

## АНОТАЦІЯ

*Радюшин Д.О. Профілактика когнітивних розладів при операціях зі штучним кровообігом.* – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2021.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню ранніх післяопераційних ускладнень, що виникають при виконанні аортокоронарного шунтування (АКШ) в умовах штучного кровообігу (ШК).

У дослідження ввійшли 110 кардіохірургічних пацієнтів, які проходили лікування в КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» та ДУ «Інститут серця МОЗ України» з 2017 р. по 2019 р. Всім пацієнтам проводилася операція аортокоронарного шунтування в умовах ШК. Критеріями включення в дослідження були:

- вік 40-65 років ( $52,6 \pm 1,2$ );
- загальний задовільний стан – за шкалою EuroSCORE II менш 5 балів;
- фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $> 40\%$ ;
- функціональний клас ІХС 3 - 4,
- кількість анастомозів 3 – 5 ( $3,7 \pm 0,1$ ).

З метою адекватної оцінки ступеня післяопераційної когнітивної дисфункції й виключення впливу важкого доопераційного стану пацієнтів, який міг би негативно вплинути на оцінку ефективності дії різних досліджуваних методик, були сформульовані наступні критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- операції на відкритому серці або АКШ з ШК в анамнезі;
- хірургічні втручання із загальною анестезією протягом попередніх 2-х років;

- гостра серцева недостатність (ГСН) II-III ступеня;
- цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації;
- важкі супутні соматичні захворювання;
- стенози в області біфуркації загальної сонної або внутрішньої сонної артерії більше 40% або операції на каротидній артерії;
- неврологічні захворювання в анамнезі, включаючи інсульт, декомпенсовану цереброваскулярну хворобу (дисциркуляторну енцефалопатію III ступеня) і деменцію;
- прийом психотропних препаратів або психічні захворювання, включаючи наркоманію і алкоголізм;
- виражений дефіцит зору або слуху.

Всі пацієнти були рандомізовано розділені на три дослідні групи: контрольну і дві основні. У пацієнтів контрольної групи (n=34) не використовувалися додаткові методики і терапевтичні стратегії для мінімізації ефектів мікроемболізації, крім рутинних методів прийнятих при анестезіологічному забезпеченні подібних операцій. Пацієнтам I дослідної групи (n=38) на етапі зігрівання і виходу із ШК застосовувалася методика, яка передбачала введення впродовж 15 - 20 хв. вазодилітатору (нітрогліцерину) в дозі 5 мкг/кг/хв. на тлі підвищеної продуктивності апарату штучного кровообігу – об'ємна швидкість перфузії (ОШП) = 120% - 130% та САТ 40 - 60 мм. рт. ст. Пацієнтам II дослідної групи (n=38) також на етапі зігрівання і виходу із ШК, впродовж 15 - 20 хв., застосовувалася методика, яка передбачала введення вазопресору (норадреналіну) в дозі 0,04-0,10 мкг/кг/хв до досягнення цільового САТ 100-110 мм. рт. ст. на тлі нормальної продуктивності апарату штучного кровообігу із об'ємною швидкістю перфузії (ОШП) = 100%.

У всіх хворих під час втручання спостерігалися епізоди групових мікроемболічних сигналів (МЕС=5 (3; 6) при екстремумах від 2 до 12 сигналів протягом 1-5 сек. (МЕС=3 (2; 4) с). Утворення мікроемболів відбувалося під час маніпуляцій на аорті: канюляції, накладання та зняття

затискачів, а у 12 (8,0%) хворих протягом всього періоду ШК фіксувалася значна кількість мікроемболічних сигналів.

По закінченню основного етапу операції, відновленню серцевої діяльності і досягненню нормотермії, спостерігалася стабілізація лінійної швидкості кровотоку у середньо-мозковій артерії (СМА) і прогресивне її збільшення до  $68,1 \pm 2,2$  см/сек., що перевищувало попередні значення в середньому на  $29,8 \pm 2,1\%$ , а вихідні показники - на  $14,1 \pm 2,5\%$ . Незалежно від способу профілактики утворення мікроемболів, мікроемболічні сигнали в проекції середньої мозкової артерії реєструвалися у всіх обстежених пацієнтів, в середньому  $742,9 \pm 5,6$  МЕС/операцію або  $5,2 \pm 0,7$  МЕС/хв. (для етапу штучного кровообігу).

У контрольній групі в середньому реєструвалось  $753,4 \pm 8,0$  МЕС за операцію, у хворих I групи –  $735,6 \pm 10,6$  МЕС, а у хворих II групи  $741,1 \pm 10,0$  МЕС. Описані відмінності не були статистично значущими ( $W=0,96$ ,  $p=0,22$ ).

Нейропсихологічне тестування пацієнтів всіх груп проводилося перед операцією (перший день надходження) та у післяопераційному періоді на п'яту - сьому добу після операції. На момент проведення тестування вплив седуючих та наркотичних препаратів виключався. Тестування включало батарею тестів:

- міні-опитувальник когнітивного статусу (MMSE);
- монреальська когнітивна шкала (MoCA);
- таблиці Шульте (Шульте);
- тест Лурія (Лурія);
- тест шифрування (шифрування);
- GroovedPegboard test (GPB) – тест спритності рук і бімануальної координації;
- TrailMakingTest (TMT) – тест «прокладання шляху».

При співставленні вихідних (передопераційних) параметрів за нейропсихологічними тестами була встановлена відсутність суттєвих відмінностей у сформованих клінічних групах. Та відповідно до результатів

цього психофізіологічного дослідження, під час госпіталізації пацієнтів до стаціонару, більшість з них мали ознаки помірного когнітивного дефіциту за даними шкал МОСА та MMSE. При цьому за даними цих же шкал виконання оперативного втручання призводило до його поглиблення.

Кількість МЕС у всіх клінічних групах є співставною, що може пояснюватися подібністю умов їх утворення. Найбільш суттєві кореляційні зв'язки спостерігались між кількістю МЕС та показниками зниження когнітивного потенціалу порівняно з доопераційним періодом (для  $\Delta$  МоСА –  $r_s=0,74-0,85$ ,  $\Delta$ ТМТ  $0,82-0,91$ ,  $\Delta$ GBP  $0,85-0,92$ ,  $\Delta$  тесту з кодуванням  $0,86-0,88$ ,  $\Delta$  тесту Шульте  $0,77-0,87$ ,  $\Delta$  тесту Лурії  $0,92-0,94$ ).

У I групі (застосування вазодилататора нітрогліцерину)  $\Delta$ МоСА склала  $-2.79\pm 0,26$  балів,  $\Delta$ ТМТ  $6.8\pm 0.6$  балів,  $\Delta$ MMSE  $-2.1\pm 0.2$  балів,  $\Delta$ GPB  $22.2\pm 2.1$  балів,  $\Delta$ Шифр  $-3.3\pm 0.2$  балів,  $\Delta$ Шульте  $14.4 \pm 0.7$ ,  $\Delta$ Лурія  $-10.2\pm 0.7$ , що на 15-20% менше ніж у контрольній групі ( $p<0,05$ ). Таким чином, застосування вазодилататора нітрогліцерину справляло протективну дію щодо ризику виникнення когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді.

У II групі (застосування вазопресора норадреналіну) найбільш значущі зв'язки спостерігалися між кількістю МЕС та показниками МОСА ( $r=-0,50$ ), MMSE ( $r=-0,56$ ), GPB ( $r=0,62$ ), тестів Шульте ( $r=0,44$ ) та Лурія ( $r=-0,46$ ), але динаміка змін була гіршою ( $p<0,05$ ):  $\Delta$ МоСА склала  $-3.6\pm 0,3$  балів,  $\Delta$ ТМТ  $10.5\pm 0.6$  балів,  $\Delta$ MMSE  $-2.2\pm 0.3$  балів,  $\Delta$ GPB  $30.0\pm 2.4$  балів,  $\Delta$ Шифрування  $-4.5\pm 0.3$  балів,  $\Delta$ Шульте  $15.9 \pm 0.9$ ,  $\Delta$ Лурія  $-10.3\pm 0.8$ .

Виявлено, що найбільший ризик когнітивної дисфункції в ранньому післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК виникає при кількості МЕС більш 750. Однак при значній кількості МЕС ( $\geq 750$ ) ризик виникнення ПОКД є вдвічі більшим (ВШ=1,9 (ДІ95% 1,5-3,1) при застосуванні норадреналіну аніж при застосуванні нітрогліцерину. Тобто протективний ефект нітрогліцерину був вдвічі вищий ніж норадреналіну.

Таким чином, вираженість патологічних змін у вигляді зниження мнестичних функцій та інших проявів післяопераційних когнітивних

порушень (ПОКП) цілком залежало від кількості повітряних мікроемболів, що утворювались під час ШК.

При порівнянні ефективності різних підходів до зменшення негативного впливу мікроемболізації нами встановлено, що застосування у якості периферичного нітрогліцерину дозволяло знизити частоту ПОКД на  $\approx$  15%, та незначно при застосуванні норадреналіну.

Проведення досліджень з виявлення післяопераційних когнітивних дисфункцій (ПОКД), що виникають при АКШ з ШК, дозволило розробити методику їх профілактики, запропонувати нові підходи щодо проведення анестезіологічного забезпечення, та знизити частоту післяопераційних когнітивних порушень у даної категорії.

*Ключові слова:* аортокоронарне шунтування, штучний кровообіг, анестезія, мікроемболізація церебрального кровотоку, післяопераційні когнітивні дисфункції, інтраопераційна профілактика наслідків повітряної емболії.

## ANNOTATION

*Radyushin D.O. Prevention of cognitive disorders in operations with artificial circulation.*—Qualification work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty «Anaesthesiology and Intensive Therapy»). – Shupyk National Healthcare University Of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation research is devoted to the study of early postoperative complications arising during coronary artery bypass grafting (CABG) in the conditions of artificial blood circulation (ABC).

The study included 110 cardiac surgery patients who were treated at CI "Odessa Regional Clinical Hospital" and SI "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" from 2017 to 2019. All patients underwent coronary artery bypass graft surgery in SC. Criteria for inclusion in the study were:

- age 40-65 years ( $52.6 \pm 1.2$ );
- overall satisfactory condition - on the EuroSCORE II scale less than 5 points;
- left ventricular ejection fraction (LV EF) > 40%;
- functional class of coronary heart disease (CHD) 3 - 4;
- number of anastomoses 3 – 5 ( $3,7 \pm 0,1$ ).

In order to adequately assess the degree of postoperative cognitive dysfunction and to exclude the impact of severe preoperative condition of patients, which could negatively affect the assessment of the effectiveness of the following forms of action of various actions.

- open heart surgery or history of CABG;
- surgical interventions with general anesthesia during the previous 2 years;
- acute heart failure II-III degree;
- diabetes mellitus in the stage of decompensation;

- severe concomitant somatic diseases;
- stenosis in the bifurcation of the common carotid or internal carotid artery more than 40% or surgery on the carotid artery;
- history of neurological diseases, including stroke, decompensated cerebrovascular disease (grade III dyscirculatory encephalopathy) and dementia;
- taking psychotropic drugs or mental illness, including drug and alcohol abuse;
- severe visual or hearing loss.

All patients were randomly divided into three conditional groups: control and two main. Patients in the control group (n = 34) did not use additional techniques and therapeutic strategies to minimize the effects of microembolization in addition to routine methods adopted in the anesthesia of such operations. Patients of I experimental group (n = 38), at the stage of warming and exit from the ABC used a technique that provided for the introduction, for 15 - 20 minutes, a vasodilator (nitroglycerin) at a dose of 5  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ . against the background of high productivity of the artificial circulatory system (ACS) – volumetric perfusion rate (VPR) = 120% - 130% and mean arterial pressure 40 – 60 mm Hg. Patients of experimental group II (n = 38) also at the stage of warming up and leaving the ABC, for 15 - 20 minutes, used a technique that involved the introduction of a vasopressor (norepinephrine) at a dose of 0.04-0.1  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ . to achieve the target perfusion pressure of 100 - 110 mm Hg against the background of normal productivity of the ACS with VFR = 100%.

Episodes of group microembolism were observed in all patients during the intervention (MES = 5 (3; 6) at extremes from 2 to 12 signals within 1-5 sec. (MES = 3 (2; 4) s). ME formation occurred during cannulation. or at the time of application and removal of aortic clamps, and in 12 (8.0%) patients a significant number of microembolic signals were recorded during the entire period of ABC.

After the main stage of the operation, recovery of cardiac activity and achieving normothermy, there was a stabilization of the linear blood flow velocity in the middle cerebral artery (MCA) and its progressive increase to  $68.1 \pm 2.2$

cm/sec Which exceeded the previous average values by  $29.8 \pm 2.1\%$ , and the initial indicators - by  $14.1 \pm 2.5\%$ . Regardless of the method of prevention of microembolism, microembolic signals in the projection of the middle cerebral artery were recorded in all examined patients, on average  $743.0 \pm 5.6$  MES / operation or  $5.2 \pm 0.7$  MES / min. (for the stage of artificial circulation).

In the control group, an average of  $753.4 \pm 8.0$  MES per operation was determined, in group I -  $735.6 \pm 10.6$  MES, and in group II  $741.1 \pm 10.0$  MES, the described differences were not statistically significant ( $W = 0.96$ ,  $p = 0.22$ ).

Neuropsychological testing of patients of all groups was performed before surgery (first day of admission) and in the postoperative period on the fifth – seventh day after surgery. At the time of testing, the effects of sedatives and drugs were excluded. Testing included a battery of tests:

- Mini Mental State Examination (MMSE);
- Montreal cognitive scale (MoCA);
- Schulte test (Schulte);
- Luria test (Luria);
- Coding test (Coding);
- GroovedPegboard test (GPB) – test of dexterity and bimanual coordination;
- TrailMakingTest (TMT) – “paving” test.

When comparing the initial (preoperative) parameters by neuropsychological tests, the absence of significant differences in the formed clinical groups was established. And according to the results of psychophysiological research, when patients were admitted to the hospital, most of them had signs of moderate cognitive deficit according to the MOCA and MMSE scales. Thus according to the same scales performance of an operative measure led to deepening of cognitive deficit.

The number of MES in all clinical groups is comparable, which may be explained by the similarity of the conditions of their formation. The most



significant correlations were observed between the number of MES and indicators of cognitive decline compared to the preoperative period (for  $\Delta$ MOCA –  $r_s=0,74-0,85$ ,  $\Delta$ TMT  $0,82-0,91$ ,  $\Delta$ GPB  $0,85-0,92$ ,  $\Delta$  test with coding  $0,86-0,88$ ,  $\Delta$  Schulte test  $0,77-0,87$ ,  $\Delta$  Luria test  $0,92-0,94$ ).

In group I (use of a nitroglycerine vasodilator)  $\Delta$ MOCA was  $-2,79\pm 0,26$  points,  $\Delta$ TMT  $6,8\pm 0,6$  points,  $\Delta$ MMSE  $-2,1\pm 0,2$  points,  $\Delta$ GPB  $22,2\pm 2,1$  points,  $\Delta$ Code  $-3,3\pm 0,2$  points,  $\Delta$ Schulte  $14,4\pm 0,7$ ,  $\Delta$ Luria  $-10,2\pm 0,7$ , which is 15-20% less than in the control group ( $p < 0.05$ ). Thus, the use of vasodilators apparently had a protective effect on the risk of cognitive dysfunction in the early postoperative period.

In group II (norepinephrine vasopressor use) the most significant correlations were observed between the number of MES and indicators: MOCA ( $r = -0.50$ ), MMSE ( $r = -0.56$ ), GPB ( $r = 0.62$ ), Schulte methods ( $r = 0.44$ ) and Luria ( $r = -0.46$ ), but the dynamics of change was worse ( $p < 0.05$ ):  $\Delta$ MOCA was  $-3.6\pm 0.3$  points,  $\Delta$ TMT  $10.5\pm 0.6$  points,  $\Delta$ MMSE  $-2.2\pm 0.3$  points,  $\Delta$ GPB  $30.0\pm 2.4$  points,  $\Delta$ Code  $-4.5\pm 0,3$  points,  $\Delta$ Schulte  $15.9\pm 0.9$ ,  $\Delta$ Luria  $-10.3\pm 0.8$ .

It was found that the greatest risk of cognitive dysfunction in the early postoperative period during CABG in AC occurs when the number of MES more than 750. However, with a significant number of MES ( $\geq 750$ ) the risk of POCD is twice as high (HS = 1.9 (CI95% 1.5-3.1) with norepinephrine than with nitroglycerin. That is, the protective effect of nitroglycerin in these patients was twice as high as norepinephrine.

Thus, the severity of pathological changes in the form of decreased mnemonic functions and other manifestations of postoperative cognitive disorders (POCD) depends entirely on the number of air emboli formed during AC.

When comparing the effectiveness of different approaches to reduce the negative impact of microembolization, we found that the use of nitroglycerin as a peripheral vasodilator can reduce the frequency of POCD by 15%, and when using a vasopressor norepinephrine - insignificantly.

Conducting research to detect postoperative cognitive disorders that occur

in CABG with AC, allowed to develop methods for their prevention, propose new approaches to anesthesia, and reduce the frequency of postoperative cognitive impairment in this category.

Key words: coronary artery bypass grafting, artificial circulation, anesthesia, microembolization of cerebral blood flow, postoperative cognitive dysfunction, intraoperative prevention of air embolism.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А., Дружина О. М., Колесников В. Г. Мікроемболізація церебрального кровотоку при проведенні аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019 Том 3, № 6 (15) – ст.139-145. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі, самостійно написані три розділи)*
2. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А., Кіструга П. В. Профілактика цереброваскулярних ускладнень під час виконання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Клінічна хірургія. 2019; Том 86 № 6: ст. 14-18. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*
3. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А. Постопераційний когнітивний дефіцит у хворих, що перенесли оперативне втручання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019; Випуск 34: ст. 36-45. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*
4. Radiushin D., Loskutov O. Prevention of cerebrovascular microembolization during aorta-coronary bypass under conditions of artificial blood circulation. Georgian medical news. 2019. No 9 (294) 2019: p. 83-88. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*
5. Radiushyn D. Postoperative cognitive dysfunction and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery under conditions of artificial circulation. Journal of Education, Health and Sport 2019;9(1):223-233.
6. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А. Вплив повітряної емболії на когнітивні розлади у ранньому післяопераційному періоді при операціях АКШ. Збірка тез Дев'ятого Британсько-Українського Симпозіуму з

анестезіології та інтенсивної терапії (19-22 квітня 2017 р.) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*

7. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А. Мікроемболізація церебрального кровотоку при проведенні аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Збірка тез Молодіжної Анестезіологічної Конференції (2018 р.) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*

Радюшин Д. О., Лоскутов О. А. Мікроемболізація судинного кровотоку при операціях аортокоронарного шунтування: моніторинг та профілактика. Збірка тез Молодіжної Анестезіологічної Конференції (2019 р.) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*