, предполагающая развитие нестабильности нейронов вследствие избытка дофамина и снижения ацетилхолина. Кроме того, наблюдаются изменения в метаболизме гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, эндорфина, глутамата и других нейромедиаторов, ответственных за контроль в функционировании когнитивных функций. За повышение уровня дофамина и норадреналина отвечают триптофан и фенилаланин. Колебания концентрации этих нейромедиаторов вызывает дисбаланс в системе нормальной регуляции. Не менее значимой является теория воспаления. При критических состояниях происходит выработка медиаторов воспаления цитокинов, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают повышение проницаемости сосудов головного мозга, инициируют каскад микрососудистых нарушений. **Заключение.** Нарушение микроциркуляции ведет к снижению церебрального окислительного метаболизма, приводит к дисбалансу нейротрансмиссии. Одним из проявлений снижения метаболизма является диффузное замедление активности ЭЭГ. Прогрессирование процесса дисбаланса нейротрансмиссии приводит к церебральной недостаточности. Механизмы фармакологической коррекции делириозных состояний требуют дальнейшей разработки и обсуждения.

Ключевые слова: COVID-19, делирий, нейротрансмиссия, цитокины, церебральная недостаточность.

FEATURES OF PATHOGENETIC MECHANISMS, CLINICAL PICTURE,
TREATMENT AND PREVENTION OF DELIRIOUS DISORDERS ASSOCIATED
WITH COVID-19

S.V. KIRYUKHINA^{*,**}, N.V. OSIPOVA^{**}, V.A. KOLMYKOV^{**}, D.A. LABUNSKY^{**,***},
D.V. ATMAIKIN^{***}

^{*} FKU "Main Bureau of Medical and Social Expertise" in the Republic of Mordovia,
Marina Raskova Str., 10, Saransk, Republic of Mordovia, 430027, Russia, e-mail: krsv55@mail.ru

^{**} Mordovia State University named after N.P. Ogaryov (National Research University),
Bolshevitskaya Str., 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430000 Russia, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

^{***} SBIHC RM "Republican Narcological Dispensary",
Sychkova Str., 7, Saransk, Republic of Mordovia, 430027, Russia, e-mail: GBUZ.RM.RND@e-mordovia.ru

Abstract. Relevance. Delirium is the most common cerebral dysfunction in the intensive care unit, but its adverse effect on prognosis has only recently been identified. The appearance of delirium in the intensive care unit increases mortality, length of stay in the hospital, treatment costs and the incidence of cognitive impairment. **The research purpose** is to study the clinical picture of delirium disorders based on the characteristics of pathogenesis, to identify the main mechanisms of changes in neurotransmission, and to analyze methods for the treatment and prevention of delirium associated with COVID-19. **Materials and research methods.** The article analyzes current domestic and foreign literature data for the period from 2015 to 2022 on the role of neurotransmitter factors in the development of delirium disorders. It highlights the main clinical forms, treatment and prevention of delirium in association with COVID-19. **Results and its discussion.** Delirium is characterized by a hallucinatory clouding of consciousness with a predominance of true visual hallucinations and illusions, figurative delirium, changeable affect, sudden onset (hours or days), unstable attention, change in consciousness. Delirium impairs the patient's ability to receive, process, store, and reproduce information. It is important to note that attention deficits and cognitive changes cannot be explained by concomitant neurocognitive impairment (eg, dementia) or a significant decrease in the level of consciousness (eg, sedation or coma). Considering the pathogenetic mechanisms of delirium, it should be noted that the theory of neurotransmitter imbalance is classical, suggesting the development of neuronal instability due to an excess of dopamine and a decrease in acetylcholine. In addition, there are changes in the metabolism of gamma-aminobutyric acid, serotonin, endorphin, glutamate and other neurotransmitters responsible for controlling the functioning of cognitive functions. Tryptophan and phenylalanine are responsible for increasing the level of dopamine and norepinephrine. Fluctuations in the concentration of these neurotransmitters cause an imbalance in the system of normal regulation. No less significant is the theory of inflammation. In critical conditions, the production of inflammatory mediators of cytokines occurs, which penetrate the blood-brain barrier and cause an increase in the permeability of cerebral vessels, initiating a cascade of microvascular disorders. **Conclusion.** Violation of microcirculation leads to a decrease in cerebral oxidative metabolism, to an imbalance in neurotransmission. One of the manifestations of a decrease in metabolism is a diffuse slowdown in EEG activity. The progression of the process of imbalance of neurotransmission leads to cerebral insufficiency. The mechanisms of pharmacological correction of delirious states require further development and discussion.

Keywords: COVID-19, delirium, neurotransmission, cytokines, cerebral insufficiency.

Актуальность. Делирий является наиболее распространенной церебральной дисфункцией в *отделении интенсивной терапии (ОИТ)*, однако его неблагоприятное влияние на прогноз было выявлено лишь недавно. Появления делирия в отделении интенсивной терапии увеличивает смертность, продолжительность пребывания в больнице, затраты на лечение и заболеваемость когнитивными расстройствами [1–3].

Цель исследования – на основе особенностей патогенеза изучить клиническую картину делириозных расстройств, выделить основные механизмы изменений нейротрансмиссии, проанализировать способы лечения и профилактики делирия, ассоциированного с COVID-19.

Материалы и методы исследования. В статье анализируются современные отечественные и зарубежные литературные данные за период с 2015 по 2022 годы о роли нейромедиаторных факторов в развитии делириозных расстройств, освещаются основные клинические формы, особенности лечения и профилактики делирия в ассоциации с COVID-19.

Результаты и их обсуждение. Делирий характеризуется галлюцинаторным помрачением сознания с преобладанием истинных зрительных галлюцинаций и иллюзий, образного бреда, изменчивого аффекта, внезапным началом (часы или дни) и неустойчивым ходом внимания, сопровождается изменением сознания [12]. Делирий ухудшает способность пациента получать, обрабатывать, хранить и воспринимать информацию. Важно отметить, что дефицит внимания и когнитивные изменения не могут объяс-

няться сопутствующими нейрокогнитивными нарушениями (например, слабоумием) или значительным снижением уровня сознания (например, седативным эффектом или комой).

Делирий следует дифференцировать от деменции, особенно у пожилых пациентов. Симптоматика делирия возникает внезапно и продолжается от нескольких часов до нескольких дней. Деменция в свою очередь характеризуется прогрессирующим когнитивным дефицитом, который нарастает в течение нескольких лет.

Патогенетические механизмы делирия могут быть рассмотрены в рамках нескольких теорий. Классической является теория дисбаланса нейротрансмиттеров [4]. Предполагается развитие нестабильности нейронов из-за избытка дофамина и снижения ацетилхолина [5]. Кроме того, наблюдаются изменения в метаболизме *гамма-аминомасляной кислоты* (ГАМК), серотонине, эндорфине, глутамате и других нейромедиаторах, ответственных за контроль в формировании когнитивных функций. За повышение уровня дофамина и норадреналина отвечают триптофан и фенилаланин, колебания концентрации этих нейромедиаторов вызывает дисбаланс в системе нормальной регуляции [6-8, 18] (Рис. 1).



Рис. 1. Механизмы развития изменений нейротрансмиссии при делирии
 Примечание: IL1 – интерлейкин 1; IL2 – интерлейкин 2; TNF – фактор некроза опухоли.

Не менее значимой является теория воспаления. Во время критического состояния происходит выработка медиаторов воспаления (*TNF*, *IL-1* и др.) Цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывают повышение проницаемости сосудов головного мозга и инициируют каскад микрососудистых нарушений [31, 37]. Нарушение микроциркуляции ведет к снижению церебрального окислительного метаболизма, а это вторично приводит к дисбалансу нейротрансмиссии. Одним из проявлений снижения метаболизма является диффузное замедление ЭЭГ [35]. Прогрессирование процесса дисбаланса нейротрансмиссии приводит к церебральной недостаточности.

Таблица 1

Факторы риска развития делирия

№ п/п	Предрасполагающие факторы	Иницирующие факторы
1.	Возраст старше 65 лет	Метаболический ацидоз
2.	Деменция	Неотложные хирургические вмешательства, анестезия
3.	Депрессия	Искусственная вентиляция легких
4.	Гипертония [20]	Кома
5.	Полиморфизм <i>APOE4</i>	<i>SARS-CoV-2</i>

Факторы риска делирия можно разделить на предрасполагающие и иницирующие. Предрасполагающие факторы присутствуют до госпитализации в отделение интенсивной терапии и на них повлиять

невозможно. Тогда как провоцирующие факторы возникают в течение критического состояния и являются потенциально обратимыми (табл. 1).

За последние два десятилетия возросло количество публикаций о потенциальных фактах риска, однако не все из них имеют убедительные доказательства, необходимые для включения в программы профилактики делирия. У возрастных пациентов повышенный риск развития делирия часто связан с церебральной гипоперфузией, которая возникает вследствие атеросклероза церебральных сосудов [35].

При рассмотрении деменции, как фактора риска, стоит учитывать патогенетические механизмы, ведущие к прогрессирующим когнитивным изменениям. По данным исследований деменция повышает риск развития делириозного расстройства в 6 раз [29]. Депрессию связывают с повышенным риском делирия по причине изменения в нейромедиаторах [15]. Исследование наличия генетической предрасположенности к делирию [33] выявило у некоторых пациентов связь частоты развития делириозных расстройств с полиморфизмом гена *E (APOE)*. У пациентов, имеющих полиморфизм данного гена, делирий длился в два раза дольше.

Иницирующие факторы развития делирия во многом обусловлены сопутствующей патологией. Психическая патология, в том числе и делирий, может протекать при инфекционных заболеваниях. Микробиологические исследования свидетельствуют о том, что семейство коронавирусов является нейротропным [38]. В настоящее время у 10,1% пациентов с *COVID-19* развивается делирий во время наблюдения в больнице. Тяжелое заболевание является самостоятельным фактором риска развития делирия [34]. Коронавирусы обладают способностью поражать центральную нервную систему либо через обонятельный нерв, либо через систему кровообращения. После проникновения через гематоэнцефалический барьер *SARS-CoV-2* поражает головной мозг за счет увеличения демиелинизации и высвобождения интерлейкина, что способствует чрезвычайно высокому риску как острой, так и долгосрочной дисфункции головного мозга [31]. В ретроспективном исследовании, включающем пациентов, госпитализированных с *COVID-19* в северной Италии, делирий был связан с повышенным уровнем *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) в сыворотке крови при поступлении в стационар [28]. Лактатдегидрогеназа повышает свою активность при повреждении тканей и разрушении клеток, поэтому является одним из маркеров воспаления, в том числе и в нервной системе. ЛДГ может быть связана с нейрокогнитивными расстройствами. Другим важным механизмом делирия при *COVID-19* является формирование вторичной энцефалопатии. Её развитие возможно связано с цитокиновым штормом. Иммуноопосредованное воздействие в основном зависит от цитокинового шторма, который повышает уровень воспалительных интерлейкинов и активацию *T*-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток [22]. Кроме того, эти цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать энцефалопатию. Пациенты с делирием имеют повышенную чувствительность к заболеваниям и более высокий уровень смертности, чем пациенты без делирия. В настоящее время смертность пациентов с *COVID-19* с делирием была в 10 раз выше, чем у пациентов без делирия (24,6% против 1,6%, $p < 0,01$) [29, 33].

Неотложные хирургические вмешательства рассматриваются как предикторы к развитию делириозного состояния по причине формирования мощных триггерных реакций, запускаемых стрессом. При этом происходит активация гипоталамической области и высвобождение кортизола. При длительном периоде высокого уровня кортизола возникает истощение его выработки и снижение концентрации в крови. Это является неблагоприятным прогностическим признаком при развитии делирия [22]. При проведении неотложных хирургических вмешательств в большинстве случаев выполняется общая анестезия, которая подвергает мозг негативному воздействию, изменяет химический баланс, нарушает реакции сон/пробуждение, провоцирует симптомы психических расстройств [6, 25]. Делирий является наиболее частым клиническим проявлением острой мозговой дисфункции в ОИТ, поражая до 30% пациентов.

В зависимости от психомоторного поведения выделяют три подтипа делирия: гиперактивный, гипоактивный, смешанный [20]. В то время как гиперактивный делирий является более часто выявляемой формой за пределами ОИТ, гипоактивный (от 46,0% до 54,7%) и смешанный (27,7%) типы делирия чаще наблюдаются в условиях отделения интенсивной терапии.

Гиперактивный делирий в отделении интенсивной терапии составляет примерно 22,7% случаев [20]. Для него характерны агитация, беспокойство, эмоциональная лабильность, продуктивные психотические симптомы в виде галлюцинаций, иллюзий. Их развитие значительно осложняет оказание помощи пациентам. Следует помнить, что у пожилых пациентов впервые возникшие психотические симптомы вряд ли являются первичным психическим заболеванием. Необходимо проводить поиск фармакологической или физиологической причины их возникновения.

Гипоактивный делирий обычно характеризуется спутанностью сознания, седацией, апатией, снижением реактивности, замедлением двигательной функции, замкнутостью, вялостью и сонливостью. Этот тип делирия часто недооценивают. Такой тип имеет худший прогноз, поскольку у пациентов, страдающих гипоактивным делирием, наблюдается повышенная смертность в течение 6-ти месяцев по сравнению с пациентами, ранее страдавшими другими подтипами делирия [24].

Смешанный делирий является наиболее частым типом. На него приходится около половины всех случаев. Это комбинация двух форм, описанных ранее. У пациентов поочередно наблюдаются признаки гипоактивности и гиперактивности.

Делирий является неотложным состоянием и требует ранней диагностики и лечения. Однако даже хорошо подготовленный медицинский персонал диагностирует менее трети случаев делирия. Для постановки диагноза необходимо выявить расстройство сознания, соответствующее диагностическим критериям делирия (табл. 2).

Таблица 2

Диагностические критерии делирия по DSM-V [10]

<i>A</i>	Нарушение внимания (снижение способности фокусировать, поддерживать и перемещать внимание) и изменение сознания (нарушение ориентировки в окружающем пространстве, времени, в тяжелых случаях – в собственной личности).
<i>B</i>	Короткий период развития расстройства (обычно от нескольких часов до нескольких дней). Изменение внимания и сознания с колебаниями степени тяжести.
<i>C</i>	Дополнительные нарушения когнитивной сферы (дефицит памяти, нарушение речи, зрительно – пространственных функций или гнозиса).
<i>D</i>	Нарушения, соответствующие критериям <i>A</i> и <i>C</i> , не могут быть объяснены другим, ранее существовавшим нейрокогнитивным расстройством.
<i>E</i>	Данные анамнеза, результаты физического осмотра или лабораторных исследований, указывающие на то, что расстройство является прямым физиологическим последствием другого заболевания, интоксикации психоактивным веществом (наркотическим или психотропным), одномоментной отмены психоактивного вещества или гормонального препарата, воздействия интоксикации.

Существует ещё один эффективный диагностический метод, позволяющий выявить ранние признаки делирия – это метод оценки спутанности сознания (*CAM-ICU*) (табл. 3) [11].

Таблица 3

Шкала оценки спутанности сознания (*CAM-ICU*)

1 этап	<p><u>Острота и волнообразность изменений психического статуса:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? • Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов? 	<p>Если на оба вопроса отрицательный ответ, значит делирия нет.</p> <p>Если на один из вопросов ответ «да», переходим к этапу 2.</p>
2 этап	<p><u>Нарушение внимания:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • «Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву «А» • Прочитайте следующую последовательность букв: • «Л А М П А Д А» <p>Ошибки: не сжимает на букву А и сжимает на другие буквы</p>	<p>Если допущено 0 – 2 ошибки, значит делирия нет. Если ≥ 2 ошибок, переходим к этапу 3.</p>
3 этап	<p><u>Изменения уровня сознания:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровень сознания на текущее время по шкале <i>RASS</i> 	<p>Если <i>RASS</i> отличен от 0, значит делирий есть. Если <i>RASS</i> = 0, переходим к этапу 4.</p>
4 этап	<p><u>Дезорганизованность мышления:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Плавает ли рыба в небе? • Слоны живут в море? • Один килограмм весит больше двух? • Молотком можно ли срубить дерево? • Команда: «Покажите такое же количество пальцев» (покажите 2 пальца). «Теперь сделайте то же другой рукой». 	<p>Если ≥ 2 ошибок, значит делирий есть. Если 0 – 1 ошибка, значит делирия нет.</p>
<p>Заключение: делирий есть/делирия нет.</p>		

SAM-ICU определяет делирий, оценивая четыре основных расстройства. Уровень сознания (возбуждения) также можно оценивать по *Ричмондской шкале агитации – седации (RASS)* [24]. Диагностическими считаются признаки: внезапные изменения/колебания психических функций, расстройства внимания, дезорганизованное мышление и измененные уровни сознания.

Общепризнано, что не существует однотипных методов лечения делирия (лекарств или вмешательств) [16]. Лечение индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от лежащего в основе развития делирия физиологического повреждения. Основные диагностические и лечебные мероприятия включают в себя: коррекцию потенциальных электролитных нарушений, восстановление циклов сна/бодрствования, устранение отека головного мозга, сенсорных нарушений. При интоксикационных формах делирия также применяются методы экстракорпоральной дезинтоксикации.

Существует много споров относительно полезности антипсихотических лекарственных средств для уменьшения продолжительности и купирования симптомов делирия. В условиях отделения интенсивной терапии из нейролептиков наиболее часто используется галоперидол, при этом убедительных доказательств того, что данная терапия сокращает продолжительность делирия не получено. Галоперидол является антагонистом дофаминовых (*D2*) рецепторов. Наиболее выраженный клинический эффект данного препарата выявлен при гиперактивной форме делирия. Из атипичных антипсихотических средств, используемых с целью купирования продуктивной симптоматики при делирии, применяются оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон.

Особый вопрос касается токсичности, связанной с нейролептиками. При высоких дозах галоперидола сообщалось о кардиотоксичности в виде удлинения интервала *QT*, пируэтной желудочковой тахикардии, гипотензии, тогда как доза в 2 мг может быть безопасно введена [26]. Необходимо соблюдать осторожность при использовании нейролептиков в сочетании с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал *QT*. К ним относятся: антиаритмические средства, антибиотики, противорвотные средства, антидепрессанты, препараты лития.

Побочными эффектами антипсихотических средств также являются *экстрапирамидные симптомы* (ЭПС) в виде паркинсонизма с дистоническими реакциями или акатизией. В редких случаях галоперидол может вызывать злокачественный нейролептический синдром [14], бессонницу или возбуждение. В случае атипичных нейролептиков ЭПС могут проявляться при высоких дозах. Оланзапин и кветиапин могут вызывать чрезмерное седативное действие, тогда как zipразидон – удлинение интервала *QT*.

Дексмететомидин, применяемый при лечении делирия, используется при *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), когда гиперактивный делирий может препятствовать отлучению от ИВЛ. Это агонист альфа-2-адренорецепторов с седативным, анальгетическим и анксиолитическим действием. Побочные эффекты данного препарата включают в себя брадикардию, гипотензию или гипертензию [17].

Бензодиазепиновые анксиолитики короткого действия используются в качестве седативных средств как препараты выбора при неэффективности других стратегий. Данные препараты влияют на нейротрансмиссию и обладают седативным, снотворным и анксиолитическим действием. Однако применение бензодиазепиновых анксиолитиков короткого действия при делирии ограничено, их рекомендуют использовать при лечении делирия, связанного с алкогольной абстиненцией [19]. В настоящее время, несмотря на проведение многих клинических исследований, ни один фармакологический препарат не обладает высокой степенью доказательности для применения с целью купирования и профилактики делирия. Поэтому следует сфокусироваться на многокомпонентных немедикаментозных вмешательствах, которые направлены на коррекцию модифицируемых факторов риска.

В восстановительном периоде, после купирования нарушений сознания используются психотерапевтические мероприятия, в том числе с применением групповых методов семейной психотерапии.

Для оценки и профилактики осложнений делириозных расстройств предложена мнемоническая связка *ABCDEF*: *A* = Адекватное обезболивание; *B* = Пробы спонтанного дыхания и пробы спонтанного пробуждения; *C* = Седация; *D* = Делирий: оценка, предотвращение и лечение; *E* = Ранняя подвижность и физические упражнения; *F* = Посещение семьи в ОИТ [27].

Заключение. Делирий является частым проявлением острой мозговой дисфункции у пациентов в критическом состоянии, что связано с неблагоприятными краткосрочными результатами и может привести к негативным последствиям спустя годы после выписки из отделения интенсивной терапии. Описанные стратегии диагностики и лечения делирия являются предметом многочисленных исследований. Каждый врач отделения интенсивной терапии должен знать об этих стратегиях, установить рутинный мониторинг делирия, стремиться уменьшить влияние факторов риска, когда это возможно, и использовать различные варианты лечения. Механизмы фармакологической коррекции делириозных состояний требуют дальнейшей разработки и обсуждения.

Литература

1. Артемьев А.Д., Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В. Сознание и подсознание. Студенческий научный форум 2020: Материалы Международной студенческой научной конференции, Москва, 01 декабря 2019 года / Под ред. Н.Е. Старчиковой, отв. секретарь Н.И. Нефедова. Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Евразийская научно-промышленная палата", 2020. С. 33–37. EDN CDHOLI.
2. Виноградов Д.Б., Сеницкий А.И. Лабораторные предикторы тяжести алкогольного делирия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 4-2. С. 9–13.
3. Кирюхина С.В., Подсевакин В.Г., Маркина Е.С., Баткова С.В., Колмыков В.А., Лабунский Д.А., Баранов Д.В., Повелкина В.Ф. Клинический случай острого психотического расстройства ассоциированного с постковидным синдромом. Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе. 2021. № 2. С. 50–57. DOI 10.17238/issn1999-2351.2021.2.50-57. EDN OZOVUT.
4. Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В., Лабунский Д.А. Актуальные вопросы психофармакологии. Саранск: Типография "Рузаевский печатник", 2021. 68 с. EDN BZIKBF.
5. Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В., Маркина Е.С. Новая коронавирусная инфекция Covid-19 и психическое здоровье человека. Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции, Саранск, 20 мая 2021 года. Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2021. С. 111–115. EDN UGVHKG.
6. Токарев А.Р., Токарева С.В., Абрамов М.А. Аппаратно-программный метод оценки нарушений функционального состояния организма у больных, перенесших COVID-19, и их коррекция серотонином адипинатом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf> (дата обращения: 05.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6
7. Хадарцев А.А., Малыгин А.В., Токарев А.Р., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Трусов С.В. Транскраниальная электростимуляция / Под ред. В.П. Лебедева. М.: Издательство «Индрик», 2021. 224 с.
8. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96. № 1. С. 37-42.
9. Шубин Д.Ю., Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В. Sars-Cov 2 как фактор развития и обострения шизофрении // Наукосфера. 2021. № 3-2. С. 20–24. EDN MMCCMH.
10. ASultana., Faruq M.O. Delirium in ICU patients: A syndrome ICU staff better not miss // Bangladesh Critical Care Journal. 2022. Т. 10, № 1. P. 7–9.
11. Aben J., Pouwels S., Oldenbeuving A. Comparison Between Deltascan Single Channel Electroencephalography (EEG), Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU) Score and Clinical Assessment in Diagnosing Delirium in Intubated Patients in the Intensive Care Unit // Cureus. 2022. Т. 14, № 6. P. 1–6
12. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review // J Clin Neurosci. 2020. №77. P. 8–12.
13. Baumgartner L. Effectiveness of melatonin for the prevention of intensive care unit delirium // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019. Т. 39, № 3. P. 280–287.
14. Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome. Movement Disorder Emergencies. Humana: Cham, 2022. P. 95–113.
15. Falk A. Depression as a predictor of postoperative delirium after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2021. Т. 32, № 3. С. 371–379.
16. Faustino T.N. Effectiveness of combined non-pharmacological interventions in the prevention of delirium in critically ill patients: A randomized clinical trial // Journal of Critical Care. 2022. Т. 68. P. 114–120.
17. Fondeur J. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review // Cureus. 2022. Т. 14, № 6. P. 1–10
18. Herling S.F., Greve I.E., Vasilevskis E.E., Egerod I., Bekker Mortensen C., Møller A.M., Svenningsen H., Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2018 № 23. P. 1–93.
19. Holleck J.L., Merchant N., Gunderson C.G. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Journal of General Internal Medicine. 2019. Т. 34, № 6. С. 1018–1024.
20. la Cour K. N. Distribution of delirium motor subtypes in the intensive care unit: a systematic scoping review // Critical Care. 2022. Т. 26, № 1. P. 1–11.
21. Joseph S.G. Melatonin supplementation for the prevention of hospital-associated delirium // Ment Health Clin. 2017. №7(4). P. 143–146.

22. Kempuraj D. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation // *The Neuroscientist*. 2020. T. 26, № 5-6. P. 402–414.
23. Kong S. Effect of hypertension and medication use regularity on postoperative delirium after maxillo-facial tumors radical surgery // *Oncotarget*. 2021. T. 12, № 18. P. 1811.
24. Li H.C. Predicting hospital mortality and length of stay: A prospective cohort study comparing the Intensive Care Delirium Screening Checklist versus Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit // *Australian Critical Care*. 2022. №1. P. 11–12.
25. Li Y.W. Delirium in older patients after combined epidural–general anesthesia or general anesthesia for major surgery: A randomized trial // *Anesthesiology*. 2021. T. 135, № 2. P. 218–232.
26. Li L. CB1R-stabilized NLRP3 inflammasome drives antipsychotics cardiotoxicity // *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. T. 7, № 1. P. 1–15.
27. Liu K. All ABCDEF bundle and supportive ICU practices for patient practices for patients with coronavirus disease 2019 infection: an international point prevalence study // *Critical care explorations*. 2021. T. 3, № 3. P. 46–60.
28. Mendes A., Herrmann F.R., Périvier S., Gold G., Graf C.E., Zekry D. Delirium in older patients with COVID-19: prevalence, risk factors and clinical relevance // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021. №76. P. e142–3-e146.
29. Oudewortel L. Delirium superimposed on dementia: Concept, characteristics and care, 2022.
30. Pranata R. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)—A systematic review and meta-analysis // *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021. T. 95. P. 104–388.
31. Siahaan Y.M.T., Puspitasari V., Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2022. T. 18, № 2. P. 194.
32. Smith R.J. Cytokine profiles in intensive care unit delirium // *Acute and Critical Care*. 2022. №1. P. 12–14.
33. Terrelonge M. KIBRA, MTNR1B, and FKBP5 genotypes are associated with decreased odds of incident delirium in elderly post-surgical patients // *Scientific reports*. 2022. T. 12, № 1. P. 1–6.
34. Ticinesi A., Cerundolo N., Parise A. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital // *Aging Clin Exp Res*. 2020. №32. P. 2159–2166.
35. Wang T. Risk Factors of Postoperative Delirium in Elderly Patients With Intertrochanteric Fracture: An Age-Stratified Retrospective Analysis of 2307 Patients // *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2022. T. 13. P. 102–132.
36. White B.R. Low Frequency Power in Cerebral Blood Flow is a Biomarker of Neurologic Injury in the Acute Period after Cardiac Arrest // *Resuscitation*. 2022. T. 178. P. 12–18
37. Widiger T.A., Hines A. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, alternative model of personality disorder // *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2022. T. 13, № 4. P. 347.
38. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. 2020. №87. P. 18–22.

References

1. Artem'ev AD, Podsevatkin VG, Kirjuhina SV. Soznanie i podsoznanie [Consciousness and subconsciousness. Student Scientific Forum]. *Studencheskij nauchnyj forum 2020: Materialy Mezhdunarodnoj studencheskoj nauchnoj konferencii, Moskva, 01 dekabnja 2019 goda. Pod red. N.E. Starchikovej, otv. sekretar' NI. Nefedova. Moscow: Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju "Evrazijskaja nauchno-promyshlennaja palata"; 2020. EDN CDHOLI. Russian.*
2. Vinogradov DB, Sinickij AI. Laboratornye prediktory tjazhesti alkogol'nogo delirija [Laboratory predictors of the severity of alcoholic delirium]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. C.C. Korsakova*. 2015;115(4-2): 9-13. Russian.
3. Kirjuhina SV, Podsevatkin VG, Markina ES, Batkova SV, Kolmykov VA, Labunskij DA, Baranov DV, Povelkina VF. Klinicheskij sluchaj ostrogo psihoticheskogo rastrojstva asociirovannogo s postkovidnym sindromom [Clinical case of acute psychotic disorder associated with postcovid syndrome]. *Vestnik vserossijskogo obshhestva specialistov po mediko-social'noj jekspertize*. 2021;2:50-7. DOI 10.17238/issn1999-2351.2021.2.50-57. EDN OZOVUT. Russian.
4. Podsevatkin VG, Kirjuhina SV, Labunskij DA. Aktual'nye voprosy psihofarmakologii [Topical issues of psychopharmacology]. Saransk: Tipografija "Ruzaevskij pechatnik"; 2021. EDN BZIKBF. Russian.
5. Podsevatkin VG, Kirjuhina SV, Markina ES. Novaja koronaviruskaja infekcija Covid-19 i psihicheskoe zdorov'e cheloveka [New coronavirus infection Covid-19 and human mental health]. *Infekcionno-vospalitel'nye zabolovanija kak mezhdisciplinarnaja problema: materialy V Mezhhregional'noj nauchno-prakticheskaj konferencii, Saransk, 20 maja 2021 goda. Saransk: Nacional'nyj issledovatel'skij Mordovskij gosudarstvennyj universitet im. N.P. Ogarjova; 2021. EDN UGVHKG. Russian.*

6. Tokarev AR, Tokareva SV, Abramov MA. Apparato-programmnyj metod ocenki na-rushenij funkcional'nogo sostojanija organizma u bol'nyh, perenessih COVID-19, i ih korekcija serotoninom adipinatom [Hardware-software method for assessing the functional state of the body in patients who have undergone COVID-19, and their correction with serotonin adipinate]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2022 [cited 2022 Apr 05];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6
7. Hadarcev AA, Malygin AV, Tokarev AR, Naumova JeM, Valentinov BG, Trusov SV. Transkraniial'naja jelektrostimuljacija [Transcranial electrical stimulation]. Pod red. VP. Lebedeva. Moscow: Izdatel'stvo «Indrik»; 2021. Russian.
8. Hadarcev AA, Fudin NA, Moskvin SV. Transkraniial'naja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotoninina u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrical stimulation and laserophoresis of serotonin in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2019;96(1):37-42. Russian.
9. Shubin DJu, Podsevatkin VG, Kirjuhina SV. Sars-Cov 2 kak faktor razvitija i obstrenija shizofrenii [Sars-Cov 2 as a factor in the development and exacerbation of schizophrenia]. Naukosfera. 2021. 2021;3-2:20-4. EDN MMCCMH. Russian.
10. ASultana., Faruq MO. Delirium in ICU patients: A syndrome ICU staff better not miss. Bangladesh Critical Care Journal. 2022;10(1):7-9.
11. Aben J, Pouwels S, Oldenbeuving A. Comparison Between Deltascan Single Channel Electroencephalography (EEG), Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU) Score and Clinical Assessment in Diagnosing Delirium in Intubated Patients in the Intensive Care Unit . Cureus. 2022;14(6):1-6
12. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci. 2020;77:8-12.
13. Baumgartner L. Effectiveness of melatonin for the prevention of intensive care unit delirium. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019;39(3):280-7.
14. Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Movement Disorder Emergencies. Humana: Cham; 2022.
15. Falk A. Depression as a predictor of postoperative delirium after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2021;32(3):371-9.
16. Faustino TN. Effectiveness of combined non-pharmacological interventions in the prevention of delirium in critically ill patients: A randomized clinical trial. Journal of Critical Care. 2022;68:114-20.
17. Fondeur J. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(6):1-10
18. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;23:1-93.
19. Holleck JL, Merchant N, Gunderson CG. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of General Internal Medicine. 2019;34(6):1018-24.
20. la Cour KN. Distribution of delirium motor subtypes in the intensive care unit: a systematic scoping review. Critical Care. 2022;26(1):1-11.
21. Joseph SG. Melatonin supplementation for the prevention of hospital-associated delirium. Ment Health Clin. 2017;7(4):143-6.
22. Kempuraj D. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. The Neuroscientist. 2020;26(5-6):402-14.
23. Kong S. Effect of hypertension and medication use regularity on postoperative delirium after maxillofacial tumors radical surgery. Oncotarget. 2021;12(18):1811.
24. Li HC. Predicting hospital mortality and length of stay: A prospective cohort study comparing the Intensive Care Delirium Screening Checklist versus Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. Australian Critical Care. 2022;1:11-2.
25. Li YW. Delirium in older patients after combined epidural-general anesthesia or general anesthesia for major surgery: A randomized trial. Anesthesiology. 2021;135(2):218-32.
26. Li L. CB1R-stabilized NLRP3 inflammasome drives antipsychotics cardiotoxicity. Signal transduction and targeted therapy. 2022;7(1):1-15.
27. Liu K. All ABCDEF bundle and supportive ICU practices for patient care for patients with coronavirus disease 2019 infection: an international point prevalence study. Critical care explorations. 2021;3(3):46-60.
28. Mendes A, Herrmann FR, Périvier S, Gold G, Graf CE, Zekry D. Delirium in older patients with COVID-19: prevalence, risk factors and clinical relevance. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021;76:e142-3-e146.
29. Oudewortel L. Delirium superimposed on dementia: Concept, characteristics and care; 2022.

30. Pranata R. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)—A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021;95:104-388.
31. Siahaan YMT, Puspitasari V, Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2022;18(2):194.
32. Smith RJ. Cytokine profiles in intensive care unit delirium. *Acute and Critical Care*. 2022;1:12-4.
33. Terrelonge M. KIBRA, MTNR1B, and FKBP5 genotypes are associated with decreased odds of incident delirium in elderly post-surgical patients. *Scientific reports*. 2022;12(1):1-6.
34. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:2159-66.
35. Wang T. Risk Factors of Postoperative Delirium in Elderly Patients With Intertrochanteric Fracture: An Age-Stratified Retrospective Analysis of 2307 Patients. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2022;13:102-32.
36. White BR. Low Frequency Power in Cerebral Blood Flow is a Biomarker of Neurologic Injury in the Acute Period after Cardiac Arrest. *Resuscitation*. 2022;178:12-8
37. Widiger TA, Hines A. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, alternative model of personality disorder. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2022;13(4):347.
38. Wu Y, Xu X, Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22.

Библиографическая ссылка:

Кирюхина С.В., Осипова Н.В., Колмыков В.А., Лабунский Д.А., Атнайкин Д.В. Особенности патогенетических механизмов, клинической картины, лечения и профилактики делириозных расстройств, ассоциированных с Covid-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №5. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-4.pdf> (дата обращения: 26.09.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-4. EDN NDGONW *

Bibliographic reference:

Kiryukhina SV, Osipova NV, Kolmykov VA, Labunsky DA, Atmaikin DV. Osobennosti patogeneticheskikh mehanizmov, klinicheskoy kartiny, lecheniya i profilaktiki delirioznykh rasstrojstv, associirovannyh s Covid-19 [Features of pathogenetic mechanisms, clinical picture, treatment and prevention of delirious disorders associated with Covid-19]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Sep 26];5 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-4. EDN NDGONW
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/e2022-5.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY