

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОФЛАВИНА НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© А.М. Агеенко¹, Д.С. Никифоров¹, Т.А. Никифорова²

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация (1)
Городская клиническая больница №1, Новосибирск, Российская Федерация (2)

Обоснование. Послеоперационный делирий является частой проблемой пациентов пожилого возраста при эндопротезировании крупных суставов. Поиск средств профилактики и лечения данного осложнения является актуальной задачей. По данным ряда исследований Цитофлавин имеет антигипоксические свойства, это способно повлиять на частоту развития делирия.

Цель. Изучить влияние периоперационного применения Цитофлавина на частоту развития острого делирия после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов старше 65 лет.

Материалы и методы. В исследование включен 101 пациент с коксартрозом и гонартрозом. Всем им было выполнено первичное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. Пациенты рандомизированы на исследуемую и контрольную группы. В исследуемой группе до операции и через 8 часов проводили инфузию Цитофлавина. В контрольной группе инфузию не проводили. В остальном протокол периоперативного ведения был идентичен. Исследовалась частота и тяжесть развившегося послеоперационного делирия в обеих группах.

Результаты. В исследуемой группе отмечено 5 случаев делирия (10%), в контрольной – 6 (12%). Во всех случаях делирия проводили седативную терапию дексмететомидином. Регресс симптоматики в обеих группах был достигнут утром следующих суток. Частота развития и сроки седации в группах не имеют статистической и клинической значимости ($p=0,75$).

Выводы. Не удалось выявить разницу в частоте и тяжести возникновения делирия в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Таким образом Цитофлавин не оказывает влияние на послеоперационный делирий при эндопротезировании суставов нижних конечностей и следует искать иные пути профилактики.

Ключевые слова: *послеоперационный делирий; эндопротезирование тазобедренного сустава; эндопротезирование коленного сустава; эпидуральная анестезия; Цитофлавин.*

EFFECT OF CYTOFLAVIN ON FREQUENCY OF POSTOPERATIVE DELIRIUM AFTER LARGE JOINT REPLACEMENT IN ELDERLY PATIENTS

A.M. Ageenko¹, D.S. Nikiforov¹, T.A. Nikiforova²

Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Novosibirsk, Russian Federation (1)
City Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russian Federation (2)



Background. Postoperative delirium is a common problem in elderly patients undergoing replacement of large joints. The search for means of prevention and treatment of this complication is an urgent task. According to a number of studies, Cytoflavin has antihypoxic properties which can effect the incidence of delirium.

Aim. To evaluate the effect of perioperative use of Cytoflavin on the incidence of acute delirium after the hip and knee replacement in patients over 65 years of age.

Materials and Methods. The study included 101 patients with coxarthrosis and gonarthrosis. All of them underwent primary knee or hip replacement. Patients were randomized to the study and control groups. In the study group, Cytoflavin was infused prior to surgery and 8 hours after surgery. In the control group, no infusion was performed. As for the rest, the protocol of perioperative management was identical for both groups. The frequency and severity of postoperative delirium in both groups were studied.

Results. In the study group, 5 cases of delirium were observed (10%), and in the control – 6 cases (12%). In all cases, delirium was sedated with dexmedetomidine. Regression of symptoms in both groups was achieved in the morning of the following day. The frequency of development and timing of sedation in groups do not have statistical and clinical significance ($p=0.75$).

Conclusion. It was not possible to identify the difference in the frequency and severity of delirium between the study and the control groups. Thus, Cytoflavin does not affect postoperative delirium after lower limb joint replacement, and other ways of prevention should be found.

Keywords: *postoperative delirium; hip arthroplasty; knee arthroplasty; epidural anesthesia; Cytoflavin.*

С ростом популяции людей старческого возраста наблюдается увеличение удельного веса ортопедических операций [1,2]. Послеоперационный делирий является частой проблемой у пациентов данного профиля [3,4], что обуславливает худший функциональный исход (поздняя экстубация, увеличение сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность госпитализации, повышение летальности) [5]. Основной тенденцией современной медицины является оптимизация всех сторон деятельности, соответствующего подхода требует и анестезиологическое обеспечение крупных ортопедических вмешательств.

В этой связи поиск лекарственных препаратов, способных уменьшить частоту делирия, является актуальной задачей. Особенности хирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения эндопротезирования нижних конечностей связана с риском возникновения эпизодов нарушения оксигенации. Ряд отечественных исследований указывает на эффективность применения Цитофлавина в качестве средства, повышающего устойчивость

нервной системы к гипоксии [6-8]. Принимая во внимание, что именно церебральная гипоксия является пусковым моментом развития делирия, представляется актуальным изучить влияние Цитофлавина на частоту и тяжесть развития делирия после крупных ортопедических вмешательств.

Цель исследования – изучить влияние периоперационного применения Цитофлавина на частоту развития острого делирия после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов старше 65 лет.

Материалы и методы

Протокол исследования был обсужден и одобрен этическим комитетом Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. С апреля по июль 2019 г. было проведено одноцентровое открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование.

Согласно проведенному ранее анализу [9] частота встречаемости послеоперационного делирия в группе пациентов старше 65 лет составила 14,4%. Клинически значимым снижением частоты делирия

в исследуемой группе нами было принято значение 10%. Расчет необходимой выборки для достижения критического уровня значимости $p=0,05$ и мощности критерия $> 85\%$, показал количество случаев $N=94$.

Критериями включения в исследование стали – согласие пациента, идиопатический коксартроз или гонартроз 3 ст., возраст 65 лет и старше, плановое первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, комбинированная спино-эпидуральная анестезия, физический статус пациента I-III класса по классификации ASA. Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании, возраст менее 65 лет, ревизионное эндопротезирование сустава, наличие противопоказаний к нейроаксиальной анестезии, лекарственная непереносимость используемых лекарственных средств, физический статус IV и выше по классификации ASA.

Согласно критериям включения и исключения отобран 101 пациент, произведена рандомизация на 2 группы с использованием метода конвертов. В исследуемую группу включен 51 пациент, за 30 минут до операции в этой группе проводили инфузию 10 мл препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). Согласно инструкции применения, препарат разводили на 100 мл 0,9% раствора NaCl, проводили инфузию со скоростью не более 180 мл/час. Повторная инфузия аналогичной дозы была проведена через 8 часов. Одна пациентка из исследуемой группы была исключена вследствие появившейся аллергической реакции на исследуемый препарат. В контрольной группе инфузия Цитофлавина не проводилась.

За исключением применения Цитофлавина протокол анестезии был идентичен в обеих группах. Премедикацию не назначали. Комбинированная спино-эпидуральная анестезия проводилась с использованием набора Esrocain, VBraun. После выполнения пункции эпидурального пространства на уровне LIII-IV вводили субдурально 15-17,5 мг 0,5% бупивакаина (Маркаин Спинал Хеви, Aspen) по методу «игла через иглу». Для послеоперацион-

ного эпидурального обезболивания катетеризировали эпидуральное пространство. Для обеспечения психоэмоционального комфорта интраоперационно проводилась седация дексметомедином (Дексдор, Otion) до достижения уровня седации –3 по шкале RASS. Для профилактики эпизодов гипоксемии всем пациентам проводилась подача увлажненного кислорода через лицевую маску. Поддержание нормоволемии проводили инфузией полиионного сбалансированного раствора (Стерофундин, VBraun).

Мониторинг витальных функций проводился при помощи аппарата Drager Infinity Delta, регистрировали насыщение крови кислородом (SpO_2), систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление неинвазивным способом, частоту сердечных сокращений (ЧСС), мониторинг электрокардиограммы во втором отведении.

Послеоперационное наблюдение всех пациентов проходило в отделении интенсивной терапии. После окончания действия спинномозговой блокады проводили тестирование правильности положения эпидурального катетера введением 60 мг 2% лидокаина. При отсутствии спинномозгового блока и гемодинамической нестабильности после экспозиции 15 минут начинали введение 0,2% раствора ропивакаина (Наропин, Aspen) шприцевым дозатором. Подбор скорости введения производили, ориентируясь на болевой синдром, избегая моторной блокады. Каждые 2 часа регистрировали эффективность анальгезии по визуальной рейтинговой шкале (ВРШ), степень возбуждения-седации по шкале Ричмонда. Дополнительно отмечали случаи тошноты и рвоты после операции, количество случаев снижения систолического артериального давления менее 65 мм рт.ст.

Инфузию местного анестетика продолжали до перевода пациента в хирургическое отделение. Перед переводом удаляли эпидуральный катетер. Активность в пределах кровати разрешалась с первых часов послеоперационного периода. На следующий день проводили вертикализацию и мобилизацию пациентов.

Полученные данные были проанализированы при помощи программы IBM SPSS Statistics 22. Были вычислены средние значения, доверительный интервал для 95%, стандартное отклонение, отношение шансов, критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты и их обсуждение

В одном случае на введение первой дозы Цитофлавина развилась кожная реакция по типу крапивницы, пациентка была исключена из исследования, поскольку введение второй дозы согласно протокола в этих условиях было небезо-

пасным. У остальных исследуемых в течение периода госпитализации не было зафиксировано осложнений, связанных с препаратами или методом анестезии.

В таблице 1 представлены демографические характеристики и показатели физического статуса исследованных пациентов.

В соответствии с заданными критериями отбора группы пациентов оказались сопоставимы по возрасту и физическому статусу ($p=0,95$).

Виды выполненных хирургических вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Цитофлавин (n=50)	Контроль (n=50)
Возраст, годы (min-max)	70,7±4,5 (65-82)	70,8±4,8 (65-81)
Пол, М/Ж (%)	17/33 (34%/66%)	11/39 (22%/78%)
ASA II	14	12
ASA III	36	38

Таблица 2

Характеристика выполненных вмешательств

Показатель	Цитофлавин (n=50)	Контроль (n=50)
Эндопротезирование коленного сустава	14	15
Бесцементное эндопротезирование тазобедренного сустава	22	19
Цементное эндопротезирование тазобедренного сустава	14	16
Случаев использования цемента всего	28	31

Приведенные данные показывают, что костный цемент был использован в большей части случаев в исследуемых группах: 56 и 62% соответственно.

После поступления пациента в отделение реанимации помимо мониторинга витальных функций проводилась оценка болевого синдрома по ВРШ с баллами от 1 до 10, степени моторной блокады и степени седации по RASS раз в 2 часа. Степень болевого синдрома 4 и выше являлась показанием для лечебных мероприятий. Для обезболивания последовательно использовали: увеличение скорости введения местного анестетика, болус до 4 мл местного анестетика в эпидуральный катетер, внутривенное введение кетопрофена или наркотических анальгетиков.

Регулярный скрининг по шкале возбуждения седации Ричмонда служил обоснованием для начала седативной терапии по достижении уровня возбуждения 1 и выше. Седация проводилась инфузией дексметомидина до степени седации – 2-3 по RASS. Количество случаев необходимости седации представлено в таблице 3.

Уровень необходимой седации поддерживали до утра следующих суток, после чего инфузия дексметомидина прекращалась для оценки психического статуса. При стабильном эмоциональном состоянии дальнейшая терапия не требовалась, и больного переводили в хирургическое отделение.

Сроки возникновения делирия, степень максимального возбуждения и длительность терапии представлена в таблице 4.

Таблица 3

Случаи послеоперационного делирия в исследуемых группах

Показатель	Цитофлавин (n=50)	Контроль (n=50)
Количество случаев (%)	5 (10%)	6 (12%)
Возраст, годы (min-max)	75,8±3,3 (72-81)	72,2±1,4 (69-80)
Пол, М/Ж	2/3	2/4
ЭТС/ЭКС	5/0	4/2
Цемент да/нет	1/4	4/2

Таблица 4

Клиническая картина случаев делирия

	Возраст, пол	Начало развития, час	Степень возбуждения, RASS	Длительность седации, час	Вазопрессоры
Группа Цитофлавина					
1	75, М	6	1	12	-
2	75, Ж	8	1	10	-
3	72, Ж	4	1	10	+
4	81, М	4	2	14	-
5	76, М	5	3	15	+
Контрольная группа					
1	80, Ж	3	1	15	-
2	69, Ж	2	2	11	-
3	70, Ж	7	2	12	+
4	71, Ж	15	4	5	-
5	74, М	4	1	12	-
6	69, М	6	2	11	-

В ряде случаев на фоне седации наблюдались гемодинамические нарушения, требующие коррекции (поддержание САД >65 мм рт.ст., ЧСС не ниже 45 в мин).

Когнитивная дисфункция и послеоперационный делирий являются серьезной проблемой периоперационного периода в различных областях хирургии. Усилия многих исследователей направлены на снижение частоты данных осложнений. С момента внедрения в клиническую практику Цитофлавин позиционировался как антигипоксикант, улучшающий послеоперационную реабилитацию.

Исследования применения этого препарата в условиях общей анестезии показали положительное влияние на гемодинамический профиль. Меньшая амплитуда отклонений значений артериального давления, стабильность оксигенации (ПО SpO₂) и отсутствие эпизодов тахикардии подтверждали антигипоксический и кардиопротективный эффекты Цитофлавина [6]. В группе

больных, получавших Цитофлавин, пробуждение наступало значительно раньше [6-8], а экстубация трахеи произведена быстрее в 1,6 раза [6], сокращалось время активизации и перевода пациентов из операционной в палату общего профиля [8]. В интраоперационном периоде использование Цитофлавина уменьшало частоту критических инцидентов, и также сокращало их количество в период посленаркозного наблюдения, повышая безопасность тотальной внутривенной анестезии у хирургических пациентов [6].

При этом общая анестезия является дополнительным фактором риска развития послеоперационного делирия, повышая риск его развития в 1,53 раза по сравнению с регионарной [9]. К счастью, в случае эндопротезирования этот фактор является модифицируемым, и большинство данных хирургических вмешательств выполняются в условиях нейроаксиальной блокады.

Исследование А.А. Хижняка, посвященное изучению значимости Цитофлавина

в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции пациентов старшего возраста, показало отсутствие в 1-е сутки после операции статистически значимых различий по результатам батареи тестов на лобную дисфункцию и пробы Шульте в группах с применением Цитофлавина и без него. Однако показатели краткой шкалы психического состояния (MMSE) в группе пациентов, получавших Цитофлавин, статистически значимо превышали в 1-е сутки показатели группы контроля. В позднем послеоперационном периоде (5-е, 12-е и 30-е сутки) все результаты нейропсихологических тестов в группе Цитофлавина превосходили контрольную [7].

Несмотря на эти статьи, указывающие на положительное влияние Цитофлавина на мнестические функции и сроки пробуждения, научные работы, посвященные эффективности Цитофлавина в профилактике именно послеоперационного делирия, отсутствуют. В.А. Корячкин в своем обзоре указал, что факторы риска развития делирия включают в себя исходные когнитивные нарушения и деменцию [10], а также нарушение оксигенации в периоперационном периоде. В этой связи антигипоксическое и нейрометаболическое действие Цитофлавина способно повлиять на частоту развития делирия.

Учитывая ограниченность применения Цитофлавина рамками только нашей страны, невозможно найти международные клинические исследования высокого уровня по эффективности его применения. Поэтому многие специалисты используют этот препарат, ориентируясь только на инструкцию производителя и собственное мнение, что представляется нам неправильным в эпоху доказательной медицины. С другой стороны, отвергать препарат, разрешенный Минздравом РФ к использованию, без доказательной базы тоже противоречит научному принципу. Наше исследование решает конкретную задачу: оценку влияния Цитофлавина на частоту и тяжесть послеоперационного делирия у пациентов, перенесших эндопротезирование.

Что же мы получили в итоге? Минимальный возраст пациентов с делирием был 69 лет, средний составил $75,8 \pm 3,3$ и $72,2 \pm 1,4$. Исследование факторов риска развития делирия [9] показало, что ожидаемая встречаемость послеоперационного делирия в данной возрастной группе 14,4%. Частота развития делирия в исследуемой группе была на 2% ниже, чем в контрольной (10% против 12%), при отсутствии статистической значимости различий ($p=0,75$). С точки зрения клинической значимости разница в 2% является также несущественной, в нашем исследовании мы приняли за эффективный показатель снижение на 10%.

Анализируя сроки возникновения когнитивных нарушений видно, что практически все ситуации манифестировали в дневное и ранее вечернее время. Лишь только в одном случае контрольной группы делирий развился в ночное время. Время возникновения делирия в исследуемой группе 4-8 часов, в контрольной – 2-15 часов после операции.

Начальная степень возбуждения по шкале RASS составляла от 1 до 3 в большинстве случаев, лишь в уже упомянутом случае ночного делирия зарегистрирована степень 4. Назначение дексметомидина быстро снимало психомоторное возбуждение, и на утро следующих суток у всех пациентов делирий был успешно купирован. Сроки терапии в исследуемой группе были $12,2 \pm 2,2$, в контрольной $11 \pm 3,2$ часа.

Известно, что использование подходов ускоренной реабилитации (ERAS) позволяет уменьшить частоту когнитивных расстройств после крупных ортопедических вмешательств [11]. К сожалению, полученные данные свидетельствуют, что в ряде случаев когнитивные нарушения наступают раньше полного регресса моторной блокады, что делает невозможным выполнение данного протокола у этих пациентов. Этот факт следует принимать во внимание, планируя метод анестезии и возможность включения пациентов пожилого возраста в программу ускоренной реабилитации после эндопротезирования суставов.

Заключение

Несмотря на прогресс в хирургическом лечении пожилых пациентов, проблема послеоперационного делирия после эндопротезирования остается нерешенной. Потенциально возможное благоприятное влияние терапии Цитофлавином на течение послеоперационного периода не нашло подтверждения в нашем исследовании. Нам не удалось выявить разницу в частоте и тяжести возникновения послеоперационного делирия в исследуемой группе по сравнению с контрольной.

Таким образом, следует сосредоточить внимание на устранении модифицируемых факторов риска и немедикаментозной профилактике делирия у пациентов пожилого и старческого возраста, а

также своевременном старте седативной и антипсихотической терапии.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Концепция исследования, статистическая обработка, написание разделов «Введение», «Обсуждение» – Агеенко А.М.

Набор материала, написание разделов «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение» – Никифоров Д.С.

Набор материала, написание раздела «Обсуждение» – Никифорова Т.А.

Литература

- Rade M.C., Yadeau J.T., Ford C., et al. Postoperative delirium in elderly patients after elective hip or knee arthroplasty performed under regional anesthesia. *HSS Journal*. 2011. Vol. 7, №2. P. 151-156. doi:10.1007/s11420-011-9195-2
- Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., и др. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена // *Травматология и ортопедия России*. 2017. Т. 23, №2. С. 81-101. doi:10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101
- Политов М.Е., Овечкин А.М. Делирий в ортопедии – факторы риска, профилактика, интенсивная терапия // *Анестезиология и реаниматология*. 2016. Т. 61, №6. С. 469-473. doi:10.18821/0201-7563-2016-6-469-473
- Киреев С.С., Бадаквa Т.Л., Чуканова О.А. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. №2. С. 44-60. Доступно по: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-7.pdf>. Ссылка активна на 22 октября 2019.
- Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., и др. Послеоперационная мозговая дисфункция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, №4. С. 34-39. doi:10.17116/jnevro20171174134-39
- Овезов А.М., Брагина С.В., Прокошев П.В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010. Т. 169, №2. С. 64-68.
- Хижняк А.А., Соколов А.С., Дубовская С.С., и др. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции // *Медицина неотложных состояний*. 2016. №4. С. 84-88. doi:10.22141/2224-0586.4.75.2016.75822
- Новиков А.Ю., Ковалев В.А., Виничук Н.В., и др. Профилактика и коррекция когнитивных нарушений после общей анестезии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, №6. С. 28-31. doi:10.17116/jnevro20171176128-31
- Стегалов С.В., Агеенко А.М., Лебедева М.Н., и др. Факторы риска возникновения острого послеоперационного делирия при эндопротезировании крупных суставов // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. №3. С. 132. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28877>. Ссылка активна на 22 октября 2019.
- Корячкин В.А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. 2013. №2. С. 128-135.
- Агеенко А.М., Садовой М.А., Шелякина О.В., и др. Технология ускоренной реабилитации после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. 2017. Т. 23, №4. С. 146-155. doi:10.21823/2311-2905-2017-23-4-146-155

References

1. Rade MC, Yadeau JT, Ford C, et al. Postoperative delirium in elderly patients after elective hip or knee arthroplasty performed under regional anesthesia. *HSS Journal*. 2011;7(2):151-6. doi:10.1007/s11420-011-9195-2
2. Shubnyakov II, Tikhilov RM, Nikolaev NS, et al. Epidemiology of primary hip arthroplasty: report from register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(2):81-101. (In Russ.) doi:10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101
3. Politov ME, Ovechkin AM. Delirium in orthopedic surgery: risk factors, prophylaxis and intensive care. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(6):469-73. (In Russ). doi:10.18821/0201-7563-2016-6-469-473
4. Kireev SS, Badakva TL, Chukanova OA. Delirium in the postoperative period (literature review). *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019;(2):44-60. (In Russ). Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-7.pdf>. Accessed: 2019 October 22. (In Russ).
5. Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, et al. Postoperative cerebral dysfunction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):34-9. (In Russ). doi:10.17116/jnevro20171174134-39
6. Ovezov AM, Bragina SV, Prokoshev PV. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2010;169(2):64-7. (In Russ).
7. Khyzhnyak AA, Sokolov AS, Dubovska SS, et al. Roles of the combined metabolic therapy in the restoration of postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients after emergency abdominal operations. *Emergency Medicine*. 2016;(4):84-8. (In Russ). doi:10.22141/2224-0586.4.75.2016.75822
8. Novikov AYu, Kovalev VA, Vinichuk NV, et al. Prevention and correction of cognitive dysfunction after general anesthesia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(6):28-31. (In Russ). doi:10.17116/jnevro20171176128-31
9. Stegalov SV, Ageenko AM, Lebedeva MN, et al. Risk factors for acute postoperative delirium in arthroplasty of large joints. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):132. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28877>. Accessed: 2019 October 22.
10. Koryachkin VA. Postoperative delirium: risk factors and prevention in orthopaedics and traumatology (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;(2):128-35. (In Russ).
11. Ageenko AM, Sadovov MA, Shelyakina OV, et al. Fast-track hip and knee arthroplasty (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(4):146-55. (In Russ). doi:10.21823/2311-2905-2017-23-4-146-155

Информация об авторах [Authors Info]

***Агеенко Александр Михайлович** – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация. E-mail: ageenkoam@gmail.com
SPIN: 9888-0447, ORCID ID: 0000-0001-5033-3012.

Aleksandr M. Ageenko – MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Novosibirsk, Russian Federation. E-mail: ageenkoam@gmail.com
SPIN: 9888-0447, ORCID ID: 0000-0001-5033-3012.

Никифоров Дмитрий Сергеевич – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация.
SPIN: 7901-2577, ORCID ID: 0000-0001-5037-4762.

Dmitry S. Nikiforov – MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Novosibirsk, Russian Federation.
SPIN: 7901-2577, ORCID ID: 0000-0001-5037-4762.

Никифорова Татьяна Александровна – Городская клиническая больница №1, Новосибирск, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0002-9275-172X.

Tatiana A. Nikiforova – City Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0002-9275-172X.

Цитировать: Агеенко А.М., Никифоров Д.С., Никифорова Т.А. Влияние использования цитофлавина на частоту развития послеоперационного делирия при эндопротезировании крупных суставов у пациентов старших возрастных групп // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №3. С. 370-377. doi:10.23888/HMJ202083370-377

To cite this article: Ageenko AM, Nikiforov DS, Nikiforova TA. Effect of cytoflavin on frequency of postoperative delirium after large joint replacement in elderly patients. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):370-7. doi:10.23888/HMJ202083370-377

Поступила / Received: 22.10.2019
Принята в печать / Accepted: 02.09.2020