

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РАДЮШИН ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

**УДК: 616.132:616.132.2]–089.86–039.72:
[612.13:615.47]–06:[616.831–005.7–005
.4:616.89–008.45/.47]–085.225.1/.2–084**

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОФІЛАКТИКА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ ЗІ
ШТУЧНИМ КРОВООБІГОМ**

Спеціальність: 222 Медицина

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Д.О.Радюшин

Науковий керівник:

Лоскутов Олег Анатолійович,
доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2021

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. вазодилататору (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 Δ МоСА – $r_s=0,74-0,85$, Δ ТМТ $0,82-0,91$, Δ GPB $0,85-0,92$, Δ тесту з кодуванням $0,86-0,88$, Δ тесту Шульте $0,77-0,87$, Δ тесту Лурії $0,92-0,94$).

У I групі (застосування вазодилататора нітрогліцерину) Δ МоСА склала $-2.79\pm 0,26$ балів, Δ ТМТ 6.8 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.1 ± 0.2 балів, Δ GPB 22.2 ± 2.1 балів, Δ Шифр -3.3 ± 0.2 балів, Δ Шульте 14.4 ± 0.7 , Δ Лурія -10.2 ± 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 ($p<0,05$): Δ МоСА склала $-3.6\pm 0,3$ балів, Δ ТМТ 10.5 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.2 ± 0.3 балів, Δ GPB 30.0 ± 2.4 балів, Δ Шифрування -4.5 ± 0.3 балів, Δ Шульте 15.9 ± 0.9 , Δ Лурія -10.3 ± 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 (≥ 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 ± 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 μg / kg / 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 μg / kg / 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 ± 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 ± 5.6 MES / operation or 5.2 ± 0.7 MES / min. (for the stage of artificial circulation).

In the control group, an average of 753.4 ± 8.0 MES per operation was determined, in group I - 735.6 ± 10.6 MES, and in group II 741.1 ± 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 Δ MOCA – $r_s = 0,74-0,85$, Δ TMT

0,82-0,91, Δ GPB 0,85-0,92, Δ test with coding 0,86-0,88, Δ Schulte test 0,77-0,87, Δ Luria test 0,92-0,94).

In group I (use of a nitroglycerine vasodilator) Δ MOCA was $-2,79 \pm 0,26$ points, Δ TMT $6,8 \pm 0,6$ points, Δ MMSE $-2,1 \pm 0,2$ points, Δ GPB $22,2 \pm 2,1$ points, Δ Code $-3,3 \pm 0,2$ points, Δ Schulte $14,4 \pm 0,7$, Δ 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 ($p < 0.05$): Δ MOCA was -3.6 ± 0.3 points, Δ TMT 10.5 ± 0.6 points, Δ MMSE -2.2 ± 0.3 points, Δ GPB 30.0 ± 2.4 points, Δ Code $-4.5 \pm 0,3$ points, Δ Schulte $15.9 \pm 0,9$, Δ 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 (≥ 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 методиці, 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 методиці)*
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 методиці)*
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 методиці)*

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)*

8. 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)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1	29
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ ПАЦІЄНТАМ З ІХС (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Загальна характеристика ускладнень, що виникають при аортокоронарному шунтуванні з використанням ШК.	29
1.2. Характеристика неврологічних ускладнень та когнітивних дисфункцій при операціях АКШ в умовах ШК	35
1.2.1. Доплерографія судин головного мозку, як метод інтраопераційного моніторингу церебрального кровотоку	39
1.2.2. Основні причини виникнення мікроемболізації, та профілактика ПОКД при виконанні АКШ в умовах ШК	40
1.3. Вплив різних видів анестезіологічного забезпечення на ступінь формування ПОКД при проведенні АКШ в умовах ШК	45
Висновки до розділу 1	48
РОЗДІЛ 2	50
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнтів	50
2.2. Методи дослідження функціонального стану серця і системної гемодинаміки.	60
2.2.1. Електрокардіографічне дослідження	60
2.2.2. Методика проведення ехокардіографічного дослідження	61
2.2.3. Транскраніальне доплерографічне моніторування	61
2.2.4. Дуплексне дослідження брахіоцефальних судин	63
2.2.5. Контроль гемодинаміки та нейромоніторинг	64

	14
2.3. Клініко-лабораторні дослідження	65
2.4. Діагностичні критерії післяопераційного делірію (енцефалопатії)	65
2.5. Нейропсихологічне тестування	66
2.6. Дизайн дослідження	74
2.7. Статистична обробка результатів	75
Висновки до розділу 2	76
РОЗДІЛ 3	77
ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ	
3.1. Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групі контролю	77
3.2. Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК на різних етапах операції у групі контролю	81
3.3. Особливості періопераційного періоду і частота розвитку ПОКД у групі контролю	87
Висновки до розділу 3.	91
РОЗДІЛ 4	93
ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ І ГРУПИ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НІТРОГЛІЦЕРИН З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ НА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС	
4.1. Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групі пацієнтів, що отримували нітрогліцерин	93
4.2. Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що отримували нітрогліцерин на різних етапах операції.	96
4.3. Особливості періопераційного періоду та частота розвитку ПОКД в	98

групі хворих, що отримували нітрогліцерин

Висновки до розділу 4	103
РОЗДІЛ 5	105
ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НОРАДРЕНАЛІН З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ НА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС	
5.1. Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групі пацієнтів, що отримували вазоконстриктори	105
5.2. Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що отримували вазоконстриктори, на різних етапах операції	108
5.3 Особливості періопераційного періоду і частота розвитку ПОКД пацієнтів, що отримували вазоконстриктори	109
Висновки до розділу 5	115
РОЗДІЛ 6	116
ПОРІВНЮВАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ МІКРОЕМБОЛІВ ТА ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ПОКД ПРИ РІЗНИХ МЕТОДИКАХ ПРОФІЛАКТИКИ НАСЛІДКІВ ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ	
6.1 Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групах дослідження	116
6.2 Співставлення частоти мікроемболізації церебрального кровотоку у групах дослідження	118
6.3 Співставлення характеристик когнітивної сфери у досліджуваних групах в залежності від методів профілактики наслідків повітряної емболії	147
Висновки до розділу 6	157
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	159
ВИСНОВКИ	164

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	166
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА	186
ДОДАТОК Б. Апробація результатів дисертації.	187
ДОДАТОК В. Шкали оцінки когнітивних функцій.	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКШ	—	аорто-коронарне шунтування
АТ	—	артеріальний тиск
АТд	—	діастолічний артеріальний тиск
АТсер.	—	середній артеріальний тиск
АТс	—	систолічний атеріальний тиск
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
АШК	—	апарат штучного кровообігу
ГІМ	—	гострий інфаркт міокарда
ГНН	—	гостра ниркова недостатність
ГПМК	—	гостре порушення мозкового кровообігу
ГСН	—	гостра серцева недостатність
ДЕП	—	дисциркуляторна енцефалопатія
ДіастШВ	—	діастолічна швидкість кровотоку
ЗПОС	—	загальний периферичний опір судин
Ехо-КГ	—	Ехокардіографія
ІМ	—	інфаркт міокарду
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
Лурія	—	тест пам'яті Лурія
ЛШ	—	лівий шлуночок
ЛШК	—	лінійна швидкість кровотоку
МЕС	—	мікроемболічні сигнали
МНВ	—	міжнародне нормалізоване співвідношення
ОШП	—	об'ємна швидкість перфузії
ПОКД	—	післяопераційний когнітивний дефіцит
ПТІ	—	протромбіновий індекс
ПОФП	—	післяопераційна фібриляція передсердь
СІ	—	серцевий індекс

СистШВ	—	систолична швидкість кровотоку
СМА	—	середня мозкова артерія
СН	—	серцева недостатність
ТІА	—	транзиторна ішемічна атака
ТГВ	—	тромбоз глибоких вен
ТКДГ	—	транскраніальна доплерографія
ТЕЛА	—	тромбоемболія легеневої артерії
ТЕУ	—	тромбоемболічні ускладнення
ФВ	—	фракція викиду
ФК	—	функціональний клас
ХО	—	хвилинний об'єм серця
ЦВТ	—	центральний венозний тиск
ЦД	—	цукровий діабет
ЦНС	—	центральна нервова система
ЧХПЛ	—	число хворих, що потребують лікування
Шифрування	—	Тест шифрування
ШК	—	штучний кровообіг
Шульте	—	Тест Шульте
ЯЖ	—	якість життя
10с	—	10% перцентиль
25%q	—	1-й кuartиль
75%q	—	3-й кuartиль
90с	—	90% перцентиль
Cv	—	коефіцієнт варіації
DALY	—	роки життя скориговані за непрацездатністю
Df	—	degree of freedom
GPB	—	Grooved Pegboard Test
M/mean -	—	середнє арифметичне

Max-	—	Максимум
Me-	—	Медіана
Min	—	Мінімум
MMSE		Mini Mental State Examination
MoCA	—	Montreal Cognitive Assessment
NYHA	—	New York heart association
SD	—	standard deviation
SE	—	standard error
TMT	—	Trial Making Test
W	—	Wilcoxon's test
Δ	—	дельта, різниця

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з основних причин інвалідизації та смертності в усьому світі [1-3]. За даними ВООЗ до 2020 року, показник DALY (оцінює сумарний «тягар хвороби», роки життя скориговані за непрацездатністю) від ІХС складає 82 мільйони років [2]. Незважаючи на значний прогрес в області фармакотерапії ІХС, вона не завжди буває ефективною [4], що є підставою для використання хірургічних методів реваскуляризації.

За статистикою, поширеність ІХС серед дорослого населення України становить 12,2 %, а в осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 %. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, смертність в Україні від ІХС залишається на високому рівні – 651,8 на 100 тис. населення, що становить 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу [5]. За іншими даними смертність від захворювань системи кровообігу становить близько 65,8 %, при цьому ІХС складає – 71,1 % [4].

На підставі даних NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) з 2013 по 2016 рр., 18,2 мільйона американців у віці старше 20 років страждають на ІХС, при чому, поширеність ІХС є вищою серед чоловіків (7,4%), ніж серед жінок (6,2%) й зростає з віком. Загальна поширеність ІХС становить 6,7% у дорослих жителів США старше 20 років [1].

Операція аорто-коронарного шунтування (АКШ) з використанням штучного кровообігу (ШК) є одним з широко поширених хірургічних методів лікування ІХС [6-9]. Однак проведення подібних операцій пов'язане з ризиком ураження центральної нервової системи (ЦНС), розвитком неврологічних і нейропсихологічних порушень різного ступеня тяжкості, пов'язаних з особливостями хірургічної, анестезіологічної і перфузійної техніки [10-15]. Особливе місце серед цих порушень займає післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) [11], яка, в свою чергу, є предиктором низької якості

життя, фінансової залежності пацієнта від родичів і держави і несприятливого прогнозу для життя [16-18].

У рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА) і Американського кардіологічного коледжу (АСС) 2004 року церебральні ускладнення після кардіохірургічних втручань поділяються на два типи [19]. Церебральні ушкодження 1-го типу пов'язані зі смертю в наслідок гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), нефатальним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, тоді як делірій і післяопераційна когнітивна дисфункція класифікуються як церебральні ушкодження типу 2 [19, 20]. Найбільш значними клінічними неврологічними ускладненнями АКШ є гострі порушення мозкового кровообігу і ПОКД. Частота виникнення інсульту у пацієнтів, які перенесли АКШ, становить 1,6% [10, 21, 22]. Кількісне визначення ПОКД є більш складним. За даними різних авторів частота виникнення енцефалопатій в післяопераційному періоді доходить до 40-90% [11, 23].

ПОКД – це зниження когнітивної функції після операції та анестезії в порівнянні з передопераційним базовим рівнем [11, 19, 20, 23, 24]. ПОКД може проявлятися в різних когнітивних областях, таких як увага, пам'ять, навчання, візуальні просторові, рухові навички та виконавчі функції. Може також супроводжуватися поведінковими змінами [11, 19, 24].

Сучасна концепція ПОКД полягає в розвитку порушень вищих коркових функцій у ранньому і збереженні цих порушень в пізньому післяопераційних періодах [24-27]. Клінічно ПОКД може бути підтверджена за допомогою нейропсихологічного тестування, проведеного відразу після операції і у віддаленому післяопераційному періоді, в порівнянні з вихідними дослідженнями, виконаними до операції. Однак в даний час не існує загальноприйнятого консенсусу щодо оптимальної процедури діагностики когнітивної дисфункції, відсутні загальноприйняті критерії постановки діагнозу ПОКД [29-31].

Численні дослідження свідчать про те, що патогенез ПОКД багатогранний [11, 27, 29]. Разом з тим до цього часу тривають обговорення і

пошук найбільш важливих факторів ризику розвитку ПОКД у кардіохірургічних пацієнтів[24, 27-29].

Питання профілактики порушень функції головного мозку при кардіохірургічних втручаннях в умовах штучного кровообігу досі залишаються до кінця не вивченими та значною мірою не вирішеними [28, 30-35]. У сучасній науковій літературі обговорюються наступні механізми пошкодження головного мозку у кардіохірургічних хворих, прооперованих в умовах ШК [27, 28]:

- інтраопераційна мікроемболізація церебральних артерій;
- системна гіперфузія в умовах ШК з порушенням ауторегуляції мозкового кровотоку;
- системна запальна відповідь на операційну травму і анестезію;
- набряк головного мозку;
- дисфункція гематоенцефалічного бар'єру;
- контактна активація клітин крові в ході ШК;
- метаболічні порушення;
- фармакологічний вплив анестетиків;
- інші хірургічні та індивідуальні фактори.

Важливо відзначити, що роль кожного з перерахованих вище патогенетичних факторів периопераційного пошкодження мозку є предметом дискусії [27, 29, 30], і єдина концепція етіопатогенезу порушення когнітивних функцій у кардіохірургічних хворих в післяопераційному періоді поки не сформульована. Втім, багато дослідників підтверджують думку, що одним з провідних чинників розвитку ПОКД є мікроемболізація церебрального кровотоку [27, 30, 35],

Транскраніальна доплерографія (ТКДГ) є доступним неінвазивним методом оцінки церебрального кровотоку і моніторингу церебральної мікроемболізації [36, 37]. У дослідженнях інших авторів було показано, що при кардіохірургічних операціях з ШК мікроемболи реєструються практично у всіх пацієнтів [27, 31, 36, 38]. Походження мікроемболів, що реєструються в

проекції церебральних артерій під час операцій зі штучним кровообігом є різним, але основним джерелом їх є канюляція магістральних судин, етап запуску апарату ШК, а також введення фармакологічних засобів у судинне русло пацієнта [39]. Крім того джерелом аероемболів є відкриті порожнини камер серця [36-38].

В низці досліджень був продемонстрований зв'язок між об'ємом мікроемболізації церебральних артерій і ступенем пошкодження мозку при операціях з ШК [27, 36-39]. У той же час, автори інших досліджень достовірного зв'язку між мікроемболізацією церебральних артерій в інтраопераційному періоді і неврологічним статусом пацієнтів після операцій з ШК не виявили [27, 40, 41].

Відсутність прямого зв'язку між обсягом інтраопераційної мікроемболізації та ступенем пошкодження мозку нерідко трактується як ознака наявності більш серйозних патологічних впливів на головний мозок в процесі операцій з ШК в порівнянні з повітряною мікроемболізацією церебрального кровотоку [40, 41].

Таким чином, причинна роль мікроемболізації церебрального кровотоку в розвитку післяопераційних неврологічних ускладнень операцій з ШК визнається більшістю авторів, тому мікроемболізація церебрального кровотоку може вважатись незапобіжною. Тому закономірно постає проблема зменшити патологічний вплив повітряної мікроемболізації церебральних судин за допомогою вазоактивних фармакологічних препаратів [27, 39, 40].

Дослідження церебрального кровотоку у кардіохірургічних хворих з використанням транскраніальної доплерографії і отримані в них результати суперечливі [36-38]. Таким чином, залишається актуальною оцінка периопераційної динаміки мікроемболізації церебрального кровотоку при операціях з ШК та її впливу на когнітивний статус кардіохірургічних хворих. Значний інтерес являє перевірка гіпотези щодо наявності взаємозв'язків між параметрами ШК з об'ємом інтраопераційної мікроемболізації, впливу різних

видів анестезії, а також методів фармакологічної профілактики на розвиток ПОКД[30, 31, 41- 43].

Таким чином, усі вищевикладені факти диктують необхідність подальшого дослідження, систематизації, впровадження нових підходів до профілактики ускладнень, пов'язаних з технічними особливостями проведення ШК під час анестезіологічного забезпечення АКШ, а саме: профілактики незапобіжної повітряної емболізації мікросудин головного мозку різного ступеня виразності, що й стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація є фрагментом комплексних науково – дослідних робіт кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університета охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика «Розробка інноваційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (номер держреєстрації 0114U002223) та «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (номер держреєстрації 0119U101724). Автор є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження – знизити відсоток ускладнень, пов'язаних з повітряною мікроемболізацією церебрального кровотоку при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу, за рахунок оптимізації профілактичних нейропротективних методик в комплексі анестезіологічного забезпечення.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Дослідити особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК на різних етапах оперативного втручання.
2. Визначити критичний рівень мікроемболізації, що викликає когнітивні дисфункції в ранньому післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК.

3. Дослідити особливості мікроемболізації та частоту розвитку ПОКД у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК в залежності від різновиду профілактичних нейропротективних методик.

4. Провести порівняльну характеристику частоти виникнення мікроемболів та частоти розвитку ПОКД при різних видах профілактичних нейропротективних методик.

5. Розробити комплекс заходів, спрямованих на зниження проявів патологічного впливу повітряної мікроемболізації церебральних судин при операціях АКШ, що проводяться в умовах ШК.

Об'єкт дослідження – когнітивні функції пацієнтів, оперованих АКШ в умовах ШК.

Предмет дослідження – мікроемболізація судин головного мозку та її вплив на розвиток когнітивних порушень.

Методи дослідження:

– для оцінки загально соматичного та клінічного стану пацієнтів використовувалися методи фізикального, клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження;

– для оцінки функціонального стану серця та системної гемодінамики визначалися: ехокардіографічні параметри, проводилася ЕКГ, інтраопераційна ТКДГ, застосовувався інвазивний метод вимірювання артеріального тиску;

– використовувалися лабораторні дослідження біохімічних та лабораторних показників сироватки крові: печінкові проби, коагулограма, електроліти крові;

– для оцінки когнітивної функції використовували нейропсихологічні тести;

– для узагальнення результатів проведеного дослідження та визначення його достовірності використовувалися аналітико-статистичні та математичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. У результаті проведених досліджень вперше в Україні вивчені, узагальнені та систематизовані показники когнітивної функції у пацієнтів, яким виконували АКШ з ШК.

Вперше науково обґрунтована комплексна система заходів профілактики ПОКД з використанням вазодилатуючого та вазоконстрикторного препаратів. Проведена порівняльна характеристика впливу використаних методик на розвиток ПОКД. В роботі проведено патофізіологічний аналіз когнітивних дисфункцій.

Доповнені та розширені уявлення про процеси мікроемболізації судин головного мозку під час операції АКШ в умовах ШК. Вперше в Україні визначено кількість і об'єм церебральної мікроемболізації під час ШК. Вперше розроблені ефективні клінічні інструменти оцінки церебральної перфузії та проведено аналіз залежності між коморбідним станом пацієнтів, ступенем мікроемболізації церебрального кровотоку і неврологічними ускладненнями раннього післяопераційного періоду.

Вперше визначено критичний рівень мікроемболізації, який викликає когнітивні дисфункції в ранньому післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК.

Вперше досліджені особливості утворення повітряних мікроемболів та закономірності розвитку ПОКД у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК в залежності від різних методів профілактики наслідків повітряної емболії.

Вперше науково обґрунтовано комплекс заходів профілактики ПОКД при проведенні анестезіологічного забезпечення операцій АКШ, що проводяться в умовах ШК, та визначений вплив цих методик на церебральний кровотік та ступінь проявів мікроемболізації церебральних судин.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень вдосконалено методики профілактики ПОКД під час проведення операцій АКШ з ШК. На підставі отриманих даних розроблено інформативний комплекс профілактичних заходів з попередження ускладнень, пов'язаних з мікроемболізацією церебрального кровотоку під час ШК.

На підставі порівняльного вивчення ускладнень, що виникають при проведенні АКШ в умовах ШК, впроваджені в практику найбільш ефективні методики профілактики ПОКД. Визначено, що застосування і вазодилататорів і вазоконстрикторів знижує ймовірність розвитку ПОКД у прооперованих з приводу ішемічної хвороби пацієнтів. Однак, ефективність нітрогліцерину виявилася вищою, особливо у пацієнтів з високою кількістю мікроемболів.

Отримані у роботі результати використані для розробки рекомендацій по цілеспрямованій профілактиці розвитку ПОКД в післяопераційному періоді у пацієнтів після АКШ з використанням ШК.

Розроблений комплекс заходів з профілактики ПОКД впроваджено в роботу лікувальних закладів: Одеська обласна клінічна лікарня, ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університета охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Впровадження в клінічну практику розроблених в ході дослідницької роботи підходів щодо інтраопераційної профілактики ПОКД при АКШ в умовах ШК дозволило зменшити кількість неврологічних ускладнень на 15%.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Разом з науковим керівником проведений вибір напрямку дослідження, сформульовані мета та завдання. Автор самостійно проаналізував сучасну літературу з проблеми, що вивчається, здійснив інформаційний та патентний пошук. Усі клінічні спостереження, аналіз архівної документації, результатів клініко–лабораторних та клініко–інструментальних досліджень проведений безпосередньо здобувачем. Дисертант безпосередньо проводив анестезіологічне забезпечення оперативних втручань та брав безпосередню участь у післяопераційному веденні пацієнтів, особисто проводив нейропсихологічне тестування хворих на до- і післяопераційному етапах. Дисертант особисто написав всі розділи дисертаційної роботи, провів медико-статистичний аналіз отриманих даних. Оформлення дисертаційної роботи,

формулювання висновків, практичних рекомендацій виконане автором самостійно.

Співавторами наукових праць є науковий керівник – д.мед.н., проф. Лоскутов О.А. та співавтори, з якими проведені дослідження – д.мед.н., доц. Дружина О.М., Колесников В.Г., Кіструга П.В. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить дизайн дослідження, фактичний матеріал, дисертант особисто проводив дослідження по запропонованій методиці.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на міжнародних науково-практичних конференціях: ІХ Британо-Український симпозиум з анестезіології, 2017 р.; ІІІ Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання», 2018 р.; ІV Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання», 2019 р.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових публікацій: 3 – у спеціалізованих фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, з них 2 статті в українських фахових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, 2 статті – у закордонних виданнях, в т.ч. серед яких 1 стаття у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus. Опубліковані 3 тези в матеріалах конференцій. Опублікована 1 наукова робота одноосібно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 189 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 159 посилань (54 – кирилицею, 105 – латиною). Робота ілюстрована 27 таблицями і 42 рисунками.

РОЗДІЛ 1

**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТУВАННЯ ПАЦІЄНТАМ З ІХС**

(Огляд літератури)

1.1 Загальна характеристика ускладнень, що виникають при аортокоронарному шунтуванні з використанням ШК.

Хірургічна реваскуляризація міокарда в порівнянні з медикаментозною терапією є більш ефективною лікувальною методикою, знижує кількість антиангінальних препаратів, покращує якість життя і переносимість навантажень [1-3, 5, 6, 49]. З моменту своєї появи аортокоронарне шунтування (АКШ) стало однією з найбільш важливих хірургічних операцій в історії медицини [49] та медичній практиці в цілому.

Позитивним моментом АКШ є тривале функціонування маммарного шунта до передньої низхідної артерії: у 93% пацієнтів до 15 років спостереження [6, 44, 45]. Однак частота дисфункції венозних шунтів залишається високою, що досягає неспроможності як мінімум одного венозного шунта у 46% пацієнтів протягом 12-18 місяців після операції [46, 49, 50].

Недоліками АКШ є травматичність втручання, використання штучного кровообігу і розвиток, в зв'язку з цим, ускладнень в періопераційному періоді [44, 50], як ранніх так й віддалених.

За даними більшості дослідників, найбільш часто під час та після проведення АКШ виникають тромбоемболічні ускладнення, в тому числі тромбоз глибоких вен (ТГВ) та, рідше, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [10-15, 51, 52]. Так, за даними Kwok M. Et al. частота ТГВ після АКШ складає 3.2% (0.6–8.1), ТЕЛА - 0.6% (0.3–2.9), а фатальної ТЕЛА - 0.3% (0.08–1.7)[10]. Водночас, 25 років тому частота ТЕЛА після подібних втручань складала 4,1% [11], тобто в теперешній час є набагато більш ефективних засобів профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ).

Описані також ускладнення, викликані застосуванням анестетиків (злоякісна гіпертермія) [10, 53].

Нарешті після АКШ можливий розвиток гострого інфаркту міокарду, викликаний гіперперфузією, звуженням функціонуючого просвіту або пошкодженням графта, преренальна гостра ниркова недостатність, а також виникнення гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), за ішемічним типом [10, 11, 54-57]. Остання група ускладнень являє найбільший інтерес з огляду на соціально-економічну значущість – частота інвалідизації при післяопераційних ГПМК залишається високою. Так, за даними STSACS (Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database) частота ішемічних інсультів після АКШ складає в середньому 1,3%, але за даними Gaudino M. та співавторів, кожний п'ятий пацієнт помирає від цього ускладнення [58].

Більшість інсультів, пов'язаних з АКШ, виникають впродовж перших 7 післяопераційних днів і пов'язані з аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Післяопераційна фібриляція передсердь (ПОФП) виникає у до 30% хворих після АКШ перед випискою з лікарні і є важливим прогностичним фактором щодо виникнення кардіоеMBOLІчного інсульту. Одне дослідження повідомило, що інсульту передувала ПОФП приблизно у третини пацієнтів, із середнім значенням часу - 21 година [56]. Інші причини тромбоеMBOLІчного інсульту зустрічаються рідше, хоча теоретично до ГПМК може призвести внутрішньоопераційна маніпуляція на аорті (канюляція, місця перехресного затиску та проксимальні анастомози), які можуть породжувати емболи, в тому числі й повітряні. При цьому, як зауважує Wang A. et al. (2018) залишкові наслідки наркозу можуть затримати розпізнавання інтраопераційних інсультів у ранній післяопераційний період [57].

Синдром низького серцевого викиду є важливим предиктором інсульту через гіперперфузію. Дослідження D. Likosky (2003) з 11 825 пацієнтів виявило, що синдром низького серцевого викиду та потреба у тривалому застосуванні інотропів збільшують ризик інсульту [56]. Ще одним фактором, який може

бути пов'язаний з інсультом, є післяопераційна кровотеча, з гіперперфузією, гіповолемією та часто анемією [54, 55, 57].

Пізній інсульт значною мірою прогнозується загальним атеросклеротичним профілем пацієнтів, при цьому ризик збільшується у пацієнтів старшого віку, у пацієнтів, які раніше перенесли інсульт, або пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіперхолестеринемією, цукровим діабетом або периферичними судинними захворюваннями [57].

У частини хворих спостерігаються ускладнення з боку черевної порожнини [10, 59]. Абдомінальні ускладнення при подібних операціях не є провідними серед списку всіх ймовірних ускладнень, однак завжди асоціюються з високим ступенем ймовірності летального результату і розвитком поліорганної недостатності [59]. Незважаючи на поліпшення хірургічних і перфузіологічних технологій, частота і летальність, внаслідок подібних ускладнень, не знижуються. На додаток ішемія органів черевної порожнини відіграє провідну роль в ініціації системної запальної відповіді після операцій з ШК.

Зрештою, у хворих після АКШ описане поліорганне пошкодження віддалених органів (мозок, легені і серце) з формуванням так званої «remote multiorgan failure» - відтермінованої вторинної поліорганної недостатності [60-62].

ПОФП є найпоширенішим ускладненням після АКШ [63, 64]. Вона спостерігається у 20% - 50% пацієнтів і в чотири рази збільшує ризик розвитку інсульту і трикратно ризик настання кардіогеної смерті. Не виключена ймовірність розвитку гострого порушення мозкового кровообігу, яке зустрічається з частотою від 1,4% до 3,8% [56, 63]. Ізольована фібриляція передсердь зазвичай припиняється спонтанно протягом 6 тижнів після операції [63, 64].

Системна запальна реакція може бути не значною, але може прогресувати до поліорганної дисфункції. Факторами її розвитку найчастіше є контакт крові з

екстракорпоральним колом кровообігу, ендотоксемії, ішемії і реперфузійного пошкодження після зняття аортального затиску [10, 11, 65].

Випадки гострої ниркової недостатності (ГНН) після АКШ зустрічаються у 2-3% хворих, з них близько 1% пацієнтів потребують діалізу. Причинами ГНН є вже наявна ниркова патологія, низький серцевий викид при хронічній серцевій недостатності або при шоці, цукровий діабет, похилий вік, негроїдна раса, жіноча стать [66].

Короточасні когнітивні зміни спостерігаються у 30% пацієнтів після АКШ із застосуванням апарату штучного кровообігу [16-19, 23, 67]. Післяопераційний делірій зустрічається у 10% пацієнтів. Факторами ризику є вже наявні цереброваскулярні захворювання, патологія центральної нервової системи та ін. [27, 67]. Крім того, у 10-20% пацієнтів наявні додаткові чинники ризику, які впливають на ймовірність розвитку ПОКД. До цих захворювань належать хронічні обструктивні захворювання легень, цукровий діабет, ожиріння [27, 68]. В окремих випадках після АКШ описані нозокоміальні інфекції [69].

Можливі й інші ускладнення пов'язані з використанням АШК. До них належать алергічні реакції на різноманітні лікарські засоби в тому числі на протамін (1,3‰), дисекція аорти (0,4-0,8‰), дислокація канюлі (0,2-1,6‰), гострий респіраторний дистрес синдром, порушення ритму, системний гемолиз, постперфузійний синдром тощо [10, 11, 70]

Інтраопераційне моніторування церебрального кровотоку з використанням ТКДГ доводить, що в більшості операцій на серці з використанням ШК має місце мікроемболізація церебральних судин [27, 38, 40, 71]. Відомо, що множинне надходження мікроемболів в церебральний кровотік реєструється при хірургічних маніпуляціях на серці і аорті, таких як канюляція і деканюляція аорти, накладення і зняття затискачів на аорті, підключення апарату ШК, відновлення природного кровообігу [38, 39, 71]. Під час операцій на відкритому серці, в момент відновлення серцевої діяльності джерелом

значної кількості повітряних мікроемболів є камери серця та просвіт великих судин [39].

За даними сучасних досліджень, при ТКДГ диференціюванні газових і твердих мікроемболів відзначається значне переважання бульбашок повітря в порівнянні з твердими частинками в церебральному кровотоку при операціях з ШК [36, 37, 71]. Частка газових мікроемболів становила до 78% в групах пацієнтів, яким проводилося АКШ), і до 62% при операціях на клапанах серця, в решті випадків йшлося про твердофазні частки (матеріальні мікроемболи) [39]. Низка дослідників відзначають велику чутливість доплерографії до повітряної емболії в порівнянні з матеріальною, що може спотворювати одержувані за допомогою доплерографії дані про склад мікроемболічних частинок [36, 37, 71, 72].

Можна припустити, що інтраопераційна травматизація серця і судин може призводити до потрапляння повітря в кровотік [38]. Щонайменше у двох дослідженнях АКШ з ШК був продемонстрований прямий зв'язок між кількістю зареєстрованих в СМА газових мікроемболів і деякими медичними маніпуляціями [38, 72]. Болюсне введення препаратів в венозний резервуар АШК і особливо профілактичне «промивання» магістралі з метою взяття крові для аналізу є одними з основних джерел мікроемболії. Звичка промивати магістраль перед взяттям крові була достовірним предиктором кількості інтраопераційної мікроемболізації [73, 74]. Слід зазначити, що пов'язана з болюсним введенням розчинів повітряна мікроемболізація була продемонстрована у багатьох дослідженнях безпечності катетеризацій камер серця з метою введення контрасту. Ця маніпуляція може бути пов'язана з 70% випадків утворення МЕС [38, 71].

Показано, що різні конструктивні особливості оксигенаторів та екстракорпоральних контурів пов'язані зі значними відмінностями в їх здатності видаляти повітряні мікроемболи з кровотоку [38, 49, 75]. Ця обставина має особливо велике значення при тривалих операціях з ШК [18, 71].

Також було показано велике значення швидкості кровотоку, яку створював АШК, і обсягу крові в венозному резервуарі [39]. На думку цих авторів, висока швидкість кровотоку не дозволяє повітряним бульбашкам розчинятися, а низький рівень крові в венозному резервуарі (до 800 мл) сприяє виникненню турбулентності і скороченню часу контакту крові з активним покриттям резервуара. Вони рекомендували підтримувати високий обсяг крові в венозному резервуарі (> 800 мл) в поєднанні з низькою швидкістю потоку крові, що створюється під час ШК.

Говорячи про мікроемболізацію не можна не згадати про жирову мікроемболію, яка також супроводжує всі кардіохірургічні втручання і пов'язана з травматизацією підшкірної жирової клітковини і грудини [72, 76]. Реінфузія аспірованої з операційного поля крові хворого через апарат штучного кровообігу є найважливішим джерелом церебральних жирових мікроемболів [38, 76]. Такі жирові мікроемболи є одним з головних субстратів пошкодження головного мозку при кардіохірургічних втручаннях [27, 30, 31]. Використовувані в даний час фільтри в артеріальній лінії та кардіотомному резервуарі і технології очищення аспірованої крові, засновані на центрифугуванні (гемосепаратор), не здатні видалити більшість інтраопераційних жирових і повітряних мікроемболів [30, 77, 78].

У низці опублікованих нещодавно досліджень був продемонстрований зв'язок між обсягом мікроемболізації церебральних артерій і ступенем пошкодження мозку при операціях в умовах ШК [79-81]. У той же час, автори інших досліджень достовірного зв'язку між мікроемболізацією церебральних артерій в інтраопераційному періоді і неврологічним статусом пацієнтів після операцій з ШК не виявили [40, 41]. Результати останніх досліджень нерідко трактуються як свідчення наявності більш серйозних факторів ушкодження мозку при кардіохірургічних втручаннях в порівнянні з повітряною мікроемболією.

Таким чином, дані процитованих досліджень свідчать, що, незважаючи на значний прогрес кардіохірургічних і перфузійних технологій протягом останніх

років, проблема інтраопераційної мікроемболізації системного і церебрального кровотоку залишається нерозв'язаною. Існує ряд факторів, що істотно впливають на кількість мікроемболів, що утворюються під час оперативного втручання: масштаби травматизації серця і судин, надходження повітря під час болюсних ін'єкцій, забору проб крові і промивання венонних магістралей апарату ШК, конструктивні особливості екстракорпоральних контурів, велика травматизація підшкірної жирової клітковини і кісткової тканини під час стернотомії, хірургічні маніпуляції на атеросклерозованій аорті.

Практично невідомо який вплив чинять гемореологічні і ехокардіографічні характеристики хворих в передопераційному періоді на обсяги інтраопераційної мікроемболізації системного і церебрального кровотоку.

1.2 Характеристика неврологічних ускладнень та когнітивних дисфункцій при операціях АКШ в умовах ШК.

Непрямі дані свідчать, що повітряна мікроемболізація можлива у всіх клінічних ситуаціях, що супроводжуються порушенням цілісності судин [38, 71]. Важливо, що мікроемболізація церебральних артерій здатна призводити до формування множинних інфарктів в структурах головного мозку [56, 57, 71]. При цьому головне значення має загальна кількість мікроемболів [27, 38, 82]. Рівень перфузійного тиску важливий для процесів вимивання мікроемболів і відновлення кровотоку в уражених артеріолах і капілярах.

Зв'язок післяопераційних деліріїв з формуванням множинних вогнищ ішемії в коркових і підкіркових структурах головного мозку також був продемонстрована у кардіохірургічних хворих [19, 23, 27, 28, 83].

Післяопераційні когнітивні порушення визначаються більшістю дослідників даних розладів як легкі зміни в процесах розумової діяльності, які виявляються в післяопераційному періоді при порівнянні з передопераційними показниками [11, 16-19, 23, 24, 39]. Післяопераційні когнітивні порушення є об'єктивно існуючим клінічним феноменом, оскільки регулярно описуються

пацієнтами та реєструються при нейропсихологічному тестуванні приблизно у 10 - 80% хірургічних хворих в залежності від періоду часу, що пройшов після операції [84].

У багатьох нейропсихологічних дослідженнях результатів кардіохірургічних операцій продемонстрована залежність між кількістю інтраопераційних мікроемболів і формуванням сталих післяопераційних когнітивних порушень [79-81].

Спектр післяопераційних когнітивних порушень узгоджується з гіпотезою переважного страждання скронево-потиличних відділів головного мозку у таких хворих [16, 23, 71, 82, 85]. Дослідження з використанням анкет, які самостійно заповнюються хворими, показують, що переважна більшість пацієнтів відзначають значне зниження пам'яті після кардіохірургічних операцій [84, 86, 87]. У той же час, на зміни в здатності до прийняття рішень, регуляції емоцій або соціальному функціонуванні такі пацієнти вказують рідко [84]. У дослідженні BerghA. et al. [88], дружини хворих, які перенесли АКШ, відзначили явні зміни пам'яті у своїх чоловіків в післяопераційному періоді, при цьому змін в загальному психічному статусі або емоційній сфері відзначено не було. Представлені дані свідчать про відносне збереження функцій лобових відділів мозку при явному стражданні медіальних скроневих структур у хворих після АКШ [85].

Пріоритетність вивчення різних аспектів цієї проблеми обумовлена високою часткою неврологічних ускладнень після АКШ з ШК, і як наслідок, значними показниками тимчасових трудових втрат та первинної інвалідності. Найбільш актуальними з них визнаються питання профілактики [30-35, 89].

Профілактиці повітряної мікроемболізація магістрального кровотоку при операціях з ШК присвячено значну кількість досліджень [30-35, 38, 70, 71]. Показано, що особливості конструкції апаратів штучного кровообігу пов'язані зі значними відмінностями в їх здатності видаляти повітряні емболи з кровотоку [75]. Ця обставина має особливо велике значення при тривалих

операціях з ШК. Також показано велике значення швидкості кровотоку, створюваної АШК, і обсягу крові в венозному резервуарі [49, 70, 50, 90].

В роботі Л.А. Бокерія зі співавт. (2013) для профілактики повітряної емболії рекомендуються такі заходи [42]:

- відмовитися від промивання магістралі венозного резервуара АШК перед взяттям крові на аналіз;
- ретельно видаляти повітря з шприца перед ін'єкцією препаратів;
- по можливості замінювати болюсне введення препаратів на інфузійне;
- використання положення Тренделенбурга, або нахил всього столу з опущеним головним кінцем.

Дуже багато робіт сучасних вчених присвячені зміні схем магістралей і корекції роботи АШК, наприклад, використанню внутрішньоартеріального фільтра в контурі АШК [90-93].

У роботах Aboud A. з співавт. (2015), Bauer A. з співавт.(2014) показано, що з метою профілактики надлишкового утворення МЕС необхідно уникати надмірного негативного тиску в венозній магістралі [94, 95]. Ця ж ідея підтримується і іншими авторами [96, 97]. Simons A.P. з співавт. (2013) стверджує, що не можна допускати гіповолемію під час ШК, щоб уникнути зниження тиску в венозній лінії [98].

Багато робіт присвячено використанню в АШК вено-артеріального шунта для зменшення мікроемболізації [99].

Методи магнітно-резонансної томографії, показують, що приблизно у 50% пацієнтів, які перенесли АКШ, розвиваються вогнища ішемії головного мозку. Післясмертні дослідження підтвердили зв'язок між АКШ та інфарктами мозку, у якості механізму ушкодження називають мікроемболізацію церебральних судин. [99].

В роботі Audrey Miang Ying Tan з співавт., (2013) особливу увагу приділяють підтримці адекватного перфузійного тиску з метою профілактики ПОКД [100].

Що стосується застосування вазоактивних препаратів з метою профілактики мікроемболізації, то доступні дані дуже мізерні. Так, в дослідженні Tovedal T. з співавт. (2015) вказується, що застосування вазотоніков під час ШК знижує ризик виникнення ПОКД в післяопераційному періоді. Обґрунтування доцільності використання з нейропротекторною метою в/в інфузії норадреналіну базується на підвищенні під дією норадреналіну системного АТ і, відповідно, церебрального перфузійного тиску, що могло покращити перфузію мозкової тканини і запобігти розвитку ПОКД [101].

В іншій роботі, опублікованій Мялюк П.О. з співавт. (2017), розглядаються засоби медикаментозної корекції наслідків мікроемболізації, але чіткого алгоритму для профілактики небажаних наслідків, й зокрема, ПОКД, автори не наводять [102].

Отримані Sun S. з співавт. (2017) дані свідчать, що нікардіпін, нітрогліцерин та їх комбінація з есмололом сприяли підтримці стабільної гемодинаміки у кардіохірургічних пацієнтів [28]. Також було відзначено, що частота виникнення ПОКД при застосуванні даних препаратів теж достовірно знизилася [103]. Втім, жодних практичних рекомендацій щодо застосування вазоактивних препаратів для профілактики ПОКД вищеназвані автори не наводять.

Обґрунтуванням використання нітрогліцерину з метою зменшення виразності когнітивних порушень, послужили сучасні уявлення про механізм патологічного впливу повітряної мікроемболізації судин. Після повітряної мікроемболізації судин, повітряний ембол подразнює ендотелій, на що ендотелій реагує продукцією ендотелінів – 1,2,3, які викликають спазм судин, за чим може наступити тромбоз судин [104]. Тому ендотелій, з метою захисту від тромбозу, продукує ендогенні антикоагулянти: простациклін, АДФ-осфатазу, моно оксид азоту (NO). Фармакологічна дія нітрогліцерину базується на стимуляції синтезу і звільнення із ендотелію монооксидазоту за рахунок стимуляції в ендотеліоцитах гуанілат-циклазної реакції [105,106]. Тому застосування нітрогліцерину, який посилює цю захисну реакцію ендотелію за

рахунок стимуляції синтезу монооксидазоту, виглядає достатньо обґрунтованим.

1.2.1 Доплерографія судин головного мозку, як метод інтраопераційного моніторингу церебрального кровотоку.

Доплерографія судин головного мозку зайняла важливе місце, як метод дослідження церебрального кровотоку протягом останніх двох десятиліть [36, 37, 101].

В останні роки велика увага приділяється методу моніторингу церебрального кровотоку з використанням ТКДГ, оскільки даний метод дозволяє реєструвати надходження мікроемболів у церебральний кровотік [36-38]. Реєстрація МЕС заснована на здатності твердих частинок або бульбашок повітря, що потрапляють в кровотік, змінювати ультразвуковий сигнал, при цьому параметри об'єкту, що відбивається від мікроембола сигналу значно відрізняються від сигналів, що відображаються від потоку еритроцитів [38].

Для мікроемболічних сигналів характерна висока інтенсивність, вимірювана в децибелах, в порівнянні з інтенсивністю фонових сигналів від потоку крові, що рухається [36, 38, 71]. Важливо відзначити, що чутливість і специфічність ТКДГ щодо реєстрації МЕС встановлюються порогом детекції, який варіює в різних дослідженнях від 3 до 9 dB, при цьому чим вище поріг - тим вище специфічність, але нижче чутливість [38]. Значна варіативність кількості виявлених МЕС в аналогічних дослідженнях пояснюється різними підходами до реєстрації [101, 107].

Як раніше вже згадувалося, проблема післяопераційних неврологічних ускладнень в хірургії залишається актуальною, оскільки в значній мірі визначає якість життя в післяопераційному періоді [84]. Патофізіологія післяопераційних делірій і когнітивних порушень широко дискутується в сучасній літературі, однак, погляди на генез даних розладів у різних дослідників часто розходяться [27, 38, 102, 108]. В даний час церебральна мікроемболізація розглядається в якості провідного нейропатогенного фактора більшістю дослідників

неврологічних результатів кардіохірургічних операцій [39, 42, 43, 56, 57, 71, 72, 109].

Можливість інтраопераційного моніторингу церебральної перфузії методом ТКДГ дала змогу виявити особливо ембологенні інтраопераційні події: маніпуляції хірурга на проксимальному відділі аорти, канюляція аорти, початок штучного кровообігу, перетискання аорти, зняття затиску з аорти, бічні «віджимання» аорти, заповнення камер серця, венозна деканюляції і початок серцевої діяльності при операціях на клапанах серця [39].

Однак при цьому, головним залишається клінічне значення виявлених мікроемболічних сигналів [38, 71, 72, 101].

1.2.2 Основні причини виникнення мікроемболізації, та профілактика ПОКД при виконанні АКШ в умовах ШК.

Про важкі випадки повітряної і жирової емболії в хірургічній практиці клініцистам відомо з 19-го століття. Важка повітряна емболія може виникати навіть при таких простих маніпуляціях як катетеризація променевої артерії, при проведенні інфузійної терапії через периферичну вену [38, 39, 110].

Попаданню мікроемболів в венозне русло може сприяти припідняте по відношенню до серця положення операційної рани і наявність широко відкритих венозних судин в операційному полі [110]. Слід підкреслити, що навіть в умовах операції з штучним кровообігом (ШК) болюсне введення розчинів в венозне русло є одним з основних джерел повітряних мікроемболів [38, 109, 101, 111-114].

В експериментальних дослідженнях показано, що навіть введення суспензії з мікроскопічних часток (з діаметром 2,5 - 3 μm) в сонну артерію тварин здатне приводити до інфаркту головного мозку, величина якого залежить від дози мікроемболів [115, 116]. По системі судин Вілізієва кола мікроемболи досягають структур протилежної півкулі і вертебро-базилярного басейну, що призводить до формування множинних інфарктів в корі і підкіркових ядрах [85]. Деякі з таких інфарктів можна виявити тільки при

гістологічному дослідженні тканин мозку, при цьому на макрорівні спостерігаються розвиток атрофії і демієлінізація структур мозку, які постраждали від мікроеMBOLІІ [116]. Болюсне введення повітря в сонну артерію також призводить до формування вогнищ ішемії в іпсілатеральній та у контрлатеральній півкулі [117]. Повітряні бульбашки перекривають просвіт капілярів, що призводить до формування множинних "бесперфузійних" вогнищ площею до 1,2 мм² [118, 119]. Частина інтраопераційних мікроеMBOLІВ, що потрапили в церебральні артеріоли, розпадається на більш дрібні фрагменти і вимивається з церебральних капілярів протягом перших годин після операції [38, 120]. На думку Carlan L.R. і Hennerici M. [121] (1998) гіперперфузія порушує процес вимивання мікроеMBOLІВ з церебральних судин, що посилює ішемію в зонах граничного кровопостачання або зонах, що кровозабезпечуються стенозованими артеріями. Також ця думка підтверджується дослідженнями Förster A. з співавт. (2008) [122]. Дані експериментального дослідження Omae T. зі співавт. (2000) [123], теж підтверджують цю гіпотезу. Дослідники показали, що при одночасному введенні мікроеMBOLІВ і перевязуванні сонної артерії інфаркти мозку мають в три рази більший об'єм у порівнянні з інфарктами, індукованими ізольованою емболізацією церебральних судин. У дослідженні Yurick R.J. з співавт. (2003) [124], був продемонстрований прямий зв'язок між рівнем артеріального тиску і відновленням перфузії в церебральних артеріях при їх оклюзії мікроеMBOLАМИ.

У дослідженні Полуніної А. (2009) з співавт., у пацієнтів після операцій на відкритому серці мало місце достовірне зниження вербальної і невербальної пам'яті і зорово-конструкційного мислення, тобто зниження функцій скронево-потиличних структур обох півкуль мозку [45]. У пацієнтів після АКШ, у яких кількість мікроеMBOLІВ було значно меншим, мало місце ізольоване зниження вербальної пам'яті в післяопераційному періоді. У той же час виконання класичного "лобного" тесту (Trail Making Test B) залишилося в обох групах на передопераційному рівні [125]. А в дослідженні церебрального кровотоку за допомогою позитронно-емісійної томографії, Badgaiyan R.D. з співавт. (2014),

було продемонстровано ослаблення регіонального кровотоку в двох найбільш важливих областях обробки пам'яті: медіальній скроневій частці і префронтальної кори в післяопераційному періоді [126].

Таким чином, етіологічна значимість інтраопераційної мікроемболізації головного мозку у розвитку когнітивних порушень після операцій з ШК в даний час визнається багатьма дослідниками.

Все більша увага приділяється профілактиці періопераційних ускладнень в кардіохірургії. Одними з найбільш грізних і важких ускладнень, що призводять до інвалідизації та смерті пацієнтів після аортокоронарного шунтування, є неврологічні [125]. Одним з факторів, що призводить до ураження центральної нервової системи під час цих операцій, є штучний кровообіг, при якому мікроемболізація, нефізіологічний характер кровотоку і церебральна вазоплегія, призводять до збільшення числа неврологічних ускладнень, розвитку ПОКД [10-15, 21, 22, 56, 57, 70, 124].

Існує ряд робіт, присвячених вивченню церебрального кровотоку у пацієнтів під час аортокоронарного шунтування в умовах ШК. Автори проводили аналіз як безпосередньо швидкісних показників кровотоку, так і детекції мікроемболів, кореляції цих даних з клінічним перебігом післяопераційного періоду [21, 22, 36-39, 56, 67, 71, 72, 82, 86, 120].

Найбільш частою причиною повітряної емболії визнають конструктивну недосконалість апарату ШК [75]. При використанні сучасних мембранних оксигенаторів мікроемболи частіше фіксують під час запуску ШК і рідше виявляють під час повного ШК. З метою зниження кількості мікроемболів в контурі АШК стали застосовувати артеріальні фільтри [125, 126]. Встановлено, що використання 25-мікронного фільтра супроводжується меншим числом мікроемболів, ніж при використанні 40-мікронного фільтра. Однак, Gregory S. Matte з співавт., (2016) вказує на те, що дрібні повітряні мікроемболи, які не затримуються артеріальним фільтром, в судинному руслі можуть зливатися і утворювати більші повітряні емболи, здатні перекривати просвіт капілярів [127].

Емболія, обумовлена конструктивними недоліками апарату ШК може посилюватися дефектами складання системи і помилками техніки ведення перфузії. Так, недостатня ретельність збірки, неповне видалення повітря з системи, при її заповненні і потраплянні повітря з АШК на початку штучного кровообігу, порушення герметичності комунікацій під час роботи; додавання холодних розчинів в «теплий» контур оксигенатора або початок ШК холодним перфузатом і швидке його зігрівання, помилка розрахунку об'ємної швидкості перфузії і кавітація крові при швидкісному виході через вузьку аортальну канюлю, збільшують кількість повітряних мікроемболів [73 - 75].

Іншим фактором неврологічних розладів у кардіохірургічних пацієнтів, оперованих в умовах ШК є гіперперфузія головного мозку [127] з розвитком олігемії. В умовах проведення анестезії у схожого контингенту загальнохірургічних хворих теж відзначається зниження перфузії головного мозку. Але при цьому мозковий кровотік знаходиться в суворій відповідності зі споживанням кисню мозком. Це досягається складною організацією процесу власного регулювання мозкового кровообігу – ауторегуляцією [128]. При цьому існує тісний двосторонній зв'язок між функціональним станом кожної клітини і діяльністю систем дихання, крові і кровообігу.

ШК ставить організм людини в такі нефізіологічні умови, при яких двостороннього зв'язку між організмом і апаратом немає, кровотік по малому колу практично відсутній, а грудна клітка і легені нерухомі [49, 75, 73]. У цих умовах навіть наближення ШК до природної перфузії (з високою об'ємною швидкістю рівною хвилинному об'єму крові) не може виключити неадекватності кровотоку і усунути розвиток гіпоксії тканин. Зниження тканинного кровотоку, незважаючи на цілком задовільні показники центрального кровообігу і загального кровотоку в органі є наслідком реакції організму на ШК у вигляді перерозподілу тонуусу судин [73, 129]. Кровотік у внутрішніх органах збільшується в порівнянні з зовнішніми органами. Цей захисний ефект в «природних» умовах спостерігається під час шоку і крововтрати. Сутність його полягає в тому, що під час різних патологічних

станів, що супроводжуються зниженням хвилинного об'єму серця (ХО), життєво важливі органи виявляються у відносно більш сприятливих умовах, ніж периферичні органи і тканини [73, 129].

Негативною стороною цього феномена є дисбаланс перфузії периферичних тканин з надлишковим кровотоком в життєво важливих органах. Він проявляється під час ШК погіршенням тканинного кровотоку, не дивлячись на досить великий загальний кровотік в даній судинній області. На рівні мікроциркуляції це виражається зменшенням числа функціонуючих капілярів і уповільненням капілярного кровотоку і виникнення капілярного стазу [129]. Förster A з співавт. (2008), вказує на патогенетичний зв'язок між гіперперфузією і мікроемболізацією судин головного мозку з подальшим розвитком пошкодження тканини мозку [122].

На додаток важливо відзначити, що стан гіперперфузії головного мозку може спровокувати низька об'ємна швидкість перфузії, зниження гематокриту під час ШК, низький рівень катехоламінів, гіпотермічна перфузія, виражена інтраопераційна артеріальна гіпотензія, втрата пульсуючого компонента потоку крові під час ШК, мікроемболізація церебральних судин, можливі оклюзійні захворювання судин головного мозку або неправильна постановка аортальної канюлі [129].

Також, незважаючи на значний досвід в проведенні кардіохірургічних операцій з використанням ШК, особлива увага приділяється тривалості ШК під час операції, як одного з факторів розвитку післяопераційного когнітивного дефіциту [23, 79 - 81]. У дослідженні Brown W.R. з співавт.(2000), вказується на пряму залежність між тривалістю ШК і кількістю реєстрованих мікроемболів [130]. Однак, в дослідженнях Zanatta P. з співавт. (2013), ця залежність не була підтверджена, а рівень мікроемболізація пов'язували з роботою АШК, хірургічними та перфузіологічними маніпуляціями [40, 41, 131]. Мікроемболізація церебрального кровотоку, викликана безпосередньо роботою АШК, також відзначається багатьма авторами як провідна причина розвитку ПОКД [38, 67, 132, 133].

Використання мембранних оксигенаторів дозволило знизити загальну кількість повітряних мікроемболів при кардіохірургічних втручаннях, однак, повністю проблему не вирішило. Показано, що різна конструкція апаратів штучного кровообігу пов'язана зі значними відмінностями в їх здатності видаляти повітряні мікроемболи з кровотоку [75]. Ця обставина має особливо велике значення при тривалих операціях з ШК [129]. Автори даних досліджень закликають хірургів і перфузіологів бути настільки ж уважними до повітряних мікроемболів, що надходять в венозне русло, як і в артеріальний русло.

У дослідженнях Rodriguez R. зі співавт. (2005) і Taylor R.L. зі співавт., (1999) продемонстрований прямий зв'язок між кількістю зареєстрованих на СМА повітряних мікроемболів під час операцій АКШ з ШК і діяльністю перфузіолога [134, 135]. Болюсне введення препаратів в венозний резервуар апарату ШК і, особливо, профілактична "промивка" магістралі з метою взяття крові для аналізу, були головними джерелами мікроемболів. Схильність перфузіолога промивати магістраль перед взяттям крові була достовірним предиктором кількості інтраопераційних мікроемболів [73, 74].

Підсумовуючи вищесказане, важливо відзначити, що проблема мікроемболізації мозкових артерій під час ШК є однією зі складових мультифакторного патогенезу церебральних ускладнень в кардіохірургії, і вимагає подальшого глибокого вивчення.

1.3 Вплив різних видів анестезіологічного забезпечення на ступінь формування ПОКД при проведенні АКШ в умовах ШК.

Щорічно у всьому світі мільйони пацієнтів різного віку піддаються впливу загальної анестезії, що забезпечує виконання діагностичних процедур і хірургічних втручань. Реакція людського організму на анестезію та операційну травму, являє собою універсальну комплексну відповідь біологічної системи на стресорний вплив. Зміни в усіх життєво важливих органах і системах, що викликаються гетерогенним класом хімічних сполук, реалізуються через множинні механізми, які до сих пір повністю не вивчені [131, 134]. Раніше

вважалося, що всі ефекти анестезії виникають досить швидко і також швидко зникають, а головний мозок повертається до свого передопераційного стану, як тільки анестетик видаляється з організму і пацієнт пробуджується [131]. Однак в даний час, у міру накопичення даних протягом останніх 10-20 років, факти про здатність загальної анестезії надавати нейротоксичний ефект на головний мозок стали об'єктом бурхливих дебатів, а часом і спекуляцій в медичному співтоваристві [124, 131].

Результати багатьох експериментальних досліджень, перші з яких були проведені ще багато років тому, показали негативний ефект ряду анестетиків на поведінкові і когнітивні функції у різних видів тварин, включаючи приматів [131, 135-137].

Про наявність післяопераційних змін когнітивних функцій і загальної анестезії як однієї з найбільш ймовірних причин вперше заговорили ще в середині минулого століття, коли в 1955 році, Bedford P.D. опублікував дані ретроспективного аналізу 1193 літніх пацієнтів, оперованих в умовах загальної анестезії [138]. Виявилося, що приблизно у 10% пацієнтів в післяопераційному періоді були виявлені когнітивні порушення різного ступеня вираженості: від легкого (у більшості пацієнтів) до важкого і стійкого когнітивного дефіциту, який досягав рівня деменції (у 18 пацієнтів).

Як наслідок, довгий час була усталена думка, що загальна анестезія є основним етіологічним фактором у розвитку післяопераційних деліріїв і когнітивних порушень. Однак, дані більшості сучасних досліджень вказують на відсутність зв'язку між частотою випадків делірію і післяопераційних когнітивних порушень і типом (загальна vs. регіонарна) анестезії [131, 134].

Дослідження впливу анестезії севораном і анестезії пропофолом у кардіохірургічних пацієнтів теж не виявили видимого зв'язку з розвитком ПОКД [24-27, 70]. У той же час є вказівки що, анестезія ізофлюраном під час кардіохірургічних операцій асоціюється з меншою частотою ПОКД, ніж анестезія севофлюраном або десфлюраном [139].

Гіпотеза про зв'язок між використанням бензодіазепінів і когнітивними порушеннями в післяопераційному періоді теж не знайшла підтвердження [131, 140]. Однак, в деяких дослідженнях був продемонстрований зв'язок між поглибленням загальної анестезії і розвитком ПОКД [138, 141], в той же час, як автори інших досліджень достовірного зв'язку між поглибленням загальної анестезії і розвитком післяопераційних когнітивних розладів не виявили [131, 142].

Наразі проводяться дослідження з вивчення біомаркерів нейронної травми при ПОКД. Привернули увагу біомаркери, такі як цитокіни запалення, амілоїд- β та тау-білки у спинномозковій рідині. S100 β і нейрон-специфічна енолаза є перспективними специфічними біомаркерами. Фармакологічні стратегії, розроблені для симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера, можуть мати важливе значення при лікуванні ПОКД. Холінергічні нейрони сильно порушені при хворобі Альцгеймера, і препарати-інгібітори холінергери (такрін, ривастигмін, галантамін та донепезіл) уповільнюють розпад ацетилхоліну в синаптичних щілинах, тим самим покращуючи когнітивні процеси. Ці засоби ефективні в зниженні проявів когнітивних порушень та вдосконалення повсякденної діяльності, однак їх ефективність ще не доведена [143].

Дані багаторазових рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що метод анестезії не відіграє причинної ролі при тривалих когнітивних порушеннях. ПОКД пов'язаний з поганим одужанням та збільшенням використання соціальної фінансової допомоги. Це також пов'язано з вищою смертністю (коефіцієнт небезпеки 1,63, довірчий інтервал 95% 1,11–2,38) [144].

Обґрунтуванням використання нітрогліцерину з метою зменшення виразності когнітивних порушень, послужили сучасні уявлення про механізм патологічного впливу повітряної мікроемболізації судин. Після повітряної мікроемболізації судин, повітряний ембол подразнює ендотелій, на що ендотелій реагує продукцією ендотелінів – 1,2,3, які викликають спазм судин, за чим може наступити тромбоз судин. Тому ендотелій, з метою захисту від

тромбозу, продукує ендогенні антикоагулянти: простациклін, АДФ-осфатазу, монооксид азоту (NO). Фармакологічна дія нітрогліцерину базується на стимуляції синтезу і звільнення із ендотелію монооксидазоту за рахунок стимуляції в ендотеліоцитах гуанілат-циклазної реакції. Тому застосування нітрогліцерину, який посилює цю захисну реакцію ендотелію за рахунок стимуляції синтезу монооксидазоту, виглядає науково обґрунтованим. [145, 146]

Обґрунтування доцільності використання з нейропротекторною метою в/в інфузії норадреналіну базується на підвищенні під дією норадреналіну системного АТ і, відповідно, церебрального перфузійного тиску, що могло покращити перфузію мозкової тканини і запобігти розвитку ПОКД. [147]

Проведений аналіз літературних даних свідчить про те, що в даний час проблема пошкодження головного мозку при операціях на серці в умовах штучного кровообігу тривалий час залишається актуальною. Постійна робота щодо поліпшення методів оперативного лікування, модернізація анестезіологічного забезпечення та апаратури штучного кровообігу, застосування нових фармакологічних препаратів привела до вираженого зменшення кількості важких неврологічних ускладнень, але збільшення середнього віку оперованих пацієнтів, в яких знижені резерви адаптації центральної нервової системи, призводить до збереження високого відсотка післяопераційних когнітивних дисфункцій. Робота по вирішенню цієї проблеми триває.

Висновки до розділу 1.

Підводячи підсумок огляду літератури за проблемою профілактики ПОКД у хворих після АКШ із ШК можна зробити наступні висновки:

– у сучасних наукових працях, ґрунтовний аналіз причин розвитку ПОКД відсутній, натомість автори фокусують свою увагу на вирішенні суто технічних проблем при наданні анестезіологічної підтримки;

– поряд з досить детальним описом ускладнень, в тому числі з боку ЦНС, які виникають у пацієнтів після АКШ із ШК, у сучасних наукових працях відсутній єдиний ефективний протокол профілактики подібних порушень;

– у сучасних наукових працях відсутні чіткі критерії мінімально припустимого рівня щільності потоку мікроемболів на різних етапах оперативного втручання при використанні ШК, при якому мінімізується ризик виникнення стійких когнітивних порушень у післяопераційному періоді;

– різноманіття існуючих методів свідчить про те, що ідеальний спосіб профілактики ПОКД у хворих після АКШ із ШК ще не знайдений.

Дані обставини диктують необхідність удосконалення існуючих, і розробки нових ефективних методик профілактики ПОКД, що й послужило підставою для проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнтів

Протоколи даного дослідження були розглянуті та схвалені на засіданні вченої ради хірургічного факультету Національного університета охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та Локальною етичною комісією Національного університета охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. На участь у дослідженні хворі давали письмову згоду.

У дослідження були включені 110 кардіохірургічних пацієнтів, які проходили хірургічне лікування з приводу ішемічної хвороби серця (МКХ I20.8, I20.0, I23.8, I25.2) в Одеській обласній клінічній лікарні та ДУ «Інститут Серця МОЗ України» з 2017 р. по 2019 рр.

Всім пацієнтам проводилася операція аортокоронарного шунтування в умовах ШК. За класифікацією фізичного статусу пацієнтів Американського товариства анестезіологів (ASA) всі пацієнти оцінювались III-IV класом. 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 II-III ступеня;
- цукровий діабет у стадії декомпенсації;
- важкі супутні соматичні захворювання;
- стенози в області біфуркації загальної сонної або внутрішньої сонної артерії більше 40% або операції на каротидних артеріях;
- 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.

Об'єм вибірки визначався за кумулятивною функцією розподілу ймовірностей випадкової величини. Дизайн дослідження: когортне проспективне.

Методом блокової рандомізації всі пацієнти були 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 групи (n=38), на етапі зігрівання і виходу зі ШК застосовувалася методика, яка передбачала введення, впродовж 15 хвилин, вазодилітатору (нітрогліцерину) в дозі 5 мкг/кг/хв. на тлі високої продуктивності апарату штучного кровообігу (АШК) (об'ємна швидкість перфузії (ОШП) = 120% - 130%) для нівелювання гемодинамічних ефектів нітрогліцерину. Пацієнтам II групи (n=38) також на етапі зігрівання і виходу зі ШК, впродовж 15 хвилин, застосовувалася методика, яка передбачала введення вазопресору (норадреналіну) в дозі 0,040-0,100 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%.

Клінічні та демографічні характеристики пацієнтів представлені в таблиці 2.1.

Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі у всіх досліджуваних групах не мало гендерних відмінностей. Пацієнти контрольної групи (48,9±2,4 років) були дещо молодше в порівнянні з хворими, віднесеними до I та II основних груп (52,7±1,4 і 53,8±1,1, відповідно) однак статистично значущих вікових відмінностей між групами знайдено не було ($p>0,05$).

Таблиця 2.1

Клінічні характеристики обстежених хворих.

Показник	Контрольна група (n=34)	I група (n=38)	II група (n=38)	
Чоловіки, абс., %	18 (52,9%)	19 (50,0%)	20 (52,6%)	
Жінки, абс., %	16 (47,1%)	19 (50,0%)	18 (47,4%)	
Вік, років (M±m)	48,9±2,4	52,7±1,4	53,8±1,1	
Тривалість захворювання, років (M±m)	1,4±0,2	1,4±0,2	1,4±0,1	
Інфаркт в анамнезі, абс., %	5 (14,7%)	5 (13,1%)	6 (15,7%)	
Фібриляція передсердь, абс., %	4 (11,8%)	4 (10,5%)	3 (7,9%)	
Гіпертонічна хвороба, абс., %	23 (67,6%)	27 (71,1%)	28 (73,7%)	
Систолічний артеріальний тиск (АТс), мм рт ст (M±m)	156,3±4,6	159,5±3,4	157,7±2,8	
Функціональний клас NYHA, %	III	19 (55,9%)	23 (60,5%)	22 (57,9%)
	IV	15 (44,1%)	15 (39,5%)	16 (42,1%)
ІМТ, кг/м ² (M±m)	24,7±1,1	25,1±1,3	24,8±0,9	
Цукровий діабет, абс., %	2(5,9%)	3(7,9%)	4(10,5%)	
Куріння, абс., %	18 (52,9%)	19 (50,0%)	18 (47,4%)	
ТГ (ммоль/л) (M±m)	3,9±0,4	4,0±0,3	4,2±0,3	
ФВ ЛШ, % (M±m)	44,8±1,1	45,2±0,9	44,9±0,8	
Легенева гіпертензія > 50%	5 (14,7%)	6 (15,8%)	4 (10,5%)	
Ниркова недостатність (вихідні показники кліренсу креатиніну < 90 мл/хв.)	3 (8,8%)	4 (10,5%)	2 (5,3%)	

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p>0,05$)

Так само не було знайдено відмінностей між групами за тривалістю захворювання. Хворі контрольної групи знаходилися на диспансерному обліку до направлення на операцію $1,4\pm 0,2$ років, I групи - $1,4\pm 0,2$ років, II групи - $1,4\pm 0,1$ років ($p>0,05$). Втім, прояви ІХС у них реєструвалися впродовж набагато довшого періоду – 8 років та більше, в окремих випадках – 20 років.

При аналізі ЕКГ у пацієнтів, які були включені в дану роботу, нами були виявлені порушення ритму у вигляді ФП у 11 (10,0%) випадках. Фібриляція передсердь (пароксизмальна або постійна форма) в передопераційному періоді була виявлена у 4 (11,8%) хворих контрольної групи, 4 (10,5%) хворих 1-ої основної групи і 3 (7,9%) пацієнтів 2-ої основної групи. Міжгрупові відмінності щодо розподілу фібриляції передсердь були статистично недостовірними ($p>0,05$).

У той же час, стан функцій серця по NYHA, наявність гіпертонічної хвороби та легеневої гіпертензії розподілялося в трьох групах кардіохірургічних хворих однаково. Для оцінки ступеня серцевої недостатності у пацієнтів, нами використовувалася класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) [143]. У 64 (58,2%) обстежених хворих була виявлена недостатність кровообігу III функціонального класу (ФК) за NYHA., а у 46(41,8%) – IV ФК (табл.2.1).

Такий розподіл відповідає наступним класам Killip [144]. Осіб без клінічних ознак серцевої недостатності (СН) у групах не було. Більшість пацієнтів (99 або 98,0%) належали до II класу Killip, у них визначалися хрипи у легенях та набухання яремних вен. У 2 (1,8%) пацієнтів були ознаки гострої лівошлуночкової недостатності на момент надходження. У хворих, що прийняли участь у дослідженні не було випадків кардіогенного шоку та периферійної вазоконстрикції (Killip клас IV).

В усіх випадках фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) була вище 40%, складаючи в середньому $44,8\pm 1,1\%$ у контрольній групі, $45,2\pm 0,9\%$ у I групі та $44,9\pm 0,8\%$ - у II групі ($p>0,05$).

У більшості хворих відзначалася артеріальна гіпертензія, середні значення систолічного артеріального тиску склали у контрольній групі $156,3 \pm 4,6$ мм рт ст, у I групі - $159,5 \pm 3,4$ мм рт ст, а у II групі - $157,7 \pm 2,8$ мм рт ст.

Активних курців (осіб, що не пілягають впливу second-hand або third-hand тютюнопродуктів, а безпосередньо вживають тютюн шляхом інгаляції продуктів його тління (цигарки, піпа, айкоси тощо)) було 55 (50,0%) осіб, їх розподіл по створеним клінічним групам був рівномірним – 52,9%, 50,0% та 47,4% ($p > 0,05$). Середній рівень експозиції у пачко-роках склав $12,3 \pm 0,2$.

Щодо рівня тригліцеридемії то даний показник коливався від $3,9 \pm 0,4$ ммоль/л у контрольній групі до $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л у II групі. У 2 (5,9%) пацієнтів контрольної групи, 3 (7,9%) – I групи та 4 (10,5%) – II групи виявлено цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Випадків інсулін-залежного діабету 1 типу у обстежених пацієнтів не було. Так само не було й пацієнтів з верифікованим ГПМК або декомпенсованою дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) III ступеня, які могли б вплинути на вираженість вихідних когнітивних порушень.

При рентгенологічній оцінці стану малого кола кровообігу непрямих ознак легеневої гіпертензії та ТЕЛА не виявлено. Втім, під час ехокардіографічного дослідження у кожного шостого пацієнта було визначено підвищення градієнту тиску на легеневій артерії більше 50%.

Щодо проявів ниркової недостатності, яку ми розглядаємо як частину кардіоренального синдрому у хворих на ІХС, то даний патологічний стан зустрічався лише у 3 (8,8%) пацієнтів контрольної групи, 4 (10,5%) – I групи, та 4 (5,3%) – II групи ($p > 0,05$).

Усі обстежені пацієнти отримували стандартну терапію, відповідно до чинних рекомендацій по лікуванню ІХС та СН [148]. При оцінці анамнестичних даних щодо вживання пацієнтами різних ліків одержані наступні дані (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Фармакотерапія, що передувала госпіталізації.

Показник	Контрольна (n=34)		I група (n=38)		II група (n=38)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ацетилсаліцилова кислота	26	76,4	28	73,7	30	78,9
Клопідогрель	4	11,8	6	15,8	7	18,4
Варфарин	1	2,9	2	5,3	1	2,6
Дабігатран	3	8,8	2	5,3	3	7,9
Прасугрел	–	0,0	–	0,0	1	2,6
Тікагрелор	–	0,0	–	0,0	1	2,6
Еноксапарин	–	0,0	–	0,0	–	0,0
Фондапаринукс	–	0,0	–	0,0	–	0,0
нефракціонований гепарин	–	0,0	–	0,0	–	0,0
антагоністи глікопротеїнів Пь–Ша	1	2,9	2	5,3	2	5,3
інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	19	55,9	20	52,6	22	57,9
β-блокатори адренорецепторів	23	67,6	26	68,4	29	76,3
Сартани	4	11,8	6	15,8	3	7,9
Інші	12	35,3	15	39,5	19	50,0

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$).

Соматичний стан пацієнтів, що були відібрані до чинного дослідження, відповідав 3 - 5 балам за Європейською системою оцінки ступеня ризику несприятливого результату аортокоронарного шунтування [149].

Середня тривалість оперативного втручання в групах, що були обстежені, не мала статистичної різниці і становила в середньому $270,4 \pm 1,3$ хв., середня тривалість анестезії – $346,7 \pm 1,8$ хв. Середня тривалість штучного кровообігу становила $143,2 \pm 1,8$ хв., а перетискання аорти – $89,9 \pm 1,3$ хв. Середня кількість накладених коронарно-венозних анастомозів склала $3,96 \pm 0,4$.

При детальному аналізі часових характеристик оперативних втручань (АКШ) у різних клінічних групах, статистично значущих відмінностей між ними не було знайдено (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Часові характеристики проведених оперативних втручань.

Показник	Контрольна група (n=34)	I група (n=38)	II група (n=38)
Тривалість анестезії (хв.)	333,2±4,7	356,7±3,2	350,1±3,9
Тривалість операції (хв.)	265,1±4,2	277,1±3,6	269±3,2
Тривалість ШК (хв.)	146,3±3,3	139,8±2,4	143,5±2,1
Тривалість перетискання аорти (хв.)	88,6±2,8	91,1±2,4	90±1,7

Примітка: групи є порівнюваними за всіма наведеними показниками ($p>0,05$)

В процесі всіх операцій використовувався стандартний протокол анестезії та хірургічної техніки.

Після надходження пацієнта в операційну, встановлювали периферичний венозний катетер G18, пульсоксиметричний датчик для контролю сатурації, моніторингу ЕКГ в 3 стандартних відведеннях з аналізом сегменту ST. Після чого, для проведення моніторингу інвазивного АТ, встановлювали катетер у променеву артерію.

Інфузію рідини починали після постановки внутрішньовенних катетерів в обсязі 10 мл/кг протягом 30 хв. та використовували збалансовані сольові розчини.

Індукція анестезії проводилася фентанілом в дозі 3 ± 0.5 мкг/кг і пропофолом в дозі 2 ± 0.3 мг/кг. Підтримуюча анестезія на працюючому серці - севофлюраном низкопоточним методом в дозі 1-1,5 МАК, фентанілом в дозі 5 ± 0.6 мкг/кг, а під час ШК пропофолом в дозі 3 ± 0.4 мг/кг·год і фентанілом в дозі

5 ± 0.6 мкг/кг·год. Релаксація поводилась рокуронієм бромідом в стандартній дозі.

Штучна вентиляція легень проводилася наркозним апаратом «Drager Primus» (Німеччина) із застосуванням напівзакритого контуру в режимі нормовентиляції з концентрацією кисню (F_iO_2) 45%-60% з підтримкою парціального тиску кисню в артеріальній крові (P_aO_2) на рівні 100-200 мм рт.ст. та нормакапнії (pCO_2 35-45 мм рт.ст.). Дихальний об'єм становив 7-8 мл/кг, частота дихання – 10 подихів за 1 хв. Параметри вентиляції контролювали шляхом визначення газового складу артеріальної крові на газоаналізаторі «ABL800 Flex Series 835» (Radiometer, Данія)

Перед канюляцією магістральних судин внутрішньовенно вводили гепарин в дозі 300 ОД/кг ваги хворого. Канюляцію судин виконували після досягнення активованого часу згортання крові більше 460 секунд, АЧТЧ більше 120 секунд.

ШК проводилося апаратом «Stokert» (Німеччина) з використанням екстракорпоральних контурів з оксигенаторами «Terumo» (Італія).

Фізіологічний контур ШК включав мембранний оксигенатор, венозний резервуар, 40-мікронний артеріальний фільтр, систему магістралей і конекторів.

Первинний об'єм заповнення фізіологічного контуру ШК становив 1200-1700 мл. У первинне заповнення входили кристалоїдні розчини (розчин Рингера), колоїди (4% розчин сукцинілірованого желатину («Гелоспан»)), гепарин 7500 ОД, буферні основи (4,2% розчин натрію гідрокарбонату), осмотичні діуретини (маніт 0,5 г/кг). Глюкозо- і лактат-вмісні розчини у складі первинного об'єму заповнення не використовувалися.

Охолодження і зігрівання циркулюючої крові проводилося за допомогою теплообмінників «Gambro» (Швеція).

Під час ШК контролювали артеріальний тиск (АТ) і температуру тіла, а також кожні 20 - 40 хв. проводився контроль кислотно-лужного стану та газового складу артеріальної та венозної крові.

Непульсуючий кровотік підтримувався на рівні 2.2 - 2.6 л/хв/м², а середній перфузійний тиск утримувався на рівні 60-80 мм рт. ст. Операції проводилися в умовах помірної гіпотермії (T=+32° C).

Критеріями адекватної перфузії служили: тиск у променевій артерії 60 – 80 мм рт. ст., діурез 2-3 мл/кг/год., градієнт градієнт назофарингеальної і ректальної температур – не більше 2°С.

Всім пацієнтам проводилася серединна стернотомія, поперечне перетискання аорти, а також антероградна кров'яна фармакохолодова кардіоплегія.

Проведення кардіоплегічного захисту міокарда складалося з наступних основних етапів:

1. після початку ШК і досягнення розрахункової продуктивності апарата ШК, припиняли ШВЛ, проводився дренаж лівих відділів серця;
2. обжималися тисьми на порожнистих венах;
3. для проведення кардіоплегії встановлювали антеградну кардіоплегічну канюлю в аорту;
4. при досягненні температури в дистальному відділі стравоходу +30°С - +32°С і температури міокарда +18°С накладали зажим на аорту;
5. перфузіолог починав вводити кардіоплегічний розчин шляхом подачі оксигенованої крові, змішаної з кристалоїдним розчином калію, за допомогою подвійного роликового насоса. При цьому кров'яний кардіоплегічний розчин проходив через спеціальний теплообмінник, для охолодження до +8°С - +12°С. Кардіоплегічний розчин вводився зі швидкістю 200 мл/хв. (при вираженій гіпертрофії швидкість збільшували до 300 мл/хв.) з тривалістю 4-5 хв., до повної зупинки серця;
6. повторні введення кардіоплегічного розчину проводили через 20-30 хв. інтервали для підтримки електромеханічної пасивності і гіпотермії міокарда, як правило, виконували антеградно і одночасно через венозні шунти зі швидкістю 200 мл/хв. протягом 1-2 хв.;

7. критерієм адекватності кардіоплегії вважали відсутність електричної активності серця на ЕКГ, при цьому зовнішня температура лівого шлуночка становила $+14^{\circ}\text{C}$ - $+16^{\circ}\text{C}$ (контроль температури міокарда проводили за допомогою термодатчика фірми «YIS» (США)).

Всім пацієнтам проводилося аортокоронарне шунтування. Кількість шунтів удосліджуваних хворих варіювало від 3 до 5 (у середньому $3,7\pm 0,1$). Тривалість ШК і перетискання аорти у всіх групах були приблизно однаковими. Міжгрупові показники по розподілу цих ознак були достовірними.

У ранньому післяопераційному періоді у дорослих пацієнтів проводилася пролонгована ШВЛ апаратами «Maquet» (Німеччина) по напіввідкритому контуру киснево-повітряною сумішшю з подальшим переходом на допоміжну вентиляцію та спонтанне дихання.

Здійснювалася нормалізація параметрів гемодинаміки за допомогою кардіотонічних препаратів добутаміну і норадреналіну та вазодилататора нітрогліцерину.

Корекція коагуляційного гомеостазу проводилася за допомогою нефракціонованого гепарину.

Медикаментозна терапія післяопераційного періоду включала корекцію адекватного гемо- гідробалансу, кислотно-лужної рівноваги, елекролітного балансу.

Для зменшення наслідків мікроемболізації церебральних судин з розвитком ПОКД нами були розроблені і досліджені дві методики нейропротекторного захисту мозку: перша - з використанням в/в інфузії нітрогліцерину; друга – з застосуванням в/в інфузії норадреналіну.

В І-ій клінічній групі нейропротекторний ефект досягався внутрішньовенним введенням нітрогліцерину в дозі 5 мкг/кг/хв. , але не більше 20 мкг/кг для уникнення токсичних впливів нітрогліцерину, в тому числі метгемоглобінемії. Введення препарату виконували в кінці ШК тривалістю 15 хв. на тлі підвищеної продуктивності апарату ШК (120% - 130% ОШП) під контролем

транскраніальної перфузії та параметрів гемодинаміки (артеріальний тиск підтримували на рівні не нижче 40 мм рт. ст. (в середньому $62,4 \pm 1,8$ мм рт. ст.)).

В II клінічній групі в кінці ШК під час зігрівання пацієнта на тлі нормальної продуктивності апарату ШК (100% ОШП) інфузійно вводився норадреналін в дозі 0,040-0,100 мкг/кг/хв. до досягнення цільового артеріального тиску 100-110 мм рт. ст. (в середньому $105 \pm 0,5$ мм рт. ст.). Тривалість введення також була 15 хвилин.

В контрольній групі проводилася перфузія за стандарною методикою, без введення вазоактивних препаратів в кінці штучного кровообігу. Гемодинаміка підтримувалась продуктивністю апарату ШК (збільшенням або зменшенням ОШП), а також інфузією кристалоїдів, для уникнення гіповолемії.

2.2. Методи дослідження функціонального стану серця і системної гемодинаміки.

Методи функціональної діагностики серцево-судинної системи і функціонального стану серця були засновані на оцінці реєстрації рутинних показників (пульс, артеріальний тиск і т.д.) і дослідженні показників, які використовувалися для виконання наукових завдань даної роботи.

2.2.1. Електрокардіографічне дослідження

Трансторакальна електрокардіографія (ЕКГ) виконувалася всім пацієнтам за стандартизованим протоколом з реєстрацією показників у 12 відведеннях апаратами «6-NEC» (Німеччина) і «Personal 120» (Італія). Дане дослідження проводили в момент надходження пацієнта до стаціонару, а також за потребою у до- та післяопераційному періоді. Щоденний ЕКГ-моніторинг після операції здійснювали за допомогою кардіомонітору «HEACO» (Китай).

Відкоригований інтервал QT (QTc) оцінює інтервал QT при стандартній частоті серцевих скорочень 60 ударів на хвилину. Це дозволяє порівнювати значення QT за часом при різних частотах серцевих скорочень і покращує

виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення аритмії. У даному дослідженні використовувалася формула Фредеріції: $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$ [150].

При аналізі ЕКГ звертали увагу на наявність ознак ішемії, в тому числі субендокардіальної (депресією ST), а також трансмуральної або субепікардіальної (елевація ST). Зубець T швидше відображає мінливий функціональний стан міокарда при ішемії, при швидкій нормалізації інвертованого зубця прогноз є більш сприятливим.

До основних ЕКГ-ознаками оборотної ішемії належать горизонтальна або косонисхідна депресія сегмента ST, сплющення або негативізація зубця T та динаміка цих змін у часі. У якості додаткових ознак розглядали появу на ЕКГ блокад і аритмій, які раніше були відсутні у даного хворого.

2.2.2. Методика проведення ехокардіографічного дослідження

Метод ехокардіографії використовувався нами для оцінки вихідних гемодинамічних показників, динаміки їх змін у післяопераційному періоді.

Ехокардіографічне дослідження проводили за допомогою апарату «SONOLINE VersaPlus» (SIEMENS, Німеччина) за стандартною методикою [151] у М- і В-режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції фазованим датчиком 2,5 MHz.

Ехо-КГ включало одномірне та двомірне дослідження в режимі секторального сканування, спектральне доплерівське дослідження в постійно-хвильовому та імпульсному режимах.

Оцінка регіонарної скорочувальної функції лівого і правого шлуночків серця виконувалась відповідно до вимог Американського ехокардіографічного товариства [151].

2.2.3. Транскраніальне доплерографічне моніторування

Дослідження проводилося на апараті «Ангіодін» (ТОВ БИОСС), з використанням одного імпульсно-хвильового ультразвукового моніторного

датчика з частотою 2 мГц в проєкціях середніх мозкових артерій (СМА) транстемпоральним доступом [108,110]. Датчик розташовувався праворуч або ліворуч над скроневими областями, в області «ультразвукового вікна» (тонка ділянка черепної кістки), що дозволяло отримати сигнал від кровотоку по артеріях мозку через кістковий екран черепа (рис. 2.1).

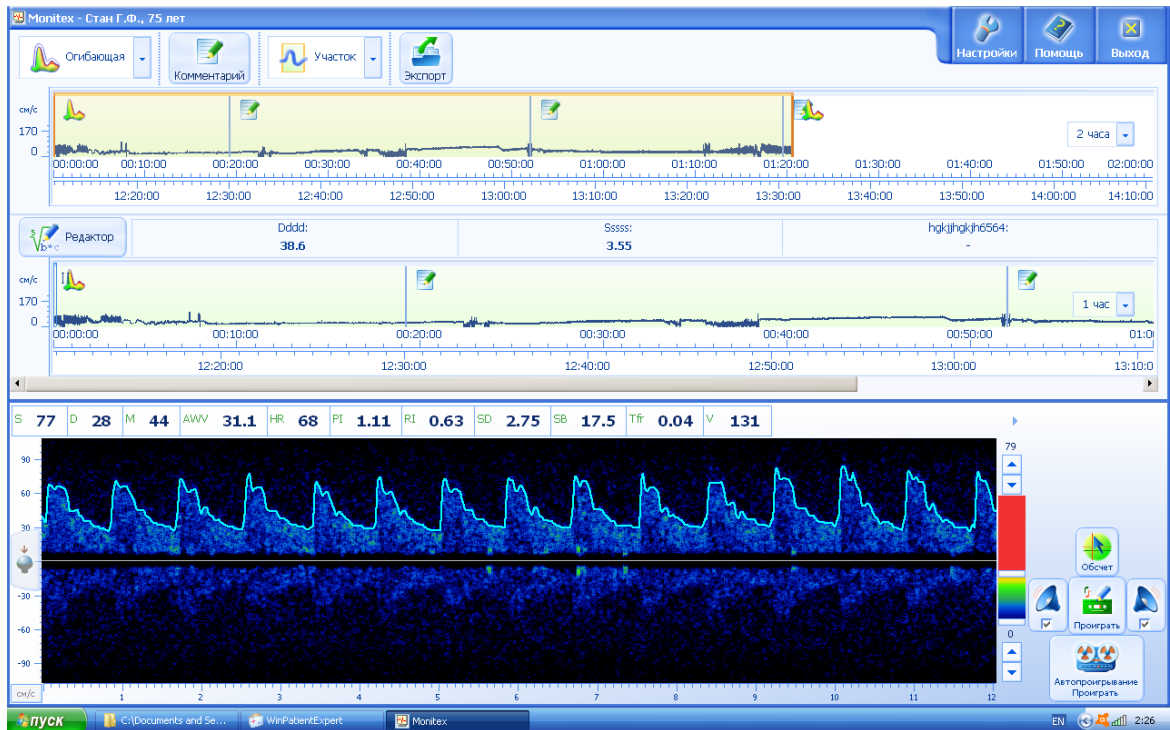


Рис. 2.1 Картина кровотоку по середньо-мозковій артерії.

При підготовці пацієнта до моніторингу визначалися прозорість і розташування ультразвукового вікна. Після кріплення шолома на голові пацієнта виконувалася інсонація СМА. Після досягнення найкращого співвідношення «сигнал-шум» датчик фіксувався в цьому положенні. Для фіксації датчика при локації СМА використовувався головний шолом. Після установки датчика включалася програма моніторингу і виконувся запис доплерограми з одночасним відображенням кривих на дисплеї [116,117].

Визначалися швидкісні характеристики кровотоку і мікроемболічні сигнали. У інтраопераційному періоді реєструвалися систолічна (СистШВ) і діастолічна швидкість (ДіастШВ) кровотоку, які визначалися як максимальні значення швидкості кровотоку під час систоли і діастоли. Середня швидкість

кровотоку (СредШВ) визначалася як інтегральне значення максимальної швидкості кровотоку за серцевий цикл. Пульсаційний індекс, що характеризує циркуляційний опір в басейні артерії, що досліджується, розраховувався за такою формулою: Пульсаційний індекс = $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$. Індекс опору (ІО; індекс Пурселл) визначався як відношення різниці максимальної та мінімальної швидкостей до значення максимальної швидкості: $ІО = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$. Збільшення або зниження цього індексу також вказують на відповідні зміни периферичного опору в басейні артерії, що досліджується. Значення систоло-діастолічного відношення (СД; індексу Стюарта) визначається відношенням систолічної та діастолічної швидкостей: $СД = \text{СистШК} / \text{ДіастШК}$ [116,117].

Всі розрахунки гемодинамічних індексів були виконані за допомогою програми «Meditex».

Під час інтраопераційного моніторингу проводилася реєстрація повітряних мікроемболів. Критерії, відповідно до яких диференціювалися повітряні мікроемболи і артефактні сигнали, були наступними:

1. Коротка тривалість сигналу (менше 0,3 сек.);
2. Одностороння спрямованість сигналу (двонаправлений сигнал характерний для артефактів);
3. Амплітуда сигналу від мікроембола перевищує амплітуду сигналу від мозкового кровотоку (поріг - 5 дБ);

Виникнення характерного звукового сигналу типу клацання при переміщенні мікроембола по судині.

2.2.4. Дуплексне дослідження брахіоцефальних судин.

Визначали наявність та локалізацію атеросклеротичних бляшок артерій шиї, хід внутрішньої сонної артерії, її тип (S-образна, С-образна, наявна ротація), особливості локальної гемодинаміки (збільшення лінійної швидкості

кровоотоку (ЛШК) та наявність турбулентних потоків крові). Аналізували пікову систолічну швидкість, кінцеву діастолічну швидкість, середню лінійну швидкість кровотоку, індекс периферичного опору.

Дослідження проводилось на ультразвуковому сканері експертного рівня «Philips En Vizor HD»(США) мультичастотним лінійним датчиком частотою 7 - 14 Гц.

2.2.5. Контроль гемодинаміки та нейромоніторинг.

Усім пацієнтам проводили моніторинг артеріального тиску (АТ) та центрального венозного тиску (ЦВТ) за допомогою інвазивного методу монітором «Dräger Infinity Delta» (Німеччина).

Інвазивне вимірювання АТ і ЦВТ вимагало прямого доступу до відповідних судин (артеріального - зазвичай це променева артерія, а венозного – v. jugularisint.dex.). Судини катетеризували на доопераційному етапі.

Вимірювання гідравлічного тиску проводилося за допомогою спеціальних датчиків тиску, які перетворюють аналоговий сигнал в цифровий показник на моніторі.

У порівнянні з традиційним апаратним вимірюванням АТ, яке проводиться в заданій інтервальній періодичності та показники якого можуть виявитися недостатньо достовірними, інвазивний моніторинг АТ, проходить безперервно в режимі «реального часу» і дозволяє в критичні моменти вчасно реагувати на зміни гемодинаміки і скорегувати цілеспрямоване лікування, яке проводиться. Оскільки ШК проводиться на тлі помірної гіпотермії, в тому числі для захисту головного мозку, і, порівняно мало можливостей для контролю мозкової функції під час операції і штучного кровообігу, ми активно використовували церебральну оксиметрію і BIS-моніторинг.

Основними перевагами цих методів є інформативність, неінвазивність і безпека. Метод церебральної оксиметрії використовувався для виявлення церебральної ішемії, а BIS-моніторинг – для прямого вимірювання ефекту

загальної анестезії на центральну нервову систему. Моніторинг проводився протягом всієї анестезії і ШК.

Моніторинг церебральної оксиметрії проводили за допомогою монітора «Cerebral RedOx Research Monitor» (CRITIKON, Великобританія). BIS-моніторинг за допомогою монітора «Dräger Infinity Delta» (Німеччина).

2.3. Клініко-лабораторні дослідження

Всім пацієнтам, під час анестезії кожену годину, а під час ШК кожні 20-30 хв., проводили забір артеріальної крові для проведення гематологічних та біохімічних аналізів.

Досліджувалися наступні показники: рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість тромбоцитів, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий індекс, гази крові та кислотно-лужний стан.

В найближчому післяопераційному періоді забір крові для проведення аналізів проводився кожні 4-6 годин.

Зразки артеріальної крові досліджувалися з використанням гематологічного аналізатора «Abbott CELL-DYN-3700 SL Beckman» (США).

Дослідження біохімічних проб крові проводилися за допомогою аналізатора «ABL800 Flex Series 835» (Radiometer, Данія), визначали кислотно-лужний стан і газовий склад крові, рівень електролітів (K^+ , Ca^{++} , Na^+) і лактату перед початком операції та кожні 24 години протягом 3 днів після її закінчення [152].

Активність кардіоспецифічних ферментів та ізоферментів сироватки крові (тропонін I, МВ-КФК) досліджувалася у кожного пацієнта перед початком операції та кожні 24 години протягом 3 днів після її закінчення.

2.4. Критерії післяопераційного делірію

Діагноз післяопераційного делірію ставився при виникненні у пацієнта в першу або другу добу після операції наступних розладів, у відповідність до

критеріїв Діагностичного і Статистичного Керівництва з Психічних Розладів, 5-е видання, Американської психіатричної асоціації [152]:

а. Розлади свідомості (тобто, зниження ясності усвідомлення навколишнього оточення зі зниженням здатності фокусувати, підтримувати або перемикає увагу);

б. Зміни в мисленні (дефіцит пам'яті, дезорієнтація, розлади мови) або розвиток розладів сприйняття;

с. Перераховані вище психічні розлади розвинулися протягом короткого періоду часу (годин або днів) і мають тенденцію флюктуувати протягом доби.

Зважали також на наявність ознак ліпотімії, запаморочення, епізодів короткочасного знепритомнення.

2.5. Нейропсихологічне тестування

Нейропсихологічне тестування проводилося в ізолюваному приміщенні перед операцією (перший день надходження) та у післяопераційному періоді починаючи з п'ятої доби післяопераційного періоду але не пізніше сьомої доби в період з 12.00 -16.00 за місцевим часом. На момент проведення тестування вплив седуючих та наркотичних препаратів виключався. При повідомленні пацієнтом про втому, тестування припинялося і переносилося на наступний робочий день. Таким чином, в післяопераційному періоді в більшості випадків тестування проводилося в два етапи. Коротка характеристика тестів, що були надані пацієнтам, наведена нижче.

МІНІ-ОПИТУВАЛЬНИК КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ (Mini Mental State Examination, MMSE) [153] - призначений для скринінгової оцінки орієнтованості, пам'яті, рахування, називання предметів, повторення, розуміння і конструювання (рис. 1 Додатку В). Тест включав 15 простих проб, рівень виконання яких оцінювався від 0 до 2 балів.

Застосовуючи Коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE) ми оцінювали:

1. Орієнтування в часі. Пацієнт повинен був повністю назвати сьогоднішнє число, місяць, рік і день тижня. Якщо хворий самостійно і правильно називав сьогоднішній день, число, місяць та рік зараховувався максимальний бал (5). 4 бали зараховувались, якщо хворому доводилось ставити додаткові уточнюючі запитання. Кожна помилка чи відсутність відповіді знижувала оцінку на 1 бал.

2. Орієнтування в місці. Пацієнт повинен був повністю розповісти де він знаходиться: назвати країну, область, місто, установу, в якій перебуває, номер палати (або поверх). Якщо відповідь була не повна, задаюлись додаткові питання. Кожна помилка чи відсутність відповіді знижувала оцінку на 1 бал.

3. Сприйняття. Пацієнта просили запам'ятати і повторити три слова, наприклад «дерево, кімната, вікно». Слова вимовлялись розбірливо, зі швидкістю одне слово в секунду. Кожне слово, яке пацієнт вірно повторив, оцінювалось в 1 бал. Слова пред'являлись стільки разів, скільки це було необхідно, щоб випробуваний правильно їх повторив. В балах оцінювалось лише перше повторення.

4. Концентрація уваги. Тест полягав в послідовному відніманні від 100 по 7. Було досить п'яти вирахувань (до «65»). Кожна помилка знижувала оцінку на 1 бал.

5. Пам'ять. Пацієнт повинен був згадати слова, які заучували в пункті 3. Кожне правильно назване слово оцінювалось в 1 бал.

6. Мова. Пацієнту послідовно демонстрували кілька предметів з запитанням «Що це таке?», він повинен був правильно назвати кожний. Кожна правильна відповідь – 1 бал.

7. Пацієнта просили запам'ятати і повторити вказану складну в граматичному відношенні фразу. Правильне повторення фрази оцінювалось в 1 бал.

8. Виконання трьохетапної команди. Пацієнту на словах давали команду, що передбачала послідовне здійснення трьох дій. Кожна виконана дія оцінювалась в 1 бал.

9. Читання. Пацієнту давали письмову команду, що була написана великими друкованими літерами, він повинен був прочитати її та виконати. Вірне виконання команди – 1 бал.

10. Письмо. Пацієнту давали завдання самостійно написати осмислене і граматично закінчене речення. За правильне виконання завдання нараховували 1 бал.

11. Копіювання. Пацієнту надавали геометричний малюнок двох п'ятикутників з рівними кутами, що перетинаються, який він повинен був перемалювати. За вірне виконання цього завдання нараховували також 1 бал. А якщо пацієнт відображав фігури зі спотвореннями або не з'єднував лінії, виконання тесту не зараховувалось.

Результат тесту MMSE вираховувався з суми результатів всіх вищезначених завдань. Максимальний бал в цьому тесті, що відповідав найвищим когнітивним здібностям, дорівнював 30. Зі зменшенням сумарного балу, збільшувався когнітивний дефіцит:

30 - 28 балів – вважали нормою, без порушення когнітивних функцій,

27 - 24 бали – когнітивні порушення легкого ступеню,

23 - 20 балів – оцінювали, як легку деменцію,

19 - 11 балів – помірна деменція,

сумарний бал менше 10 трактували як важку деменція.

МОНРЕАЛЬСЬКА КОГНІТИВНА ШКАЛА - (Monreal cognitive assessment, MoCA).

Використовуючи MoCA test [153, 154] (рис. 2 Додатку В) ми оцінювали наступні субтести:

1 субтест складався з трьох завдань:

1а. Альтернативний взаємозв'язок (екзек'ютивні когніції): Обстежуваного пацієнта просили намалювати лінію, що повинна була з'єднати цифри і літери у висхідному порядку без перетинання. Цифра «1» повинна була з'єднатися з літерою «А», потім з цифрою «2» і так далі, закінчити треба було на літері «Д»,

вказуючи при цьому відповідні символи. 1 бал нараховувався, якщо пацієнт намалював лінію, яка не перетинається, у наступному вигляді «1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д». Якщо була допущена будь-яка помилка, яку пацієнт не виправив самостійно, - бал не нараховувався.

1б. Зорово-конструктивні функції (Куб). Обстежуваного пацієнта просили точно скопіювати малюнок (куб) настільки, наскільки це можливо. При точному виконання малюнку, присутності на ньому усіх необхідних ліній та відсутності зайвих, дотримання паралельності та довжини ліній, нараховували 1 бал.

1в. Зорово-конструктивні навички (Годинник): Обстежуваного просили намалювати годинник із циферблатом та усіма цифрами на ньому і вказати час 15 хвилин на одинадцятку. Оцінювали за трьома категоріями: контур годинника, цифри та стрілки. У разі вірного виконання, за кожну з зазначених категорій нараховували 1 бал. Контур годинника – повинен був бути круглим, допускалися незначні викривлення. Цифри – усі цифри циферблату повинні були розташовані у правильному порядку, на своїх місцях та, обов'язково, в межах годинника. Стрілки – обидві стрілки повинні були вказувати вірний час, хвилинна стрілка повинна була намальована значно довшою, ніж годинна, місце з'єднання стрілок повинне було розташоване в центрі годинника.

2. Назви (номінативна функція мови). Вказуючи на малюнки зліва направо обстежуваного просили назвати кожну з намальованих тварин (лев, носоріг, верблюду). По 1 балу нараховували за кожну правильну відповідь.

3. Пам'ять і увага. Обстежуваного просили запам'ятати прочитані із частотою одне слово за секунду слова (обличчя, оксамит, церква, фіалка, червоний), а потім повторити стільки з них, скільки він запам'ятав у будь-якому порядку. Коли обстежуваний закінчував називати слова, або не міг більше згадати, процедуру називання слів повторювали знову, після чого попереджали, що спитають ці слова в кінці тесту. Позначки про згадані слова ставились у відповідні поля. При підрахунку загальної суми балів за шкалою МоСА бали за це завдання не нараховуються. У наших розрахунках ми

враховували бали набрані окремо за 1 та 2 спроби (1 згадане слово оцінювалось у 1 бал).

4. Увага. 1) Обстежуваного просили спочатку назвати ряд цифр 2-1-8-5-4 у прямому порядку, а потім інший ряд 7-4-2 у зворотному порядку. По одному балу зараховували за кожний названий точно ряд цифр. 2) Обстежуваного просили вдаряти долонею по столу 1 раз, коли він почує літеру «А» у наступному рядку букв: ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ, що зачитував лікар зі швидкістю одна літера за секунду. Бал зараховувався, якщо кількість помилок не більше 2. 3) Серійне віднімання по 7 від 100 (увага і рахунок). Обстежуваного просили вголос послідовно віднімати від 100 по 7, всього 5 разів. За 1 правильну відповідь зараховували 1 бал, 2-3 правильні відповіді – 2 бали, 4-5 правильних відповідей – 3 бали. У подальших розрахунках нами також використовувався сумарний бал за всі завдання розділу «Увага».

5. Мова. 1) Повторення фраз. Обстежуваного просили точно повторити наступні два речення. Перше речення: «Я знаю тільки одне, що Іван – це той хто може сьогодні допомогти». Друге речення: «Кішка завжди ховалась під диваном, коли собаки були у кімнаті». По одному балу зараховували за кожне абсолютно точно повторене речення без пропусків і замінів. 2) Фонетична швидкість мови. Обстежуваного просили назвати за 1 хвилину якомога більше слів, що починаються на певну літеру («М»), крім власних імен, чисел та однокореневих слів. 1 бал зараховувався, якщо названо 11 слів і більше. Для подальших розрахунків нами також бралось абсолютне число названих слів. Крім того, нами враховувався загальний бал за розділ «Мова».

6. Абстракція. Обстежуваному пропонували назвати основну спільну рису двох предметів, віднести їх до одної категорії. Спочатку наводився приклад, що не оцінювався: «Що спільного між бананом і яблуком?» Якщо обстежуваний не міг відповісти, йому підказували, що це фрукти. Далі оцінювали по 1 балу кожне з правильно названих категоріальних визначень

наступних пар: яблуко і хліб (їжа, продукти харчування, обидва можна скуштувати), пальто та спідниця (предмети одягу, обидва можна одягнути).

7. Пам'ять. 1) Відстрочене згадування без підказки. Обстежуваного просили пригадати слова (обличчя, оксамит, церква, фіалка, червоний), прочитані декілька хвилин тому (розділ «Пам'ять і увага»). Зараховували по 1 балу за кожне слово, згадане без будь-якої підказки. 2) Відстрочене згадування з категоріальною підказкою. Якщо обстежуваний називав не усі слова, то для неназваних слів давались категоріальні підказки. У тесті МоСА результати даного підтесту не враховуються при визначенні загального балу, але ми додавали по 1 балу за кожне згадане з категоріальною підказкою слово до кількості балів за згадування без підказки. 3) Множинний вибір. Якщо і на цьому етапі обстежуваний згадував не усі слова, йому пропонували вибрати потрібне слово із трьох слів із однієї категорії. Бал не нараховувався для шкали МоСА, але нами враховувався загальний бал за всі 3 спроби пригадування: без підказки, із категоріальною підказкою та множинний вибір (по 1 балу за кожне пригадане слово, при повторенні слів бал не нараховувався).

8. Орієнтація. Обстежуваного просили назвати поточну дату, при необхідності уточнюють: точну дату, місяць, рік, день тижня. Потім обстежуваного просили назвати місце, де він перебуває і місто. По 1 балу нараховували за кожну правильну точну відповідь [197].

Оцінювання проводили сумациєю балів по кожному з пройдених субтестів. Для пацієнтів із збереженими когнітивними функціями результат більше 26 балів. При помірних когнітивних розладах оцінка відповідає діапазону 19-25 балів. При більш низьких значеннях реєструвалася деменція.

ТАБЛИЦІ ШУЛЬТЕ – таблиці з випадково розташованими об'єктами (числами або буквами), які використовувалися для тестування і розвитку швидкості знаходження цих об'єктів у певному порядку.

ЗАПАМ'ЯТОВУВАННЯ 10 СЛІВ (Тест Пам'яті Лурія) - потрібно було запам'ятати і повторити в будь-якому порядку 10 усно названих слів.

Тест ШИФРУВАННЯ (Digit Symbol Substitution Test) - потрібно протягом 90 секунд перекодувати якомога більше цифр в символи. Проба оцінювала психомоторну швидкість.

Grooved Pegboard Test (GPB, “Тест спритності рук і бімануальної координації”) - це маніпулятивний тест на спритність.

GPB є одним з найбільш цінних у плані комплексної оцінки когніцій. Втім, він у значній мірі відображає тонку моторику та координацію рухів, а мнестичні функції він оцінює недостатньо точно. Пегборд містить двадцять п'ять отворів з випадково розташованими прорізами і кілочками, які мають ключ вздовж однієї сторони. Кілочки потрібно було повертати, щоб їх конфігурація відповідала отвору, перш ніж вони можуть бути вставлені. Ця процедура вимірювала швидкість виконання завдань з застосування дрібної моторики, досліджуючи обидві сторони тіла. Цей тест вимагав більш складної зорово-рухової координації, ніж більшість тестів на пегборді. Поряд з оцінкою когнітивних здатностей тест дозволяв оцінювати латералізовані пошкодження мозку.

Trail Making Test (в дослівному перекладі з англійської «тест прокладання шляху») - нейропсихологічна методика, основним завданням якої було дослідження зорового образу уваги і вміння людини перемикатися між кількома завданнями.

Структура ТМТ включала два субтести - А і В. Субтест А виявляв швидкість когнітивної переробки інформації випробуваним, субтест В досліджував пізнавальні процеси (гнучкість мислення, робоча пам'ять, контроль уваги і гальмування).

Особливості субтеста А:

На бланку (моніторі) розташовані числа від 1 до 25 в хаотичному порядку. Пацієнт з'єднував лініями числа в прямий послідовності. Правильне виконання мало на увазі відсутність перетинів ліній. Перевищення нормативного часу говорило про труднощі концентрації. Множинні помилки і

виправлення контролера вказували на розлад вибіркової уваги. Нерозуміння завдання свідчило про дефіцит гнучкості мислення.

Особливості субтеста В:

На бланку (моніторі) були хаотично розташовані числа від 1 до 13 і букви від А до М. Випробуваний по порядку з'єднував лініями цифри з буквами. Перевищення часових нормативів вказувало на складність перемикання активної уваги. Помилка, що складалася в послідовному з'єднанні окремо цифр і окремо букв, свідчила про пасивність когнітивних процесів. Результати дослідження формувались з урахуванням віку об'єкта випробування. Для максимально об'єктивного діагностування ТМТ застосовували в поєднанні з іншими нейропсихологічними методиками.

При співставленні вихідних (передопераційних) параметрів за нейропсихологічними тестами встановлена відсутність суттєвих відмінностей у сформованих клінічних групах (табл. 2.4), що можна розглядати як доказ коректності процедури рандомізації.

Таблиця 2.4

Вихідні нейропсихологічні характеристики обстежених пацієнтів (M±m)

Показник	I група (n=38)	II група (n=38)	Контрольна група (n=34)
MoCA, бали	21,1±0,5	20,4±0,3	21,8±0,5
ТМТ, с	73,4±1,5	70,4±1,5	72,4±1,9
MMSE, бали	27,1±0,3	27,0±0,2	27,6±0,3
GPB, с	94,6±3,4	91,2±2,8	86,7±3,4
Шифрування, с	65,6±2,4	65,9±2,0	64,1±2,1
Шульте, с	155,7±0,2	157,8±2,2	153,0±3,4
Лурія, с	38,4±1,1	36,4±0,8	36,9±1,0

Наведені значення свідчать про наявність помірно вираженого когнітивного дефіциту (переддементні зміни) в усіх учасників дослідження.

2.6. Дизайн дослідження

Резюмуючи вищеописані клінічні групи і методики дослідження, які ми використовували для виконання основної мети даної роботи, дизайн проведеного наукового пошуку, можна поетапно представити таким чином:

Первинне обстеження пацієнтів проводилось за 2 - 3 дні до операції і включало: загальноклінічний огляд, дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї з метою виявлення стенозів в загальних або внутрішніх сонних артеріях, трансторакальну ехокардіографію, загальноклінічні аналізи, коагулограму, нейропсихологічне обстеження.

Інтраопераційне моніторування церебрального кровотоку починалося безпосередньо перед канюляцією аорти і підключенням апарату ШК і продовжувалося до моменту відключення ШК. У протоколі дослідження реєструвалися тривалість ШК, тривалість стискання аорти.

У всіх трьох групах кардіохірургічних хворих проводилося повторне нейропсихологічне обстеження через 5-7 днів після операції.

При формуванні клінічних груп використовували процедуру простої рандомізації (рис. 2.2). Пацієнти контрольної групи (n=34) не одержували ніяких додаткових засобів для мінімізації ефектів мікроемболізації, пацієнти I групи (n=38) одержували вазодилататор (нітрогліцерин), пацієнти II групи (n=38) – вазопресор (норадреналін).



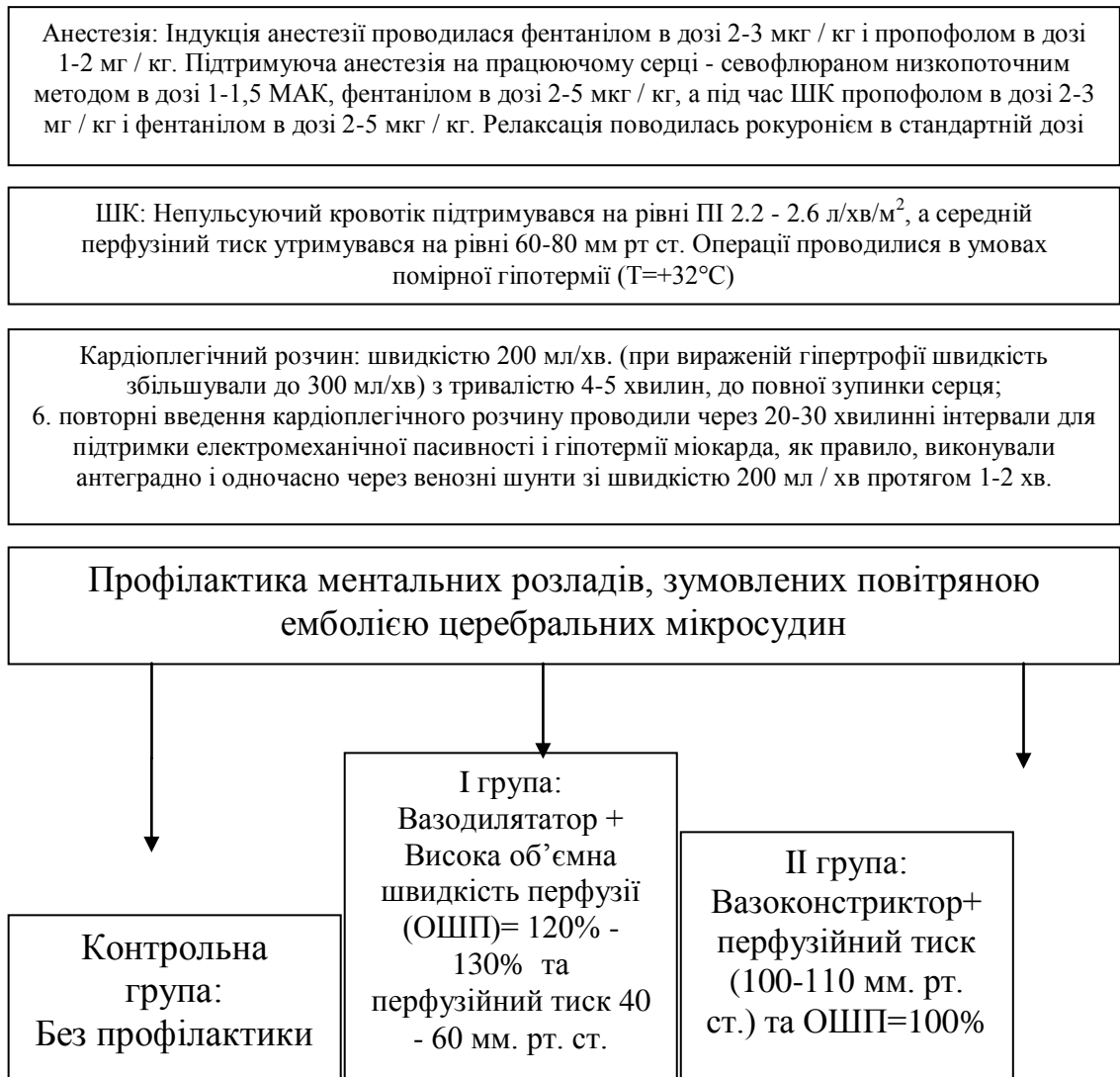


Рис. 2.2 Формування клінічних груп

2.7 Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз проводився з використанням пакету статистичних програм «Statistica 13.0» (DellStatSoft, США). При вивченні параметричних змінних використовувався кореляційний тест Пірсона. У разі невідповідності показника критерію нормального розподілу аналіз проводився з використанням тесту Спірмена. Для оцінки розподілу дихотомічних ознак в групах пацієнтів використовувався тест Пірсона. Ефекти дихотомічних ознак (група, стать, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і т.д.) на досліджуваний параметричний показник вивчалися з використанням t-тесту Стюдента, на непараметричний показник - за допомогою тесту Манн-Уїтні. Ефекти

декількох змінних на досліджувану характеристику церебрального кровотоку оцінювалися з використанням методу аналізу коваріат дисперсії ознаки. Для оцінки динаміки досліджуваної параметричної ознаки використовувався метод аналізу коваріат дисперсії ознаки для повторних вимірів. Для оцінки динаміки непараметричної ознаки використовувався тест Вілкоксона.

З описовою метою використовували показники M (Mean, середнє арифметичне), Me (медіана), q_1 – 1-й квантиль, q_3 – 3-й квантиль, SE (standarderror, m – похибка середнього арифметичного), SD (standarddeviation, σ – середнє квадратичне відхилення), D – дисперсія, cv – коефіцієнт варіації. Значення описових критеріїв наведені із 95% довірчим інтервалом (ДІ) із вказанням 5 та 95 перцентилів. Нульова гіпотеза приймалась при $p=0,05$.

При порівнянні дисперсії досліджуваних показників проводили співставлення значення статистики з критичним значенням відповідного розподілу Фішера при заданому рівні значимості (F-test). Додатково для характеристики розподілу ознаки наводили значення показників асиметрії та ексцесу з їх похибками.

З ілюстративною метою використовували діаграми розмаху типу «коробка з вусами» (*box&whiskers*), на яких візуалізовані групи числових даних за допомогою їх квантилів. Вуса – вертикальні лінії, що виходять з коробки, відображали ступінь мінливості групи даних поза межами квантилю. Точками наносили викиди, що відображали асиметрію в даних. Подібні графіки були непараметричними: вони відображали мінливість у вибірці статистичної сукупності, не роблячи ніяких припущень про базовий статистичний розподіл. Ступінь дисперсії оцінювали за віддаленістю різних частин коробки [155-157].

Висновки до розділу 2.

Застосовані у дослідженні методи клінічного обстеження були загальноприйнятими для даної категорії пацієнтів та стандартизованими, що дало змогу одержувати відтворювані дані з високим ступенем надійності.

РОЗДІЛ 3
ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАННЬОГО
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ
КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ

Клінічні дослідження показали, що після АКШ відбуваються позитивні гемодинамічні зміни, водночас у багатьох хворих відзначалися зміни у нейропсихологічному статусі. Таким чином, визначення психофізіологічних характеристик вищої нервової діяльності обстежених хворих є невід’ємною частиною післяопераційного моніторингу.

3.1 Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групі контролю

Під час оперативного втручання що виконувалося у штатному порядку у всіх пацієнтів відзначалися стабільні показники гемодинаміки. Середні значення серцевого індексу (СІ) склали $2,4 \pm 0,3$ л/хв, при ЦВТ $5,7 \pm 0,4$ см вод. ст. Середній артеріальний тиск (АТсер.) впродовж втручання в середньому складав $106,9 \pm 9,4$ мм. рт. ст. потреба в інотропній підтримці виникла у 3 (8,8%) випадках, у призначенні вазопресорів – у 4 (11,7%) випадків (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Основні гемодинамічні характеристики в контрольній групі під час оперативного втручання до штучного кровообігу.

Показники	Контрольна група (n=34)
Систолічний атеріальний тиск, АТс, мм рт ст.	$134,2 \pm 12,1$
Діастолічний артеріальний тиск АТд, мм рт ст.	$93,4 \pm 5,2$
Середній артеріальний тиск, АТсер, мм рт ст.	$106,9 \pm 9,4$
Частота серцевих скорочень, ЧСС, уд/хв.	$77,3 \pm 4,1$
Серцевий індекс, СІ, л/хв./м ²	$2,4 \pm 0,3$
Загальний периферичний опір судин, ЗПСС, дин/с · см ⁵	2200 ± 1500
Центральний венозний тиск, ЦВТ, мм рт ст.	$5,7 \pm 1,4$

Встановлено, що середній артеріальний тиск (САТ) у пацієнтів контрольної групи в порівнянні з вихідними доопераційними рівнями знизився на 15-20%, що може пояснитися гемодинамічними змінами у момент проведення ШК (рис. 3.1).

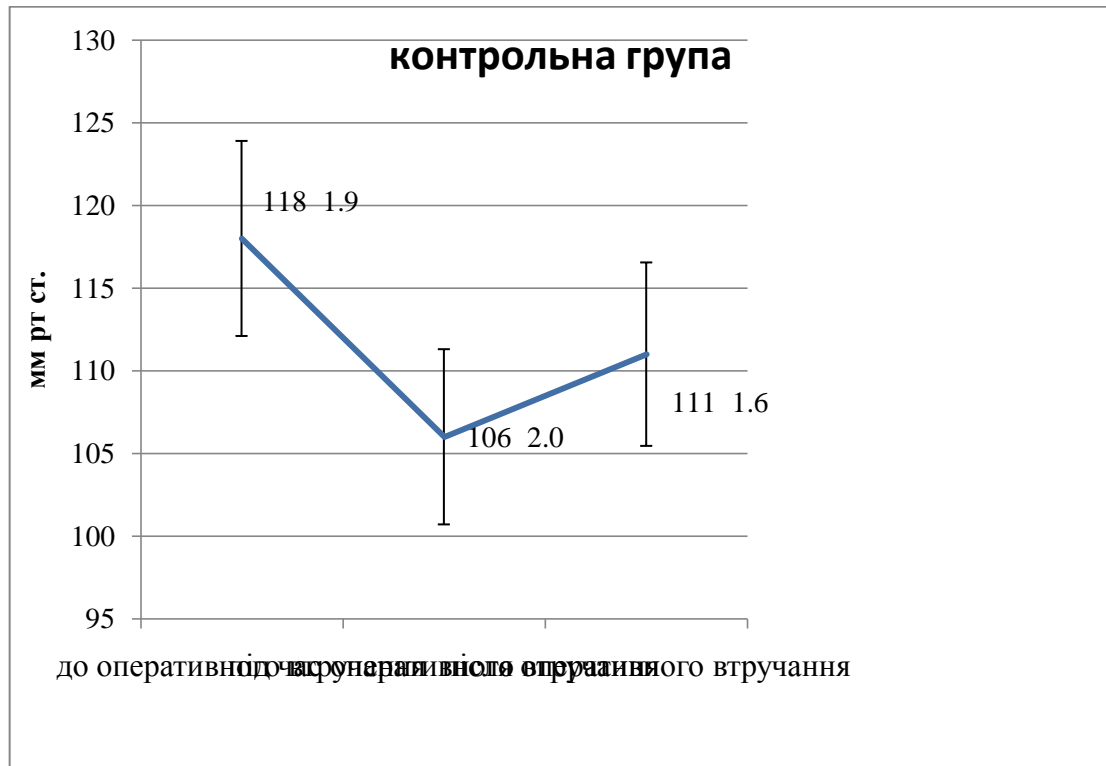


Рис. 3.1 Динаміка середнього артеріального тиску.

При аналізі гемодинаміки пацієнтів віднесених до різних клінічних груп за показниками АТ, ЧСС відмінностей знайдено не було (табл. 3.1).

При аналізі лабораторних та інструментальних показників під час штучного кровообігу відмінності між групами не було виявлено (табл. 3.2)

Таблиця 3.2

Основні показники під час штучного кровообігу.

Показники	Контрольна група (n=34)
Гемоглобін, г/л	83±6
pO ₂ , ммртст.	220±12
pCO ₂ , ммртст.	32±3
БІС, %	29±3
Церебральна оксиметрія, rSO ₂ , %	61±5
Лактат, ммоль/л	1.2±0.1

Моніторинг рівня гемоглобіну показав відсутність важкої анемії після оперативного втручання – у контрольній групі в середньому 99 ± 4 г/л при гематокриті $0,22\pm 0,03$ – як наслідок інтраопераційної гемодилуції (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати клініко-лабораторного моніторингу у ранньому післяопераційному періоді.

Показники	Контрольна група (n=34)
Гемоглобін, г/л	91±4
Гематокрит, у.о.	0,22±0,03
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,11±0,3
Тромбоцити, $10^9/л$	186±11
Протромбіновий індекс, %	90±4
Міжнародне нормалізоване відношення	1,1±0,1
Активованій частковий тромбoplastиновий час, с	24±2
Протромбіновий час, с	11±1

Кількість еритроцитів складала $3,11\pm 0,3$ Т/л у контрольній групі. Загальна кількість тромбоцитів складала в середньому $186\pm 11 \times 10^9/л$ у контрольній групі. Вочевидь, швидкість агрегації тромбоцитів після оперативного втручання значущо не збільшувалася, що пояснюється застосування системних антикоагулянтів у післяопераційному періоді. Показники ТЧ, АЧТЧ, ПТІ та МНВ значущо не відрізнялися від референсних значень (таблиця 3.3).

Так показник тромбoplastинового часу складав у контрольній групі 11 ± 1 с. Натомість, показник ПТІ складав у контрольній групі $90\pm 4\%$. Цим показникам відповідають значення МНВ на рівні $1,1\pm 0,1$. Щодо показника АЧТЧ, то він складав 24 ± 2 с у контрольній групі.

Так само не були визначені суттєві відмінності за електрокардіографічними характеристиками (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Електрокардіографічні характеристики під час оперативного втручання.

Показники	Контрольна група (n=34)
Інтервал QTcF,мс	365±18
Інтервал QRS, мс	80±5 мс

У незначної кількості пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді відзначалися тяжкі ускладнення – гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом - 2 випадки або 1,8%, тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) - 3 випадки або 2,7%.

При детальному аналізі випадків ГПМК встановлено, що в одному з них вогнище мозкового інфаркту знаходилося у басейні лівої СМА у скронево-тім'яній ділянці. За шкалою NIHSS тяжкість інсульту відповідала 12 балам.

В іншому випадку мав місце лакунарний інфаркт у зоні базальних ядер правої гемісфери. Пацієнт на момент виявлення ГПМК був притомний. За шкалою ком Глазго - 15 балів, за шкалою NIHSS - 1 бал.

Тромбоемболічні ускладнення були представлені випадком тромбозу глибоких вен правої гомілки, ТЕЛА дрібних сегментарних гілок, а також випадком субмасивної ТЕЛА.

Транзиторні ішемічні атаки (ТІА) відзначалися у 9 (8,2%) хворих, причому у них переважали симптоми дисциркуляції у вертебро-базиллярному басейні з вираженим вертигінозним синдромом, нудотою, атактичними проявами (рис. 3.2).

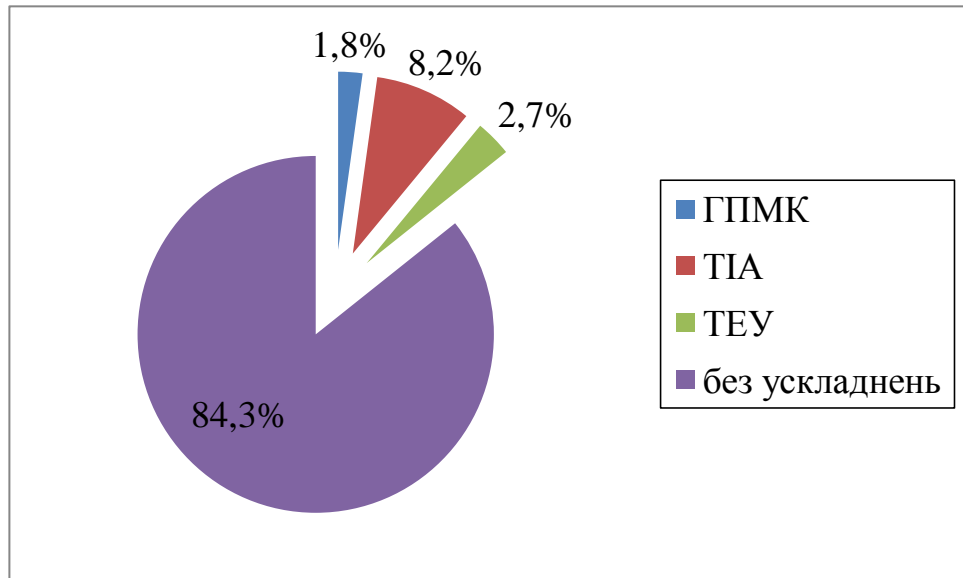


Рис. 3.2 Тромбоемболічні ускладнення та асоційовані стани у хворих.

Примітка: ГПМК – гостре порушення мозкового кровотоку,
 ТІА – транзиторні ішемічні атаки,
 ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення.

Випадки післяопераційного делірію відзначалися у 5 (4,5%) пацієнтів. Для них було характерне збудження, епізоди дезорієнтації, які змінювалися сомнолентним станом.

Як видно з наведених даних суттєвих відмінностей за параклінічними показниками у ранньому післяопераційному періоді визначено не було ($p > 0,05$), що висунуло на перший план дослідження насамперед нейропсихологічної сфери.

3.2. Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК на різних етапах операції у групі контролю.

Клінічні спостереження показали, що практично у всіх пацієнтів епізоди групової мікроемболії (Me (медіана)=5 (3; 6)) при екстремумах від 2 до 12 сигналів за проміжок часу 1-5 секунд (Me =3 (2;4) с) відзначалися під час хірургічних маніпуляцій на аорті, наприклад, під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів (рис. 3.3). При цьому спостерігався

асиметричний розподіл показників як за кількістю МЕС, так й за тривалістю їх реєстрації, що унеможливило використання середнього арифметичного та його похибки для узагальнення наведених даних.

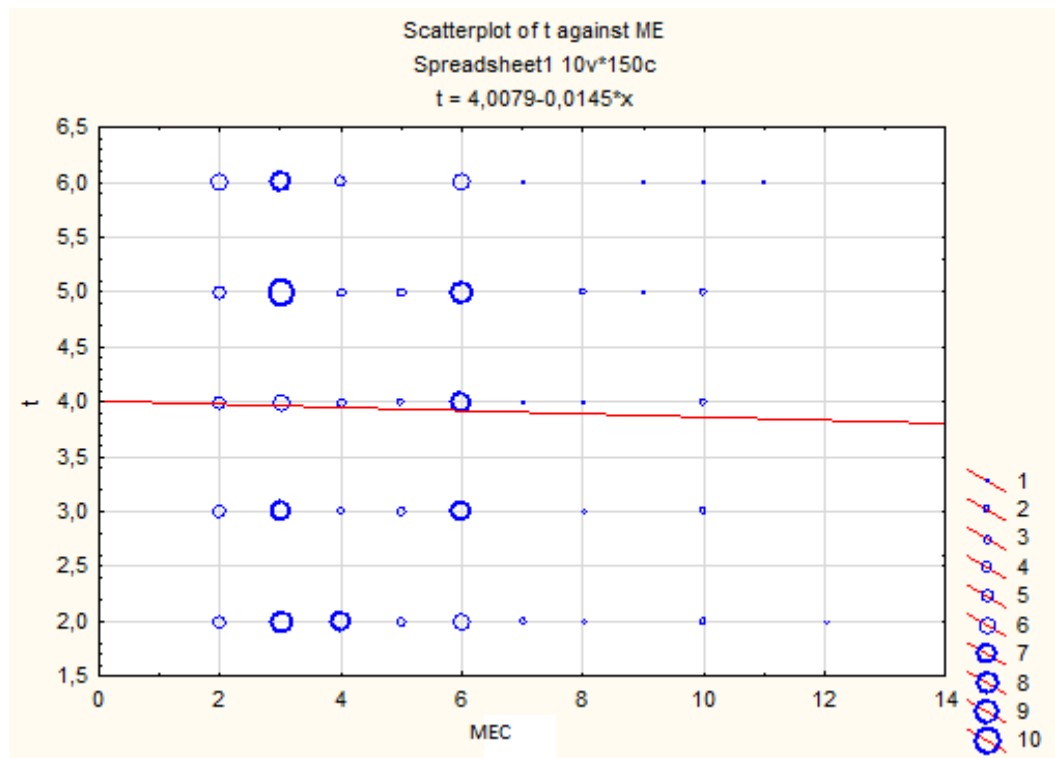


Рис. 3.3 Розподіл серій мікроемболів за часом виникнення.
(МЕС – кількість мікроемболів, t – час).

При аналізі динаміки утворення емболів одержані дані, які є підтвердженням дискретності процесу. Здебільшого групова мікроемболізація спостерігалася на початку штучного кровообігу, а також при відновленні ефективної серцевої діяльності, що також фіксувалося за допомогою трансстравохідного Ехо-КГ.

У 9 (8,2%) хворих реєструвалася значна кількість мікроемболічних сигналів протягом всього періоду ШК. У цих хворих МЕС з'являлися відразу ж після включення апарату ШК і зникали безпосередньо після його зупинки незалежно від подій в операційному полі. Таким чином, об'єм інтраопераційної мікроемболії визначався безпосередньо функціонуванням апарату ШК.



Рис. 3.4 Трансстравохідне Ехо-КГ. Повітряні мікроемболи в корені аорти.

Примітка: позначені стрілками ехонегативні сигнали, що створени мікроемболами.

На рисунку 3.5 наведено просторовий розподіл значень за цим показником, з якого видно що зменшення відбувається насамперед за рахунок перших двох квантилів – розподіл є асиметричним за своєю природою. Це пов'язано на нашу думку з тією обставиною що потік МЕС впродовж різних етапів оперативного втручання та функціонування АШК змінюється.

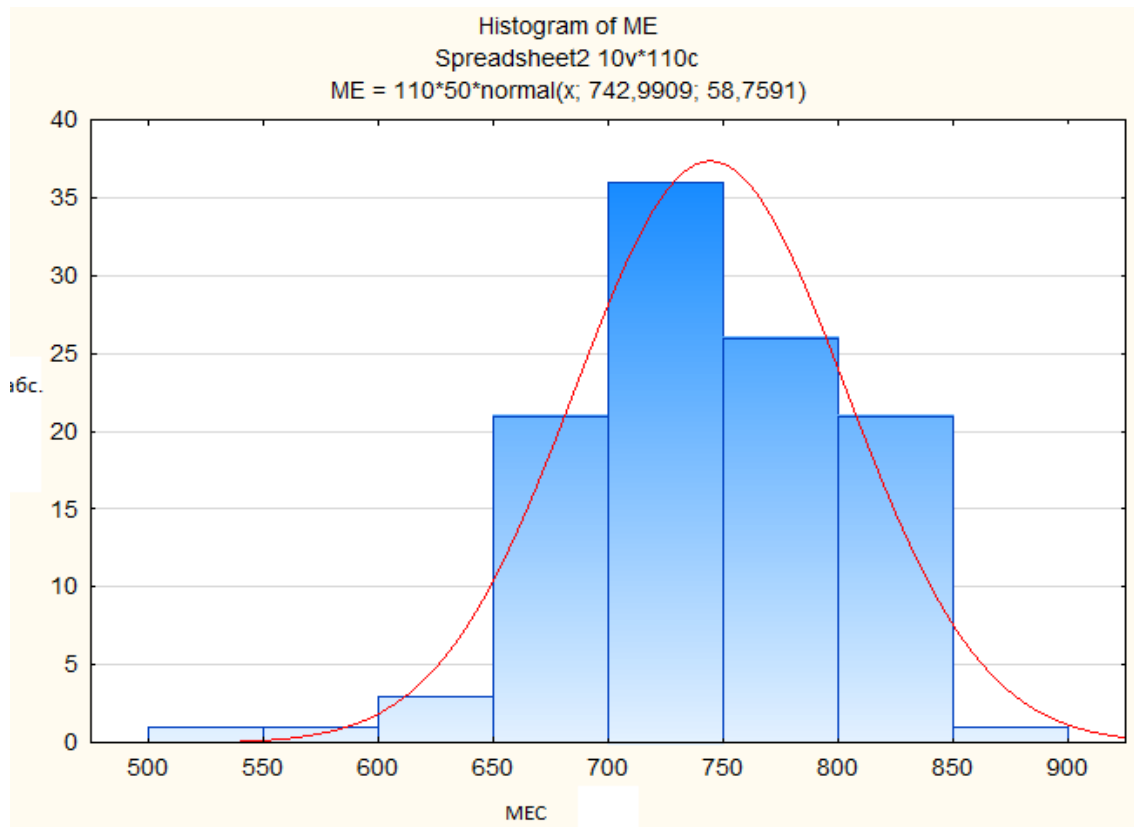


Рис. 3.5. Частота виявлення мікроемболів та їх кількість у хворих контрольної групи.

Під час дослідження в жодного пацієнта мікроемболізація СМА не супроводжувалася реакціями зіниць та значними гемодинамічними порушеннями. Втім, щільність потоку МЕС залежить не лише від їх загальної кількості, але й від того наскільки швидко вони рухаються у діагностичному «вікні» [71]. МЕС визначалися як локальні збурювання доплерівського спектра, тривалістю до 70 мм/с.

У нашому дослідженні, середня швидкість кровотоку в СМА була мінлива й залежала від етапу оперативного втручання (рис. 3.6).

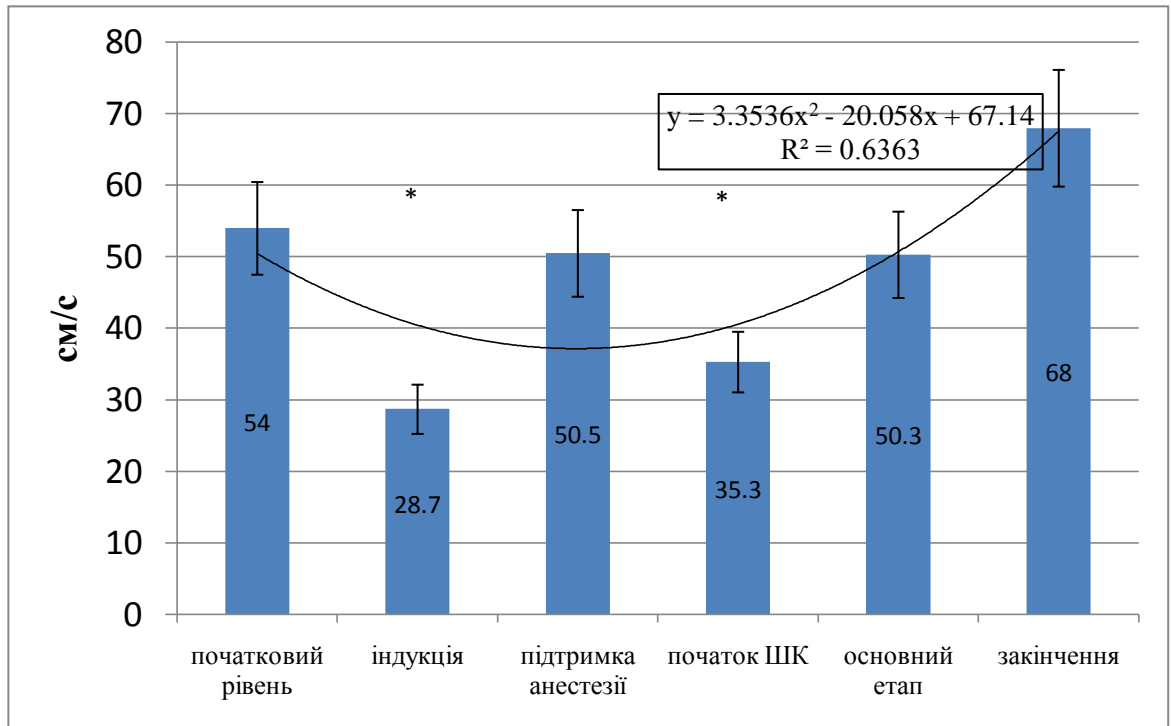


Рис. 3.6. Динаміка показників лінійної швидкості кровотоку в басейні середньої мозкової артерії на різних етапах дослідження (контрольна група).

Примітка:* - відмінності між етапами є статистично значущими ($p < 0,05$).

Таким чином наші спостереження показали, що на етапі підтримки анестезії, показники церебрального кровотоку стабілізувалися і були близькі за своїми значеннями до початкових величин.

Після запуску апарату штучного кровообігу і початку охолодження пацієнтів відзначалося зниження швидкості мозкового кровотоку, яка за даними [158] в середньому становила $34,8 \pm 2,6$ см/с ($64,2 \pm 3,9\%$ від вихідної величини). В нашому дослідженні були одержані близькі за значенням показники – $35,2 \pm 2,2$ см/с. Наведені значення відповідають середньо популяційним.

Основний етап реваскуляризації міокарда, в умовах розрахункової величини об'ємної швидкості перфузії, характеризувався стабілізацією досліджуваних показників. При цьому середня лінійна швидкість кровотоку в басейні СМА у нашій роботі склала $50,3 \pm 1,8$ см/с.

Після закінчення основного етапу операції, відновлення серцевої діяльності і досягнення нормотермії, спостерігалася стабілізація лінійної швидкості кровотоку в басейні 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 $14,1 \pm 2,5$. Наведені значення відповідають коефіцієнту Ліндегарда у межах 2,5-3,0 од.

Одержані дані показують мікроемболічні сигнали в проекції середньої мозкової артерії реєструються у всіх обстежених пацієнтів ($n=110$) і цей процес є неминучий, в середньому $743,0 \pm 5,6$ МЕС/операцію або $5,2 \pm 0,7$ МЕС/хв. (для етапу артифіціального кровообігу). Слід зазначити, що утворення мікроемболів вочевидь не має лінійного характеру. У переважної більшості пацієнтів епізоди групової мікроемболії (від 2-3 до 10 і більше сигналів за проміжок часу в 1 - 5 секунд) відзначалися в зв'язку з хірургічними маніпуляціями на аорті, наприклад, під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів.

В багатьох випадках групова мікроемболізація спостерігалася на початку штучного кровообігу, а також при відновленні ефективної серцевої діяльності. Таким чином, у них розподіл утворення мікроемболів мав переважно дискретний характер. З іншого боку, у деяких хворих реєструвалася значна кількість мікроемболічних сигналів впродовж всього періоду функціонування АШК. Вони з'являлися відразу ж після включення апарату ШК і зникали безпосередньо після його зупинки незалежно від подій в операційному полі. Таким чином, у багатьох пацієнтів обсяг інтраопераційної мікроемболії визначався безпосередньо функціонуванням апарату ШК.

Слід зазначити, що змін розмірів зіниць у вигляді анізокорії, синдрому Аді та торпідних реакцій, ознак вогневищного ураження ЦНС та значних гемодинамічних порушень в жодного пацієнта при утворенні мікроемболів визначено не було. Зниження мозкової перфузії (лінійна швидкість кровотоку за СМА $35,2 \pm 2,2$ см/с) було короткочасним і спостерігалася переважно під час початку роботи АШК. Це стосується й даних щодо утворення мікроемболів –

цей процес мав дискретний характер, з епізодами групової мікроемболії від 2 до 12 сигналів за 1-5 с. Це цілком збігається з даними інших дослідників [38, 71, 72, 159]. Таким чином, у діагностиці ПОКП на перший план виходять засоби нейропсихологічної діагностики.

3.3 Особливості періопераційного періоду і частота розвитку ПОКД у групі контролю.

Як вже зазначалося вище (див. Розділ 2) на початку дослідження за своїми клінічними характеристиками пацієнти були подібними. Подальший аналіз був спрямований на виявлення закономірностей впливу кількості МЕС, що утворилися після проходження крові через АШК. Середня кількість мікроемболів у контрольній групі склала $753,4 \pm 8,0$, що відповідає 95% ДІ 703-819 при $\sigma = 46,4$. Високе значення дисперсії (21545,0) пов'язане з незначним обсягом вибірки та її гетерогенністю. Втім, значення коефіцієнту варіації (6,2%) є прийнятним тому додаткове цензурування вибірки не проводилося.

На нашу думку, кількість мікроемболів, які утворюються в АКШ залежала як від експозиції середовища (фактор часу) в апараті так й формуванням емболічного потоку безпосередньо в момент відновлення серцевої діяльності, що, у свою чергу, може бути пов'язано з масовим надходженням бульбашок повітря із спорожнених під час втручання камер серця і русла аорти в системний кровоток.

Значний інтерес являють результати оцінки когнітивного потенціалу у пацієнтів після виконання оперативного втручання, після скасування призначення седативних та анагезуючих засобів (на 5-7 день післяопераційного періоду). За нашими даними, відповідно до показників опитувальника МоСА при надходженні до стаціонару більшість пацієнтів мали преддементні зміни ($21,8 \pm 0,5$ балів). При цьому виконання оперативного втручання призвело до поглиблення когнітивного дефіциту – в середньому на $3,1 \pm 0,4$ балів (Me (25%, 75%) = -2,5 (-8,0; 0)).

Дійсно у нашому випадку, у післяопераційному періоді відбувалося зниження оцінки за МоСА на 14,1% від вихідного рівня. Але використання екстенсивного показника у цьому випадку не відображає клінічно значущого вихідного когнітивного дефіциту, а також динаміки зміни дисперсії показника у періопераційному періоді.

Слід зазначити, що описані відмінності за показником МоСА не були статистично значущими ($p > 0,05$). Втім, після проведеного втручання у контрольній групі оцінка зменшилась з $21,9 \pm 0,9$ до $18,7 \pm 1,1$ балів, що відповідає $\Delta = -3,1 \pm 0,6$, спостерігалось зменшення дисперсії D з 8,8 до 6,0, а також скорочення амплітуди екстремумів з 18,0-26,0 балів до 16,0-21,0 балів.

Наведене свідчить про необхідність ретельного обстеження хворих кандидатів на АКШ за участю невролога та психофізіолога до операції для визначення вихідного рівня когнітивного дефіциту.

Подібні дані одержані й щодо динаміки за показниками шкали ТМТ. Після втручання у контрольній групі оцінка зросла з $72,4 \pm 1,9$ до $81,7 \pm 2,2$ балів, що відповідає $\Delta = 9,4 \pm 0,8$. Водночас збільшилась дисперсія показника – з 123,0 до 168,7 при незначному зростанні величини коефіцієнта варіації – з 15,8 до 16,0%. У відносних показниках наведена динаміка відповідала приросту на 13,0%, що деякі автори вважають прийнятною похибкою при оцінці сурогатних кінцевих точок [156].

На відміну від тесту МоСА, Trial making test (ТМТ) оцінює переважно ексек'ютивні когніції. Він спрямований на оцінку швидкості психічних процесів і вивчення особливостей уваги [153], при чому для ефективного виконання завдання є необхідним збереження зорово-моторної координації випробуваного [154]. Наразі невідомо як мікроемболізація впливає на коркові функції та на стан зорово-моторної координації, але будь-які порушення функціонального стану мозку ведуть до помилок у взаємодії суб'єкта з навколишнім світом, а отже й до погіршення показників ТМТ.

Щодо широковідомого опитувальника MMSE, то включаючи його до батареї діагностичних тестів ми усвідомлювали певні обмеження, які пов'язані з його дизайном та акцентом на виявленні насамперед грубого когнітивного дефіциту. Як видно з рис. 3.7 після оперативного втручання у контрольній групі результати за цим тестом суттєво погіршилися.

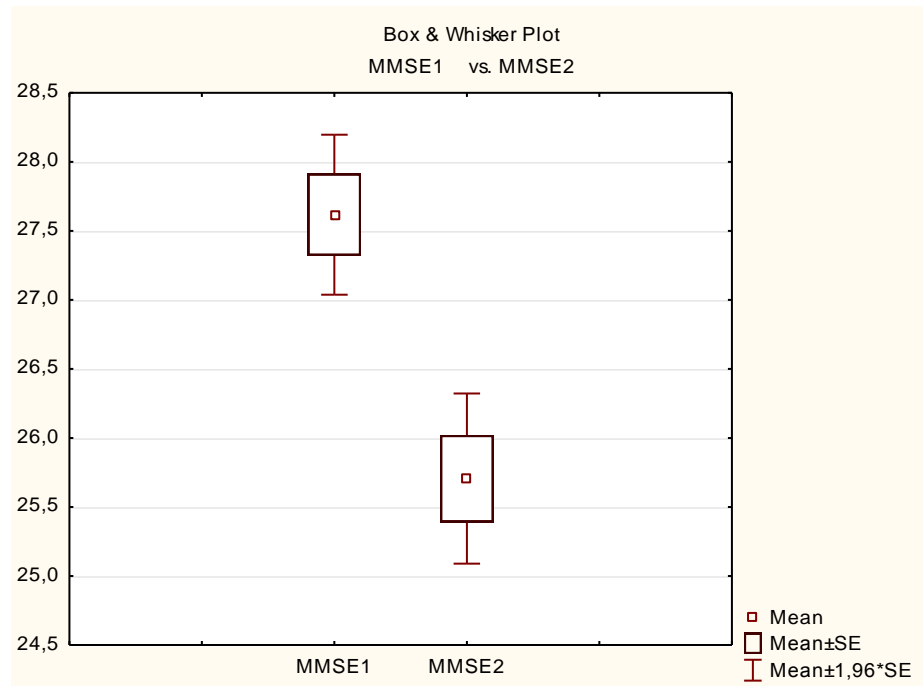


Рис. 3.7 Динаміка за показниками шкали MMSE в контрольній групі.

Примітка: Mean – середня величина, SE – standard error; MMSE – бали за шкалою MMSE.

Наведений коробковий графік є непараметричним, він відображав мінливість у вибірці не дивлячись на базовий статистичний розподіл. Ступінь дисперсії оцінювався за відстанню між різними частинами коробки, та відображав асиметрію в даних та ексцеси. Вуса були корисні для припущення щодо суттєвої відмінності медіан; якщо вуса двох ящиків не перекривалися, то ми це сприймали як доказ статистично суттєвої різниці між медіанами.

Таким чином, після виконання оперативного втручання у контрольній групі відбулося зниження з $27,6 \pm 0,3$ балів до $25,7 \pm 0,3$ балів ($p < 0,05$). Це відповідає $\Delta = -1,9 \pm 0,2$ балів. В обох випадках йдеться про помірний когнітивний

дефіцит, але його поглиблення протягом такого короткого терміну є несприятливим чинником.

Цікаві результати були одержані щодо змін показників за шкалою GPB, яка є відображенням моторних функцій та ексек'ютивних когніцій водночас - Grooved Pegboard Test («Тест спритності рук і бимануальної координації»), орієнтований передусім на дослідження як грубих рухів рук, кистей і пальців, так і дрібної моторики. На початку дослідження рівень GPB склав $86,7 \pm 3,4$, а у ранньому післяопераційному періоді – $113,3 \pm 4,9$ с. Таким чином, після оперативного втручання час на виконання тесту в середньому збільшився на $26,5 \pm 2,8$ с ($\Delta = +30,7\%$). Звертає на себе увагу факт суттєвого зростання дисперсії показника після проведеного втручання – з 405,3 до 831,8. Це свідчить про зниження активної уваги у чималій частині пацієнтів контрольної групи. Втім, спостережувані відмінності не є статистично значущими (з огляду на малу кількість у групі спостереження).

Подібні дані одержані й при застосуванні тестів із шифруванням. Як показують наші спостереження, в контрольній групі кількість вірно позначених символів зменшувалася на 6,3% - з $64,1 \pm 2,1$ до $60,0 \pm 2,1$ с, що відповідає $\Delta = -4,1 \pm 0,3$. Вихідний рівень показників складав $64,1 \pm 2,1$ с, а у ранньому післяопераційному періоді – $60,0 \pm 2,1$ с. Втім, на відміну від інших тестів, застосованих нами у дослідженні, дисперсія показника майже не змінювалася впродовж всього терміну спостереження.

Натомість при використанні методу Шульте, розкид даних є більш вираженим. Так, якщо на початку лікування показник загальної ефективності аналітичної роботи складав $153,0 \pm 3,4$ с, то після лікування він збільшувався до $169,1 \pm 3,3$ с, що у будь-якому разі є незадовільним результатом. Δ показника утримувалася на рівні $16,1 \pm 1,0$ с.

Перевагами тесту з таблицями Шульте є можливість одночасно оцінювати декілька параметрів ексек'ютивних когніцій. За результатами тесту можна оцінити об'єм уваги, його концентрацію, стійкість, можливості

перемикання і розподілу активної уваги, загальна розумова працездатність, наявність так званої «впрацьованості», зрештою ступінь виснаження психічної діяльності. Втім, з огляду на наявність у пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні, ознак дисциркуляторної або змішаної енцефалопатії, оцінка когнітивної сфери лише за якимось одним методом є некоректною.

Нарешті, результати аналізу динаміки показників за тестом Лурія показали, що після оперативного втручання вони знижуються майже у 1,5 разу – з $36,9 \pm 1,0$ балів до $26,1 \pm 1,4$ балів ($\Delta = -10,8 \pm 1,0$ балів). При цьому дисперсія D показника зростає більш ніж вдвічі (з 31,8 до 71,1 при $cv = 15,3\%$ та $32,3\%$, відповідно).

Таким чином, у пацієнтів контрольної групи після оперативного втручання відзначалися зміни психофізіологічних характеристик, переважно за рахунок погіршення когнітивних здатностей. У прооперованих пацієнтів погіршувалися функції осмислення, формування понять, значно зменшувалися можливості фіксації уваги та запам'ятовування.

Загалом, прояви ПОКД спостерігалися практично у всіх хворих контрольної групи, а у 20% пацієнтів зниження когнітивних функцій було значущим за всіма субтестами діагностичного комплексу.

Висновки до розділу 3.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

1. Утворення МЕС має дискретний характер, серії від 2 до 12 сигналів за проміжок часу 1-5 секунд відзначалися переважно в зв'язку з хірургічними маніпуляціями на аорті, наприклад, під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів, тобто на початку штучного кровообігу, а також при відновленні ефективної серцевої діяльності.

2. Мікроемболічні сигнали в проекції середньої мозкової артерії реєструвалися у всіх обстежених пацієнтів контрольної групи, в середньому $753,4 \pm 8,0$ МЕС/операцію або $5,2 \pm 0,7$ МЕС/хв (для етапу штучного кровообігу).

3. Змін розмірів зіниць у вигляді анізокорії, ознак вогневищного ураження ЦНС та значних гемодинамічних порушень в жодного пацієнта при утворенні мікроемболів визначено не було.

4. Зниження мозкової перфузії (ЛШК у СМА $35,3 \pm 2,2$ см/с) було короткочасним і спостерігалось переважно під час початку роботи АШК.

5. У контрольній групі відзначалося виражене зниження когнітивних здатностей після оперативного втручання.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А., Дружина О. М., Колесников В. Г. Мікроемболізація церебрального кровотоку при проведенні ортокоронарного 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)*

2. 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)*

3. 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)*

РОЗДІЛ 4

ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ І ГРУПИ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НІТРОГЛІЦЕРИН З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ НА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС

4.1 Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду в групі пацієнтів, що отримували нітрогліцерин.

Гемодинамічні показники під час оперативного втручання, що виконувалося у штатному порядку, у всіх пацієнтів стабільними (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Основні гемодинамічні характеристики в І групі дослідження під час оперативного втручання до штучного кровообігу.

Показники	І група (n=38)
Систолічний атеріальний тиск, АТс, мм рт ст.	138,5±9,3
Діастолічний артеріальний тиск АТд, мм рт ст	92,4±4,1
Середній артеріальний тиск, АТсер, мм рт ст	107,6±7,5
Частота серцевих скорочень, ЧСС, уд/хв	75±3,2
Серцевий індекс, СІ, л/хв/м ²	2,5±0,25
Загальний периферичний опір судин, ЗПСС, дин/с·см ⁵	1850±1200
Центральний венозний тиск, ЦВТ, мм.рт.ст	4,3±1,3

При більш детальному аналізі встановлено, що САТ у порівнянні з вихідними доопераційними рівнями знизився на 15-20%, що може пояснитися гемодинамічними змінами у момент проведення ШК (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Динаміка середнього артеріального тиску.

При аналізі гемодинаміки пацієнтів віднесених до різних клінічних груп за показниками АТ, ЧСС відмінностей знайдено не було (табл. 4.1).

При аналізі лабораторних та інструментальних показників під час штучного кровообігу відмінності між групами не було виявлено (табл. 4.2)

Таблиця 4.2

Основні показники під час штучного кровообігу

Показник	І група (n=38)
Гемоглобін, г/л	80±5
pO ₂ , ммртст	248±8
pCO ₂ , ммртст	35±3
БИС, %	24±2
Церебральна оксиметрія, rSO ₂ , %	68±4
Лактат, ммоль/л	0,8±0,1

Моніторинг рівня гемоглобіна показав відсутність важкої анемії після оперативного втручання. У І групі вміст гемоглобіну склав 97±3 г/л, при гематокриті 0,21±0,03 відповідно (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Результати клініко-лабораторного моніторингу у ранньому
післяопераційному періоді

Показники	I група (n=38)
Гемоглобін, г/л	95±3
Гематокрит, у.о.	0,21±0,03
Еритроцити, 10^{12} /л	3,03±0,3
Тромбоцити, 10^9 /л	158±7
Протромбіновий індекс, %	89±3
Міжнародне нормалізоване відношення	1,1±0,1
Активований частковий тромбoplastиновий час, с	25±2
Протромбіновий час, с	10±1

Кількість еритроцитів у I основній групі складала $3,03\pm 0,3$ Т/л. Загальна кількість тромбоцитів складала в середньому $158\pm 7\times 10^9$ /л. Вочевидь, швидкість агрегації тромбоцитів після оперативного втручання значущо не збільшувалася, що пояснюється застосування системних антикоагулянтів у післяопераційному періоді. Показники ТЧ, АЧТЧ, ПТІ та МНВ значущо не відрізнялися від референсних значень (таблиця 4.3).

Так показник протромбінового часу складав у I групі - 10 ± 1 с ($p>0,05$). Натомість, показник ПТІ складав у I групі - $89\pm 3\%$. Цим показникам відповідають значення МНВ на рівні $1,1\pm 0,1$.

Щодо показника АЧТЧ, то він складав 25 ± 2 с в I та II групах.

Відсутність статистично значущих відмінностей за переліченими показниками свідчила про коректність процедури рандомізації та про можливість порівняння груп на віддаленому етапі.

Так само не були визначені суттєві відмінності за електрокардіографічними характеристиками (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Електрокардіографічні характеристики під час оперативного втручання

Показники	I група (n=38)
Інтервал QTcF,мс	373±12
Інтервал QRS, мс	75±8

4.2 Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що отримували нітрогліцерин на різних етапах операції.

При аналізі динаміки утворення повітряних мікроемболів в I клінічній групі (рис. 4.2) одержані дані, які є підтвердженням дискретності процесу.

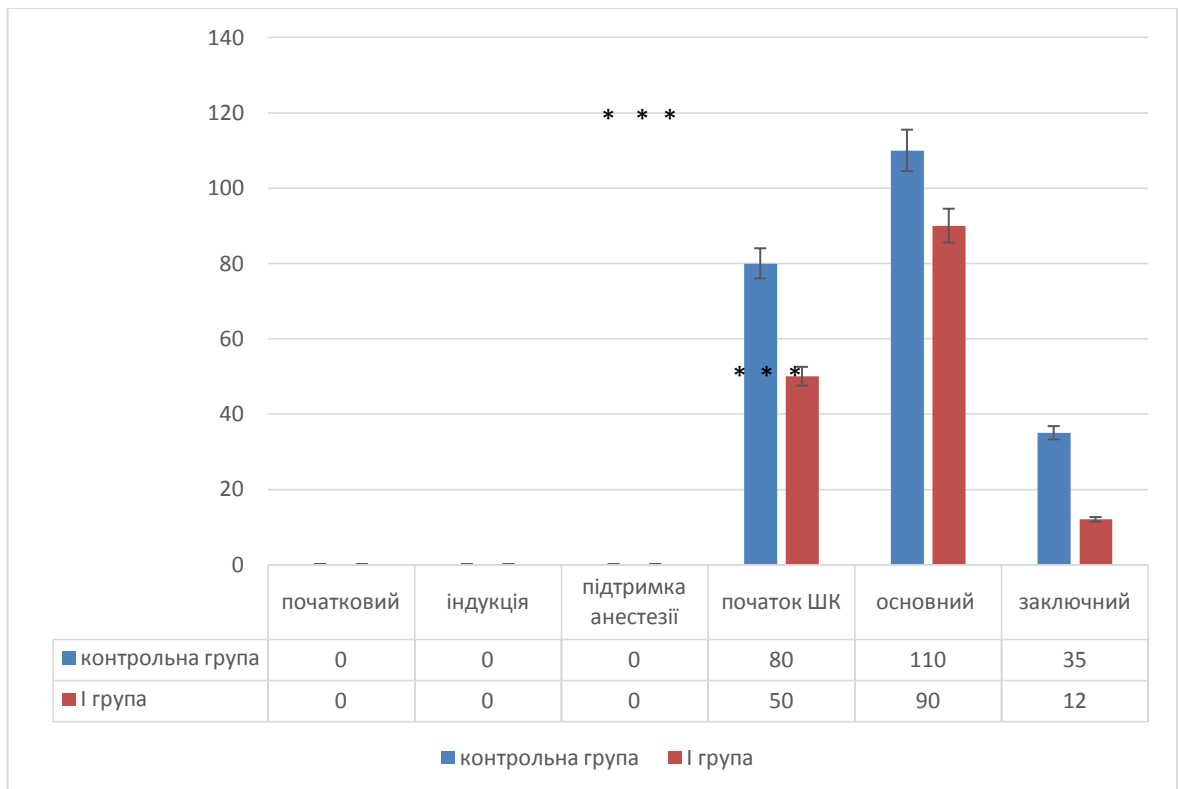


Рис. 4.2 Емболоутворення у I групі на різних етапах оперативного втручання (зірочками позначені статистично значущі відмінності між етапами при $p < 0,05$).

Нарисунку 4.3 наведені показники церебральної перфузії й у I та II клінічних групах. Зниження перфузії відповідає етапам операції з рестрикцією магістрального кровотоку.

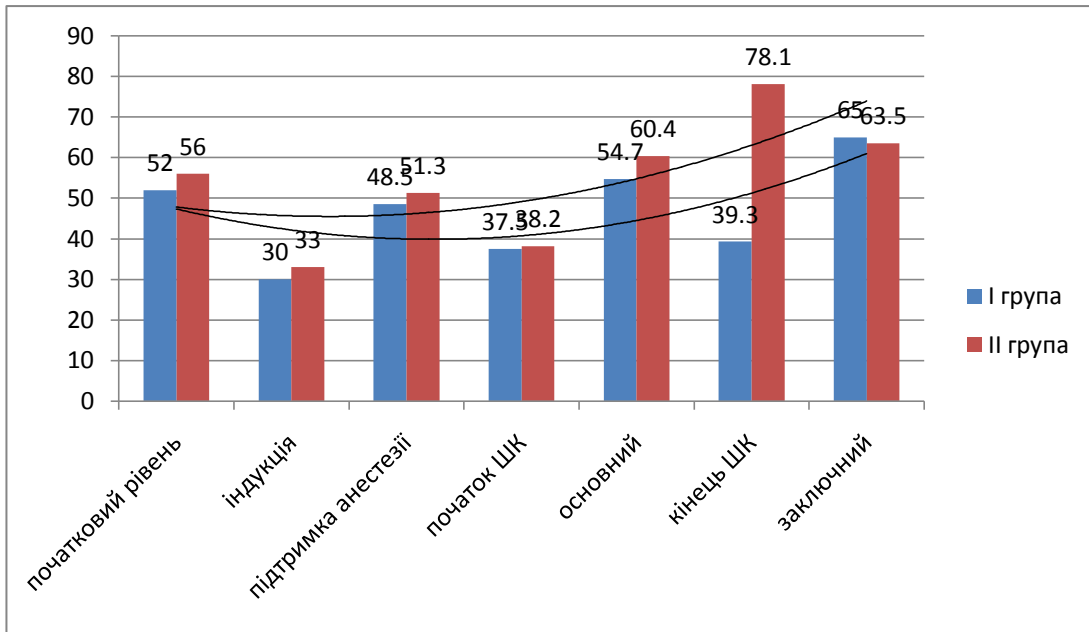


Рис. 4.3 Динаміка показників лінійної швидкості кровотоку в басейні середньої мозкової артерії (СМА) на різних етапах дослідження (I та II клінічна група) Примітка: * - відмінності між етапами є статистично значущими ($p < 0,05$)

Як показали результати дослідження, загальна кількість МЕС у I клінічній групі була дещо меншою від зареєстрованою у контрольній групі. На рисунку 4.4 наведено просторовий розподіл значень за цим показником, з якого видно що зменшення відбувається насамперед за рахунок перших двох квантилів – розподіл є асиметричним за своєю природою. Це пов'язано на нашу думку з тією обставиною що потік МЕС впродовж різних етапів оперативного втручання та функціонування АШК змінюється.

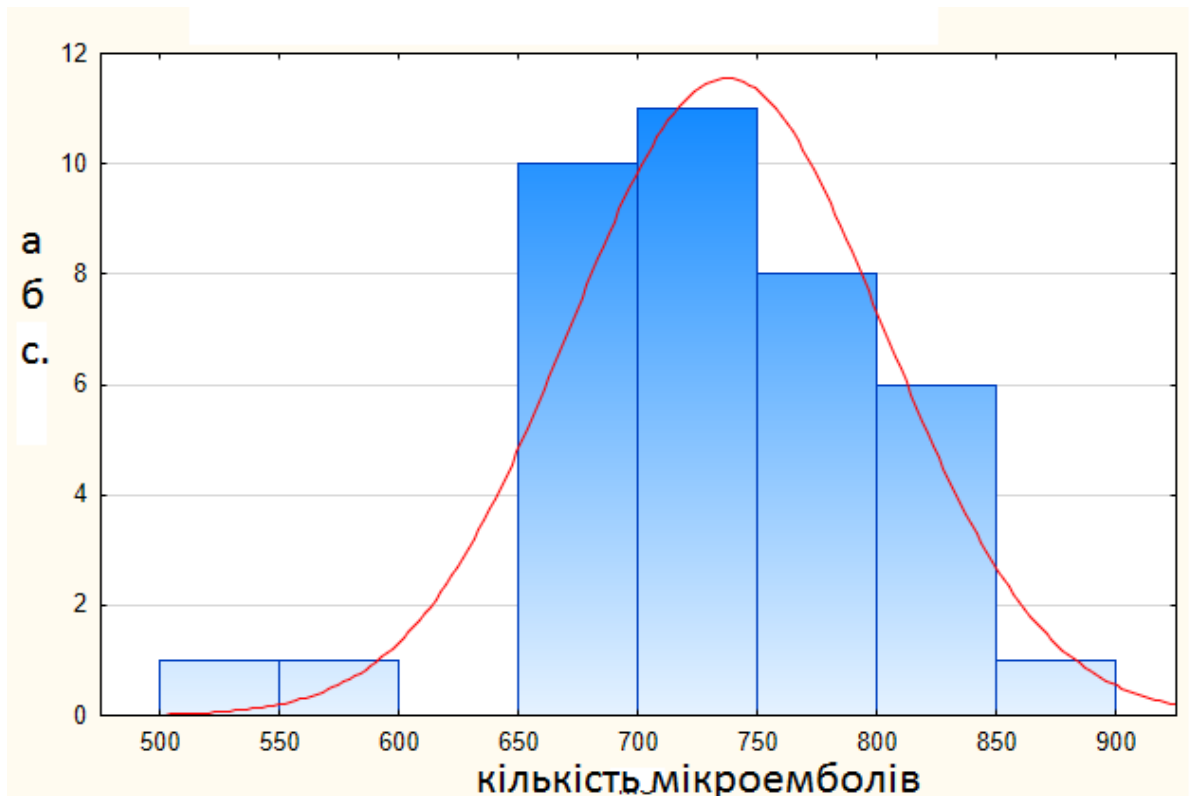


Рис. 4.4 Частота виявлення мікроемболів та їх кількість у хворих I групи.

При оцінці кількості МЕС значущих відмінностей у порівнянні з групою контролю та I групою знайдено не було. Середня кількість МЕС у цій групі склала $735,6 \pm 10,6$ що відповідає дисперсії 4305,6 та $Me=739$ (534; 858). Це свідчить про відсутність будь-яких значущих відмінностей за кількістю МЕ у різних клінічних групах ($p > 0,05$), втім у контрольній групі частка випадків реєстрації більше 750 МЕС була незначно більшою ($p > 0,05$). Це може пояснюватися технічними похибками, адже ж методика проведення анестезії та ведення хворого під час АКШ не відрізнялися в обох групах.

4.3 Особливості періопераційного періоду та частота розвитку ПОКД в групі хворих, що отримували нітрогліцерин

Якщо у контрольній групі результати оцінювання за шкалою MoCA, як зазначено вище, складала після оперативного втручання $18,7 \pm 0,4$ балів, то у I клінічній групі цей показник дорівнював $18,3 \pm 0,4$ балів ($p=0,6$). Не було за цим показником суттєвих відмінностей й на початку дослідження ($21,8 \pm 0,5$ балів та

21,1±0,4 балів, $p=0,3$, відповідно). З іншого боку при співставленні показників когнітивної функції було встановлено, що декремент МоСА був співставним з таким для контрольної групи ($\Delta\text{MoSA} \approx \text{Me}(25\%;75\%) - -2,5 (-2,0; -5,0)$). Як відомо, специфічність тесту МоСА не перевищує 75%, водночас тест є достатньо чутливим – 95-96%. Це дозволяє рекомендувати даний тест у якості скринінгового. Водночас, скринінгові тести не позбавлені низки недоліків. Зокрема їм притаманна низька відтворюваність результатів тестування, а також відмінності в оцінці результатів тестування, що може бути наслідком різниці між досліджуваними популяціями, невірного вибору точки граничного значення норми, а також відсутність чіткості і стандартизації у визначенні параметрів діагностики помірних когнітивних порушень. Таким чином, клінічну значимість скринінгових тестів і можливість їх застосування для визначення когнітивних порушень у пацієнтів з преддементними станами складно назвати високою.

За шкалою MMSE показники змінилися з 27,1±0,2 балів до 25,0±0,3 балів ($\Delta\text{MMSE} \approx \text{Me}(25\%;75\%) - -2,0 (-1,0; -3,0)$).

За шкалою TMT вихідні дані за нею склали 73,3±1,5 балів, а у післяопераційному періоді показник зріс до 80,1±1,6 балів ($\Delta\text{TMT} +6,0 (+4,0; +9,0) - p<0,05$). За шкалою GBP відбулося статистично значуще ($p<0,05$) зростання з 94,5±3,4 балів до 116,7±3,9 балів ($\Delta\text{GBP} = +3018,0 (+12,0; +33,0)$). Подібна динаміка спостерігалася й за іншими показниками (табл. 4.5).

Зокрема, здатність виконувати завдання з шифрування знизилася з 65,6±2,4 до 62,3±2,4 символів ($\Delta = -3,0 (-2,0; -4,0)$), натомість за таблицями Шульте показники зросли з 155,7±2,8 до 170,1±3,1 балів ($\Delta = +13,5 (+11,0; +16,0)$). Нарешті, за шкалою Лурія відбулися зміни у бік зменшення від 38,4±1,1 до 28,2±1,2 балів, тобто $\Delta = -10,0 (-8,0; -13,0)$.

Таблиця 4.5

Результати оцінки когнітивної сфери у пацієнтів І групи

Шкала	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	D	σ	m	Ексценс	σ_e	Асиметрія	σ_a
MoCA до операції	21,1	21,0	18,0	27,0	19,0	24,0	6,5	2,6	0,4	0,5	0,4	-0,9	0,8
MoCA після операції	18,3	18,0	13,0	25,0	16,0	20,0	6,7	2,6	0,4	0,2	0,4	0,2	0,8
MoCA різниця	-2,7	-2,5	-6,0	0,0	-4,0	-2,0	2,6	1,6	0,2	-0,3	0,4	-0,8	0,8
TMT до операції	73,4	74,5	53,0	90,0	68,0	80,0	87,8	9,4	1,52	-0,3	0,4	-0,5	0,8
TMT після операції	80,2	82,0	56,0	95,0	74,0	88,0	94,7	9,7	1,6	-0,7	0,4	-0,2	0,8
TMT різниця	6,8	6,0	0,0	16,0	4,0	9,0	15,3	3,9	0,6	0,78	0,4	-0,2	0,8
MMSE до операції	27,1	27,0	25,0	30,0	26,0	29,0	2,9	1,7	0,3	0,2	0,4	-1,3	0,8
MMSE після операції	25,0	25,0	21,0	28,0	23,0	27,0	4,1	2,0	0,3	-0,2	0,4	-1,0	0,8
MMSE різниця	-2,1	-2,0	-4,0	0,0	-3,0	-1,0	1,1	1,0	0,2	0,1	0,4	-0,6	0,8
GPV до операції	94,6	95,0	58,0	141,0	77,0	113,0	440,5	20,9	3,4	0,3	0,4	-0,8	0,8
GPV після операції	116,8	119,0	70,0	164,0	98,0	135,0	591,3	24,3	3,9	0,01	0,4	-0,7	0,8
GPV різниця	22,2	18,0	2,0	48,0	12,0	33,0	168,5	12,9	2,1	0,07	0,4	-1,0	0,8
Шифрування до операції	65,6	64,5	41,0	92,0	53,0	78,0	216,5	14,7	2,4	0,07	0,4	-1,2	0,8
Шифрування п після операції	62,3	62,0	37,0	87,0	50,0	4,0	220,6	4,8	2,4	0,07	0,4	-1,1	0,8
Шифрування різниця	-3,3	-3,0	-7,0	0,00	-4,0	-2,0	2,2	1,5	0,2	-0,3	0,4	0,2	0,8
Шульте до операції	155,6	155,5	122,0	192,0	143,0	171,0	307,3	17,5	2,8	-0,03	0,4	-0,8	0,8
Шульте після операції	170,1	171,0	130,0	208,0	157,0	184,0	355,8	18,9	3,1	-0,03	0,4	-0,6	0,8
Шульте різниця	14,4	13,5	5,0	24,0	11,0	16,0	20,1	4,5	0,7	0,6	0,4	0,0	0,8

Продовження табл. 4.5

Лурія до операції	38,4	39,0	25,0	49,0	34,0	45,0	42,2	6,5	1,0	-0,2	0,4	-0,9	0,8
Лурія після операції	28,3	27,5	14,0	46,0	23,0	33,0	57,4	7,57	1,2	0,5	0,4	0,1	0,8
Лурія різниця	-10,2	-10,0	-18,0	-2,0	-13,0	-8,0	17,5	4,2	0,7	0,1	0,4	-0,6	0,8

Примітка: d – різниця між вихідним та кінцевим результатом тесту

Як видно з наведеної вище таблиці 4.5, так само як у у контрольній групі, за умов застосування під час ШК нітрогліцерину у післяопераційному періоді спостерігалось погіршення когнітивних функцій.

Щодо тесту ТМТ, то він показав позитивну динаміку у порівнянні з результатами отриманими в контрольній групі. Незважаючи на те, що ані на первинному ані на післяопераційному етапі показники ТМТ суттєво не відрізнялися, при порівнянні за Δ були знайдені потужні відмінності ($p=0,01$).

Виявлено достовірні відмінності по динаміці тесту Δ ТМТ ($t = 2,5$ $p = 0,01$) при відсутності статистично значущих відмінностей за вихідним і кінцевим показником.

Водночас, при аналізі динаміки за результатами тесту із шифруванням (табл. 4.5), виявлено статистично значущі відмінності за показником динаміки Δ - $t = 2.2$ $p = 0,03$. Причиною даного феномену може бути зменшення випадків реєстрації щільного потоку МЕС (більше 750 одиниць).

Натомість за результатами тестів Шульте та Лурія статистично значущих відмінностей знайдено не було. Як відомо, результати оцінювання за таблицями Шульте багато в чому детерміновані периферійним зоровим сприйняттям. Основний показник що підлягає оцінюванню – це активна увага, тобто ступінь відволікання, перемикання, розподілу, зосередження уваги обстежуваного [153]. Клінічне застосування таблиць Шульте на сьогодні не є дуже широким, але отримані нами дані свідчать про доцільність включення цієї методики до батареї тестів для оцінки ПОКД.

Щодо оцінки за методикою Лурія, то даний метод використовується переважно у пацієнтів з ймовірним порушенням короткотривалої пам'яті. Суттєвих відмінностей між групами знайдено не було, загальною тенденцією було зниження обсягу оперативної пам'яті. Крива запам'ятовування при цьому мала гострокутовий нахил, що вказує на послаблення активної уваги і на виражену стомлюваність випробовуваних при виконанні тесті у післяопераційному періоді.

Висновки до розділу 4.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

1. Утворення МЕС має дискретний характер, серії від 2 до 12 сигналів за проміжок часу 1-5 секунд відзначалися переважно в зв'язку з хірургічними маніпуляціями на аорті, наприклад, під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів, тобто на початку штучного кровообігу, а також при відновленні ефективної серцевої діяльності.

2. Мікроемболічні сигнали в проекції середньої мозкової артерії реєструвалися у всіх обстежених пацієнтів, в середньому $735,6 \pm 10,6$ МЕС/операцію або $4,9 \pm 0,6$ МЕС/хв (для етапу штучного кровообігу).

3. Змін фотореакцій, ознак вогневищного ураження ЦНС та значних гемодинамічних порушень в жодного пацієнта при утворенні МЕ визначено не було.

4. Зниження мозкової перфузії (ЛШК в басейні СМА $37,8 \pm 2,7$ см/с) було короткочасним і спостерігалось переважно під час початку роботи АШК.

5. У хворих I-ої дослідної групи зареєстроване менш виражене зниження когнітивних функцій/здатностей у порівнянні з контрольною групою.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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)*

2. 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 методиці)

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 методиці)*

РОЗДІЛ 5

ПЕРЕБІГ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ТА РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ ІІ ГРУПИ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НОРАДРЕНАЛІН З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ НА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС

5.1 Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групі пацієнтів, що отримували вазоконстриктори.

Під час оперативного втручання, що виконувалося у штатному порядку у всіх пацієнтів відзначалися стабільні показники гемодинаміки (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 Основні гемодинамічні характеристики у ІІ групі під час оперативного втручання до штучного кровообігу.

Показники	ІІ група (n=38)
Систолічний артеріальний тиск, АТс, мм рт ст.	133,8±8,1
Діастолічний артеріальний тиск АТд, мм рт ст.	89,1±4,4
Середній артеріальний тиск, АТсер, мм рт ст.	104,2±6,2
Частота серцевих скорочень, ЧСС, уд/хв.	74,6±3,3
Серцевий індекс, СІ, л/хв./м ²	2,4±0,2
Загальний периферичний опір судин, ЗПСС, дин/с·см ⁵	2570±900
Центральний венозний тиск, ЦВТ, мм рт ст.	4.8±1,3

При більш детальному аналізі встановлено, що середній артеріальний тиск у порівнянні з вихідними доопераційними рівнями знизився на 15-20%, що може пояснитися гемодинамічними змінами у момент проведення ШК (рис. 5.1).

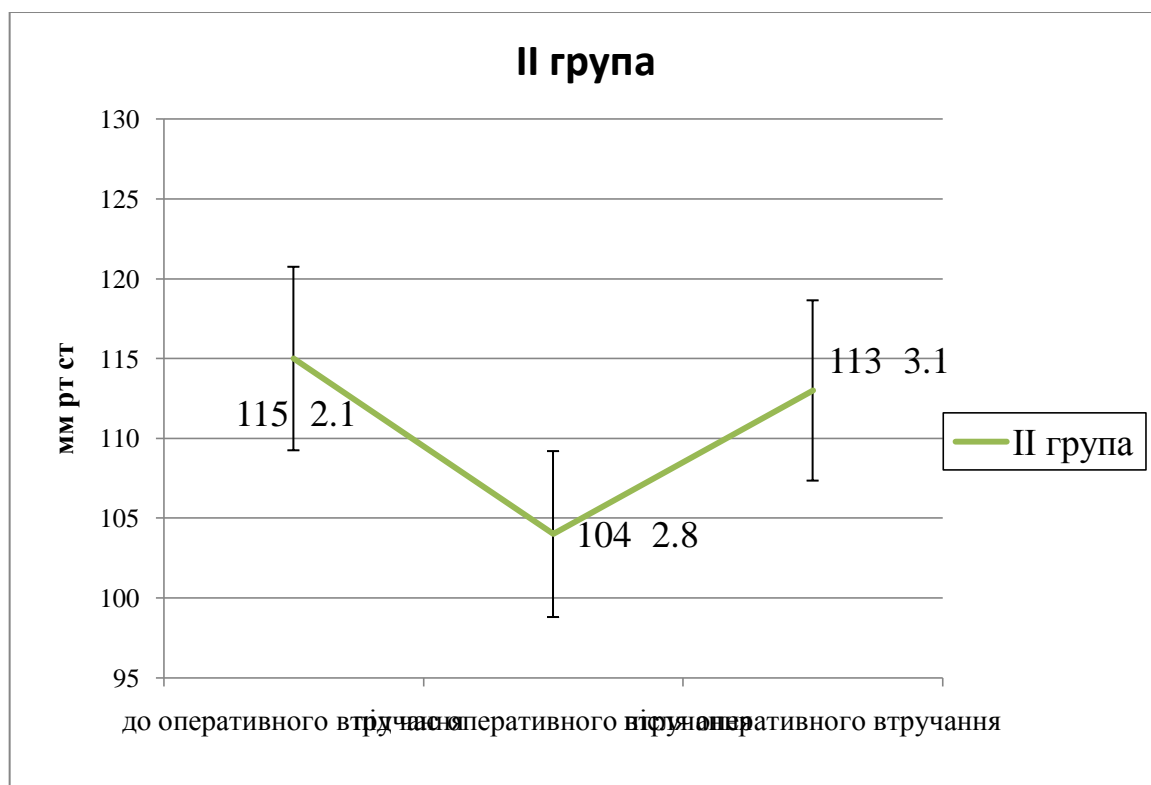


Рис. 5.1 Динаміка середнього артеріального тиску.

При аналізі гемодинаміки пацієнтів віднесених до різних клінічних груп за показниками АТ, ЧСС відмінностей знайдено не було (табл. 5.1).

При аналізі лабораторних та інструментальних показників під час штучного кровообігу відмінності між групами не було виявлено (табл. 5.2)

Таблиця 5.2

Основні показники під час штучного кровообігу.

Показники	II група (n=38)
Гемоглобін, г/л	88±4
pO ₂ , мм.рт.ст	237±6
pCO ₂ , мм.рт.ст.	30±2
БИС,%	27±2
Церебральна оксиметрія, rSO ₂ ,%	59±3
Лактат, ммоль/л	1.3±0.1

Моніторинг рівня гемоглобіну та гематокриту у пацієнтів II групи після оперативного втручання (98 ± 3 г/л та $0,28\pm 0,02$ відповідно) показав відсутність важкої анемії. (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Результати клініко-лабораторного моніторингу у ранньому післяопераційному періоді.

Показники	II група (n=38)
Гемоглобін, г/л	98 ± 3
Гематокрит, у.о.	$0,28\pm 0,02$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$3,07\pm 0,3$
Тромбоцити, $10^9/л$	177 ± 9
Протромбіновий індекс, %	86 ± 3
Міжнародне нормалізоване відношення	$1,15\pm 0,1$
Активованій частковий тромбoplastиновий час, с	25 ± 2
Протромбіновий час, с	11 ± 1

Кількість еритроцитів складала $3,07\pm 0,3$ Т/л – у II групі.

Загальна кількість тромбоцитів складала у II групі - $186\pm 11\times 10^9/л$. Вочевидь, швидкість агрегації тромбоцитів після оперативного втручання значущо не збільшувалася, що пояснюється застосування системних антикоагулянтів у післяопераційному періоді. Показники ТЧ, АЧТЧ, ПТІ та МНВ значущо не відрізнялися від референсних значень (таблиця 5.3).

Так показник тромбoplastинового часу складав у II групі - 11 ± 1 с ($p>0,05$). Натомість, показник ПТІ складав у II групі - $88\pm 3\%$. Цим показникам відповідають значення МНВ у групі на рівні $1,1\pm 0,1$.

Щодо показника АЧТЧ, то він складав 25 ± 2 с – в обох групах.

Відсутність статистично значущих відмінностей за переліченими показниками свідчила про коректність процедури рандомізації та про можливість порівняння груп на віддаленому етапі.

Так само не були визначені суттєві відмінності за електрокардіографічними характеристиками (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Електрокардіографічні характеристики під час оперативного втручання
(II клінічна група).

Показники	II група (n=38)
Інтервал QTcF,мс	369±8
Інтервал QRS, мс	78±4

5.2 Особливості мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що отримували вазоконстриктор, на різних етапах операції.

При аналізі динаміки утворення повітряних мікроемболів в різних клінічних групах (рис. 5.2) отримані дані, які є підтвердженням дискретності процесу.

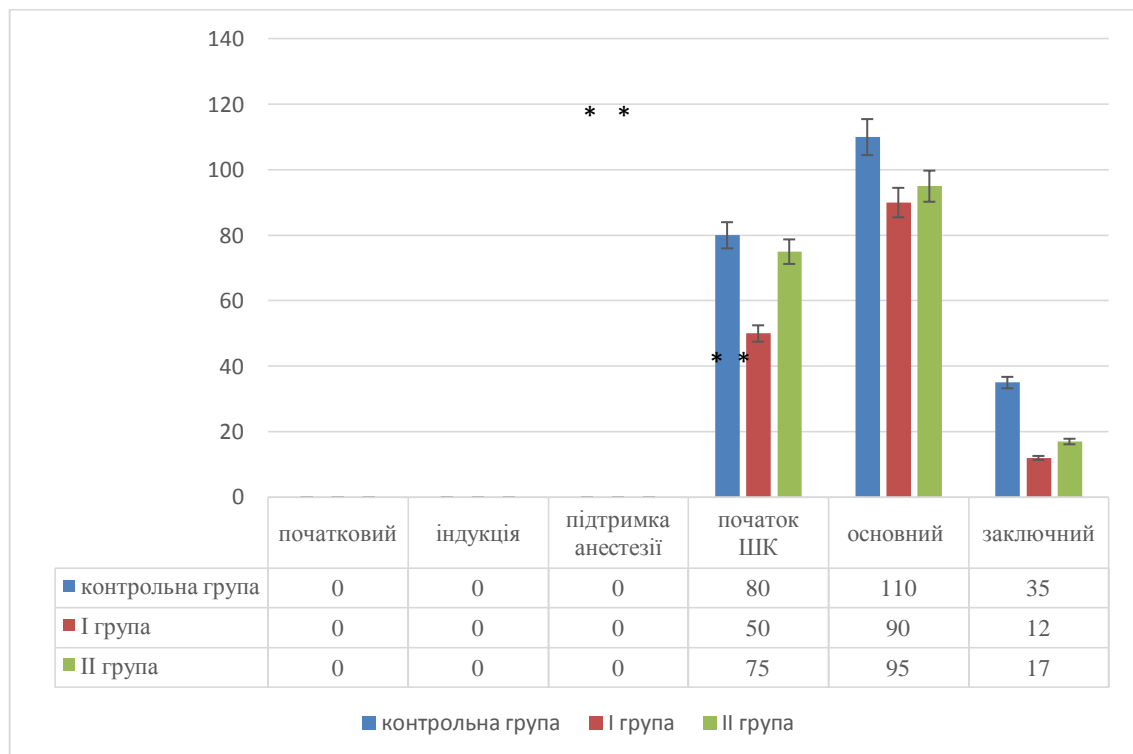


Рис. 5.2 Емболоутворення у клінічних групах на різних етапах оперативного втручання

Примітка: зірочками позначені статистично значущі відмінності між етапами при $p < 0,05$.

Нарисунку 5.3 наведені показники церебральної перфузії й у I та II клінічних групах.

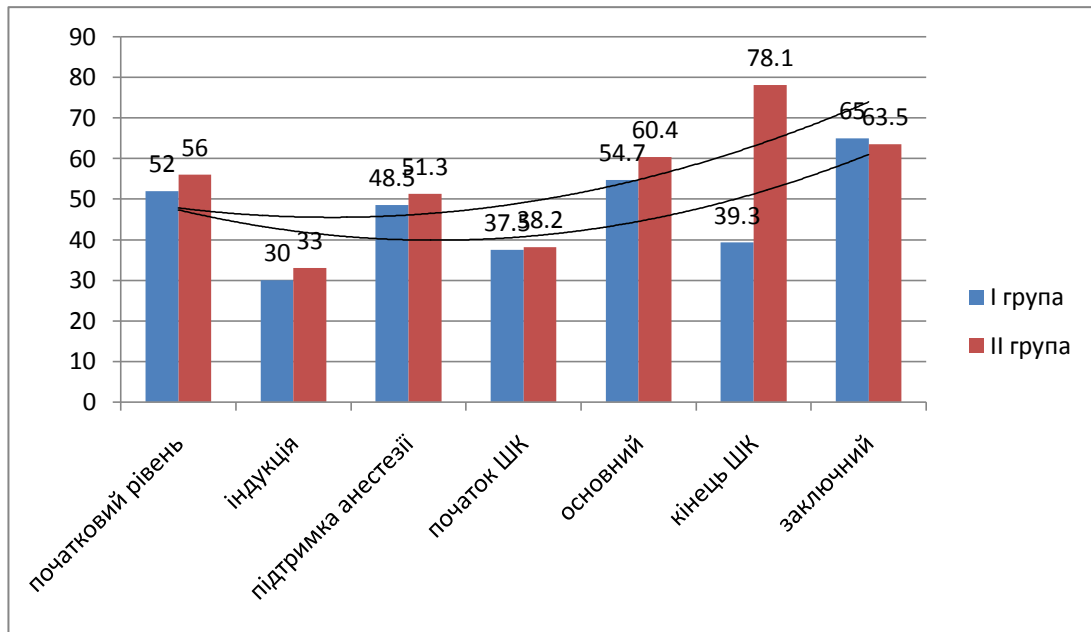


Рис. 5.3 Динаміка показників лінійної швидкості кровотоку в басейні середньої мозкової артерії на різних етапах дослідження (I та II клінічна група).

Примітка: * - відмінності між етапами є статистично значущими ($p < 0,05$).

5.3 Особливості періопераційного періоду і частота розвитку ПОКД у пацієнтів, що отримували вазоконстриктори.

При співставленні показників когнітивної функції було встановлено, що в цілому зміни у II групі були подібними до динаміки відповідних показників у контрольній групі. Так, за шкалою MoCA відбулося зниження з $20,4 \pm 0,3$ балів до $16,7 \pm 0,5$ балів ($\Delta \text{MoCA} \approx \text{Me}(25\%;75\%) - 3,0$ (-2,0; -5,0). За шкалою MMSE показники змінилися з $27,0 \pm 0,2$ балів до $24,8 \pm 0,3$ балів ($\Delta \text{MMSE} \approx \text{Me}(25\%;75\%) - 2,0$ (-1,0; -3,0).

Щодо шкали TMT то вихідні дані за нею склали $70,4 \pm 1,5$ балів, а у післяопераційному періоді показник зріс до $80,9 \pm 1,5$ балів ($\Delta \text{TMT} +9,0$ (+7,0; +15,0) – $p < 0,05$. За шкалою GBP відбулося статистично значуще ($p < 0,05$)

зростання з $91,2 \pm 2,8$ балів до $121,2 \pm 3,8$ балів ($\Delta \text{GBP} = +30,0$ (+17,0; +41,0)). Подібна динаміка спостерігалася й за іншими показниками (табл. 4.5).

Зокрема, здатність виконувати завдання з шифрування знизилася з $65,9 \pm 2,0$ до $61,4 \pm 2,0$ символів ($\Delta = -4$ (-3; -5), натомість за таблицями Шульте показники зросли з $157,8 \pm 2,2$ до $173,7 \pm 2,4$ балів ($\Delta = +15$ (+12; +19)). Нарешті, за шкалою Лурія відбулися зміни у бік зменшення (від $36,4 \pm 0,8$ до $25,4 \pm 1,3$ балів, тобто $\Delta = -11$ (-6; -19)).

Як видно з наведеної нижче таблиці 5.5, так само як у контрольній групі, за умов застосування вазопресорів у післяопераційному періоді спостерігалось погіршення когнітивних функцій.

При співставленні кількості МЕС з контролем значущих відмінностей між ними знайдено не було (рис. 4.4), втім у контрольній групі частка випадків реєстрації більше 750 МЕС була незначно більшою ($p > 0,05$). Це може пояснюватися технічними похибками, адже ж методика проведення анестезії та ведення хворого під час АКШ не відрізнялися в обох групах.

Таблиця 5.5

Результати оцінки когнітивної сфери у пацієнтів II клінічної групи.

Показник	M	Me	Min	Max	1q	3q	D	Σ	CI - - 95,0%	CI - +95,0 %	cv	m	Асиметрія	σ_a	Екссес	σ_e
MoCA до операції	20,4	20,0	17,0	24,0	19,0	22,0	4,3	2,1	1,7	2,7	10,1	0,3	0,3	0,4	-1,1	0,7
MoCA після операції	16,7	16,5	9,0	22,0	14,0	19,0	10,7	3,3	2,7	4,2	19,6	0,5	-0,1	0,4	-0,2	0,7
MoCA різниця	3,8	3,0	0	8	2,0	5,0	4,9	2,2	1,8	2,9	59,1	0,4	0,6	0,4	-0,6	0,7
TMT до операції	70,4	69,5	55,0	88,0	62,0	77,0	85,7	9,3	7,5	12,0	13,1	1,5	0,1	0,4	-1,0	0,7
TMT після операції	80,9	81,5	60,0	99,0	73,0	89,0	89,0	9,4	7,7	12,2	11,7	1,5	-0,2	0,4	-0,6	0,7
TMT різниця	10,5	9,0	2,0	19,0	7,0	15,0	18,1	4,2	3,5	5,5	40,5	0,7	0,3	0,4	-0,8	0,7
MMSE до операції	27,0	27,0	25,0	30,0	26,0	28,0	1,9	1,4	1,1	1,8	5,1	0,2	0,4	0,4	-0,5	0,7
MMSE після операції	24,8	25,0	21,0	30,0	24,0	26,0	4,0	2,0	1,6	2,6	8,1	0,3	0,3	0,4	0,02	0,7
MMSE різниця	2,2	2,0	0	5,0	1,0	3,0	1,7	1,3	1,1	1,7	58,7	0,2	0,4	0,4	-0,5	0,7
GPV до операції	91,2	89,5	66,0	139,0	78,0	99,0	291,2	17,1	13,9	22,1	18,7	2,8	0,8	0,4	0,5	0,7
GPV після операції	121,2	124,0	78,0	172,0	101,0	137,0	535,1	23,1	18,8	29,9	19,1	3,7	0,2	0,4	-0,6	0,7
GPV різниця	30,0	30,0	4,0	54,0	17,0	41,0	201,0	14,2	11,5	18,3	47,2	2,3	-0,04	0,4	-1,3	0,7
Шифр до операції	65,9	67,0	46,0	87,0	54,0	78,0	152,0	12,3	10,1	15,9	18,7	2,0	0,07	0,4	-1,3	0,7
Шифр після операції	61,4	61,0	42,0	84,0	49,0	72,0	154,5	12,4	10,1	16,1	20,2	2,0	0,2	0,4	-1,1	0,7
Шифр різниця	4,5	4,0	1,0	8,0	3,0	5,0	2,8	1,7	1,4	2,2	37,4	0,3	0,4	0,4	-0,2	0,7
Шульте до операції	157,8	157,0	132,0	186,0	149,0	168,0	188,0	13,7	11,2	17,7	8,7	2,2	0,1	0,4	-0,8	0,7
Шульте після операції	173,7	174,0	145,0	206,0	161,0	186,0	223,0	14,9	12,2	19,3	8,6	2,4	0,2	0,4	-0,6	0,7

Продовження табл. 5.5

Шульте різниця	15,9	15,0	5,0	28,0	12,0	19,0	29,4	5,4	4,4	7,0	34,2	0,9	0,4	0,4	-0,3	0,7
Лурія до операції	36,4	37,0	26,0	45,0	33,0	40,0	26,7	5,2	4,2	6,7	14,2	0,8	-0,3	0,4	-0,8	0,7
Лурія після операції	25,4	24,5	12,0	39,0	19,0	31,0	59,8	7,7	6,3	10,0	30,4	1,3	0,2	0,4	-1,1	0,7
Лурія різниця	11,1	10,0	3,0	22,0	6,0	16,0	32,5	5,7	4,6	7,4	51,4	0,9	0,3	0,4	-1,1	0,7

Примітка: d – різниця між вихідним та кінцевим результатом тесту.

Як відомо, специфічність тесту MoCA не перевищує 75%, водночас тест є достатньо чутливим – 95-96%. Це дозволяє рекомендувати даний тест у якості скринінгового.

Водночас, скринінгові тести не позбавлені низки недоліків. Зокрема їм притаманна низька відтворюваність результатів тестування, а також відмінності в оцінці результатів тестування, що може бути наслідком відмінності між досліджуваними популяціями, невірного вибору точки прикордонного значення норми, а також відсутність чіткості і стандартизації у визначенні параметрів діагностики помірних когнітивних порушень. Таким чином, клінічну значимість скринінгових тестів і можливість їх застосування для визначення когнітивних порушень у пацієнтів з преддементними станами складно назвати високою.

Щодо тесту TMT, то він показав позитивну динаміку у порівнянні з результатами отриманими в контрольній групі. Незважаючи на те, що а ні на первинному, а ні на післяопераційному етапі показники TMT суттєво не відрізнялися, при порівнянні за Δ були знайдені потужні відмінності ($p=0,01$).

Виявлено достовірні відмінності по динаміці тесту Δ TMT ($t = 2,5$ $p = 0,01$) при відсутності статистично значущих відмінностей за вихідним і кінцевим показником.

Натомість по шкалі MMSE будь-які статистично значущі відмінності були відсутні. Після проведеного оперативного втручання в II групі показники знизилися до $25,0 \pm 0,3$ балів, що відповідає $\Delta = -2,1$ або зниженню на 2,9% ($p > 0,05$).

Подібна динаміка спостерігалася й за результатами GPV. Так, якщо в II групі тест був виконаний після оперативного втручання за $116,8 \pm 3,9$ с, то у контрольній – за $113,3 \pm 4,9$ с, що відповідно на 22,2 та 26,6 с більше аніж до виконання. Таким чином, за показниками тонкої моторики верхньої кінцівки статистично значущі відмінності були відсутні ($p > 0,05$).

Водночас, при аналізі динаміки за результатами тесту із шифруванням (табл. 3.9), виявлено статистично значущі відмінності за показником динаміки $\Delta - t = 2.2$ $p = 0,03$.

Натомість за результатами тестів Шульте та Лурія статистично значущих відмінностей знайдено не було. Як відомо, результати оцінювання за таблицями Шульте багато в чому детерміновані периферійним зоровим сприйняттям. Основний показник що підлягає оцінюванню – це активна увага, тобто ступінь відволікання, перемикання, розподілу, зосередження уваги обстежуваного [153]. Клінічне застосування таблиць Шульте на сьогодні не є дуже широким, але отримані нами дані свідчать про доцільність включення цієї методики до батареї тестів для оцінки ПОКД.

Потребує пояснення тенденція до зростання часу на виконання тесту після виконання оперативного втручання. З одного боку, це може свідчити про прийнятний рівень впрацьовування та задовільний розвиток навички пошуку та обробки інформації, адже описані міни є статистично незначущими ($p=0,1$), а з іншого може бути відображенням декомпенсації наявних до втручання мнестичних порушень.

Щодо оцінки за методикою Лурія, то даний метод використовується переважно у пацієнтів з ймовірним порушенням короткотривалої пам'яті. Суттєвих відмінностей між групами знайдено не було, загальною тенденцією було зниження обсягу оперативної пам'яті. Крива запам'ятовування при цьому мала гострокутовий нахил, що вказує на послаблення активної уваги і на виражену стомлюваність випробовуваних при виконанні тесту у післяопераційному періоді.

Насьогодні не існує жодного універсального тесту на виявлення когнітивної дисфункції, але застосування одночасно декількох різнопланових психодіагностичних методик може вважатися достатньо надійним для визначення ПОКД.

Висновки до розділу 5.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

1. Утворення МЕС має дискретний характер, серії від 2 до 12 сигналів за проміжок часу 1-5 секунд відзначалися переважно в зв'язку з хірургічними маніпуляціями на аорті, наприклад, під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів, тобто на початку штучного кровообігу, а також при відновленні ефективної серцевої діяльності.

2. Мікроемболічні сигнали в проекції середньої мозкової артерії реєструвалися у всіх обстежених пацієнтів, в середньому $741,1 \pm 10,0$ МЕС/операцію або $4,9 \pm 0,7$ МЕС/хв (для етапу штучного кровообігу).

3. Змін розмірів зіниць у вигляді анізокорії, ознак вогневищного ураження ЦНС та значних гемодинамічних порушень в жодного пацієнта при утворенні МЕС визначено не було.

4. Зниження мозкової перфузії (ЛШК за СМА $36,1 \pm 2,0$ см/с) було короткочасним і спостерігалось переважно під час початку роботи АШК.

5. При співставленні показників когнітивної функції було встановлено, що в цілому зміни у II групі були подібними до динаміки відповідних показників у контрольній групі.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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. *(Автору належить ідея дослідження, проведено клінічні спостереження, проведена статистична обробка, сформульовані висновки)*

2. 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.

РОЗДІЛ 6

**ПОРІВНЮВАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТИ
ВИНИКНЕННЯ МІКРОЕМБОЛІВ ТА ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ПОКД
ПРИ РІЗНИХ МЕТОДИКАХ ПРОФІЛАКТИКИ НАСЛІДКІВ
ПОВІТРЯНОЇ ЕМБОЛІЇ**

Незважаючи на досягнення в галузі кардіохірургії залишається актуальною проблема когнітивних порушень у хворих, оперованих за допомогою ШК. Це значно погіршує якість життя пацієнтів та обумовлює високі непрямі витрати на їх реабілітацію.

Крім того, утворення мікроемболів може призводити до суттєвих порушень перфузії головного мозку, що може стати причиною гострого порушення мозкового кровообігу та транзиторних станів.

У даному розділі представлені результати дослідження, присвячені порівнянню перебігу періопераційного періоду в залежності від умов циркуляції утворених мікроемболів.

6.1 Перебіг оперативного втручання та раннього післяопераційного періоду у групах дослідження

Під час оперативного втручання, що виконувалося у штатному порядку, у всіх пацієнтів відзначалися стабільні показники гемодинаміки. Середні значення серцевого індексу (CI) склали $2,5 \pm 0,2$ л/хв, при ЦВТ $4,9 \pm 0,3$ см вод. ст. Середній артеріальний тиск (АТсер.) впродовж втручання в середньому складав $62,4 \pm 1,8$ мм рт ст. потреба в інотропній підтримці виникла у 3 (2,0%) випадках, у призначенні вазопресорів – у 4 (2,7%) випадків (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика гемодинамічних показників у групах дослідження під час оперативного втручання до етапу штучного кровообігу.

Показники	Контрольна група (n=34)	I група (n=38)	II група (n=38)
Систолічний атеріальний тиск, АТс, мм рт ст.	134,2±12,1	138,5±9,3	133,8±8,1
Діастолічний артеріальний тиск АТд, мм рт ст.	93,4±5,2	92,4±4,1	89,1±4,4
Середній артеріальний тиск, АТсер, мм рт ст.	106,9±9,4	107,6±7,5	104,2±6,2
Частота серцевих скорочень, ЧСС, уд/хв.	77,3±4,1	75±3,2	74,6±3,3
Серцевий індекс, СІ, л/хв./м ²	2,4±0,3	2,5±0,25	2,4±0,2
Загальний периферичний опір судин, ЗПСС, дин/с · см ⁵	2200±1500	1850±1200	2570±900
Центральний венозний тиск, ЦВТ, мм рт ст.	5,7±1,4	4,3±1,3	4,8±1,3

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)

Встановлено, що середній артеріальний тиск (САТ) у всіх пацієнтів в порівнянні з вихідними доопераційними рівнями знизився на 15-20%, що може пояснитися гемодинамічними змінами у момент проведення ШК (рис. 6.1).

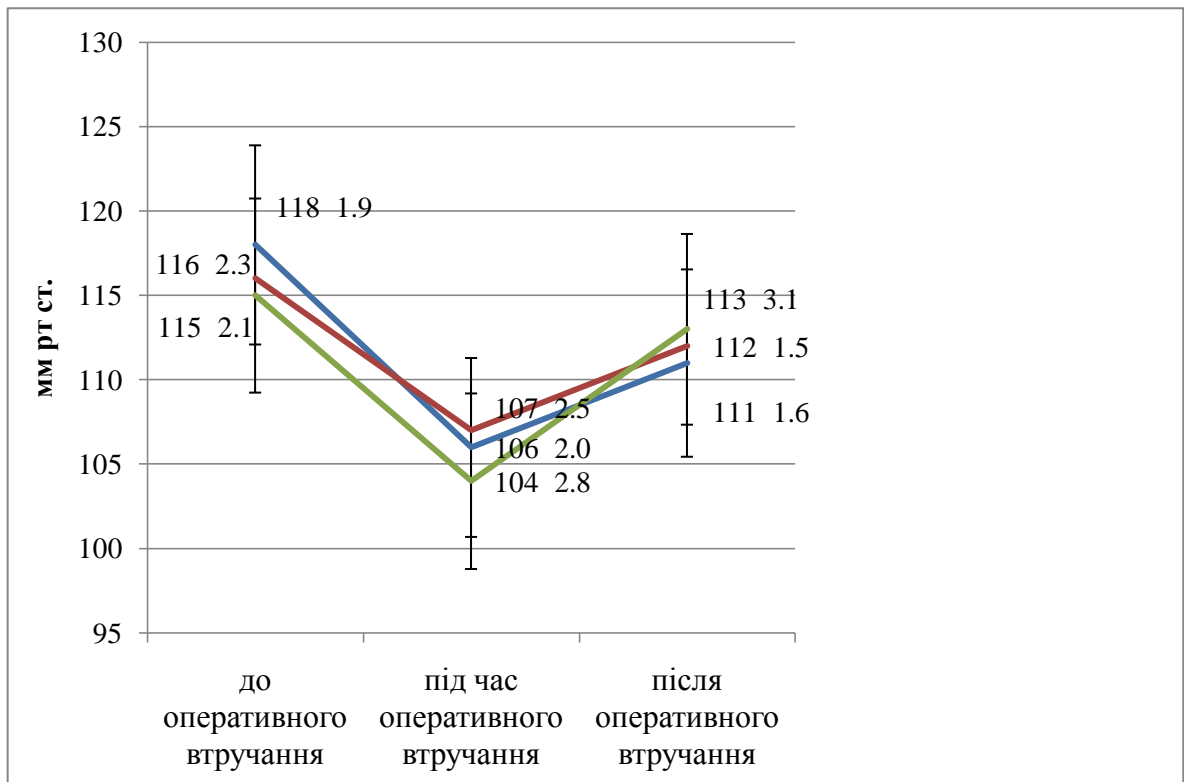


Рис. 6.1 Порівняльна динаміка середнього артеріального тиску.

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$).

При аналізі гемодинаміки пацієнтів віднесених до різних клінічних груп за показниками АТ, ЧСС відмінностей знайдено не було (табл. 6.1).

6.2 Співставлення частоти мікроемболізації церебрального кровотоку у групах дослідження

При оцінці кількості МЕС у різних клінічних групах встановлено, за цим показником вони не відрізнялися. Це дозволяє розглядати групи як порівнювані (рис. 6.2).

Так, якщо у контрольній групі в середньому визначали $753,4 \pm 8,0$ МЕС за перацію, то у I групі – $735,6 \pm 10,6$ МЕС, тобто менша на 2,4%. Натомість у II групі середня кількість МЕС склала $741,1 \pm 10,0$ (на 1,6% менше аніж у контрольній групі). Втім, за рахунок значної дисперсії показника спостережувані відмінності не були статистично значущими ($W=0,96$, $p=0,22$).

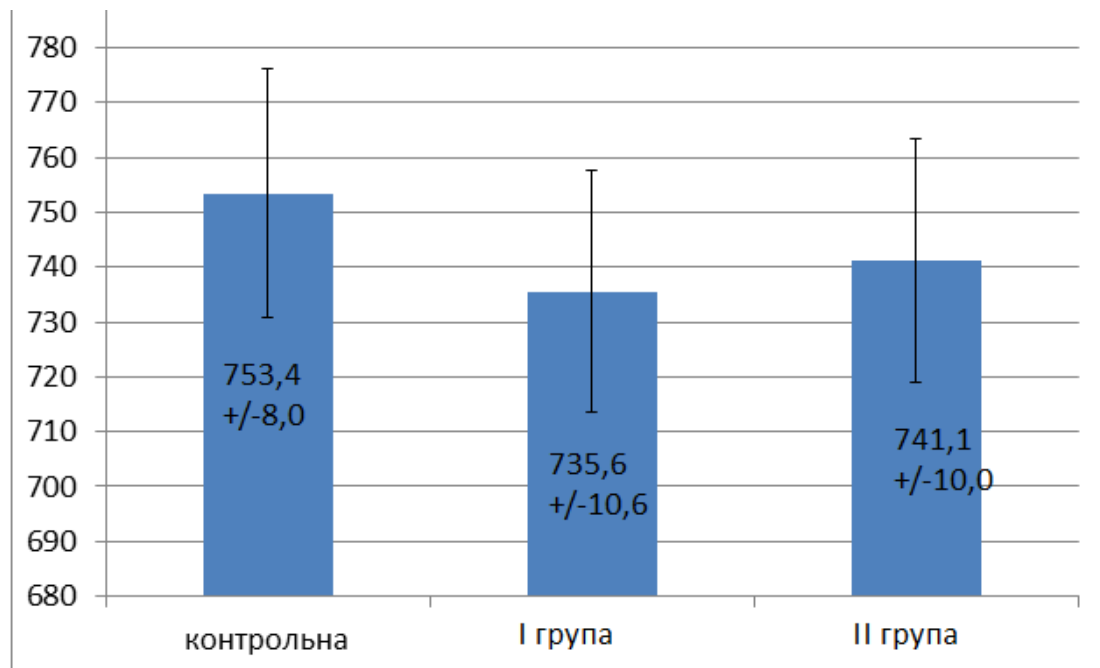


Рис. 6.2 Утворення мікроемболів під час роботи апарату штучного кровообігу в різних клінічних групах.

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$).

Утворення МЕС є процесом, який здебільшого визначається технічними деталями проведення АКШ в умовах ШК, тому ймовірною значна варіабельність показника незалежно від того скільки випадків/одиниць спостереження буде включено у вибірку сукупність [157].

Цікаво, що абсолютна більшість випадків зниження когнітивних функцій за двома чи більше тестами відзначалася за умов якщо під час втручання кількість МЕС перевищувала 750 (рис. 6.3). Ми вважаємо це достатнім, для того щоб стверджувати що рівень у 750 МЕС є критичним щодо ризику виникнення ПОКД.

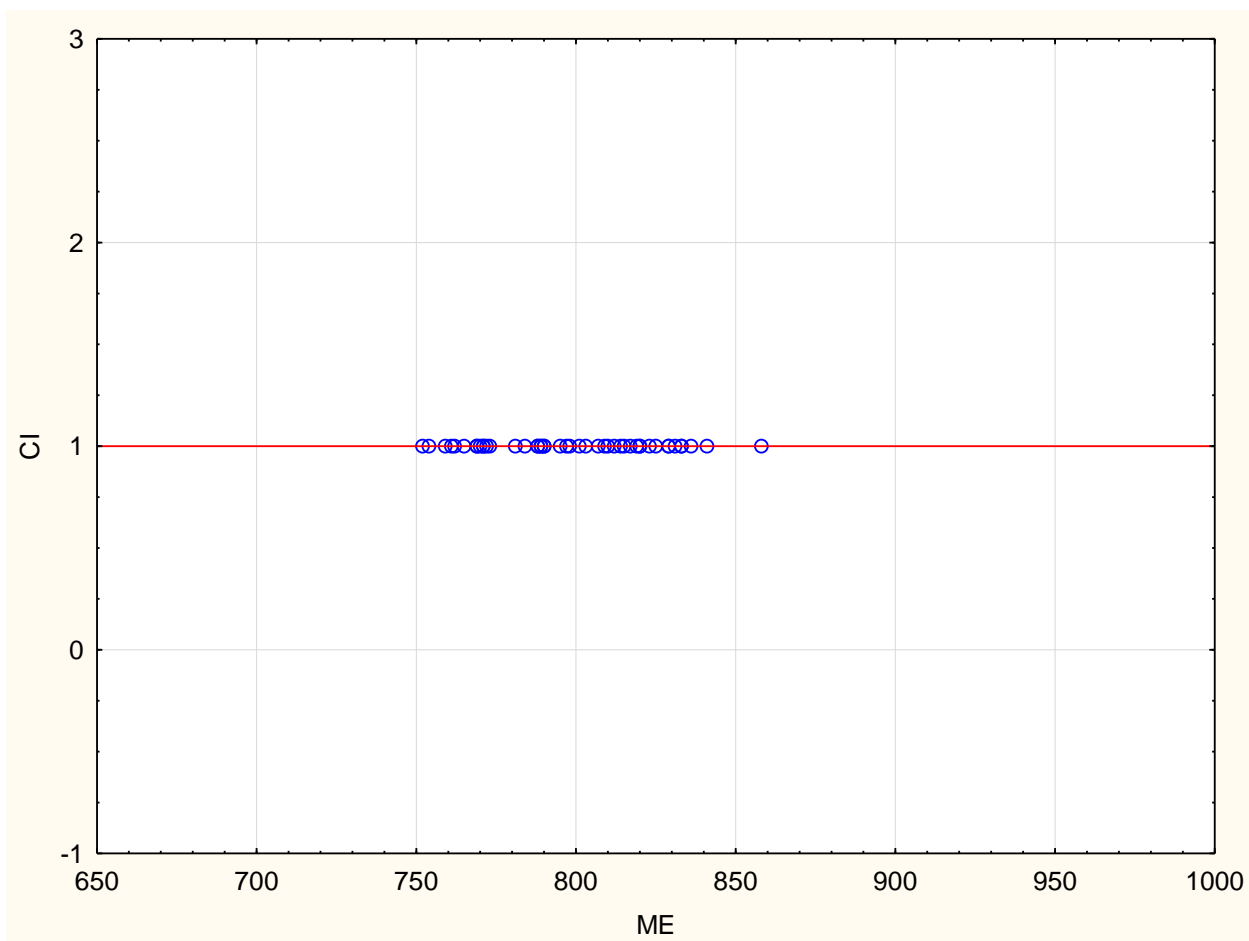


Рис. 6.3 Частота виявлення ПОКД в залежності від кількості МЕС

В ході дослідження був виявлений статистично значущий сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок між великою кількістю зареєстрованих мікроемболів (>750) в басейні СМА та зниженням рівня когніцій в ранньому післяопераційному періоді ($r = 0,8$ $p < 0,05$) (рис. 6.4).

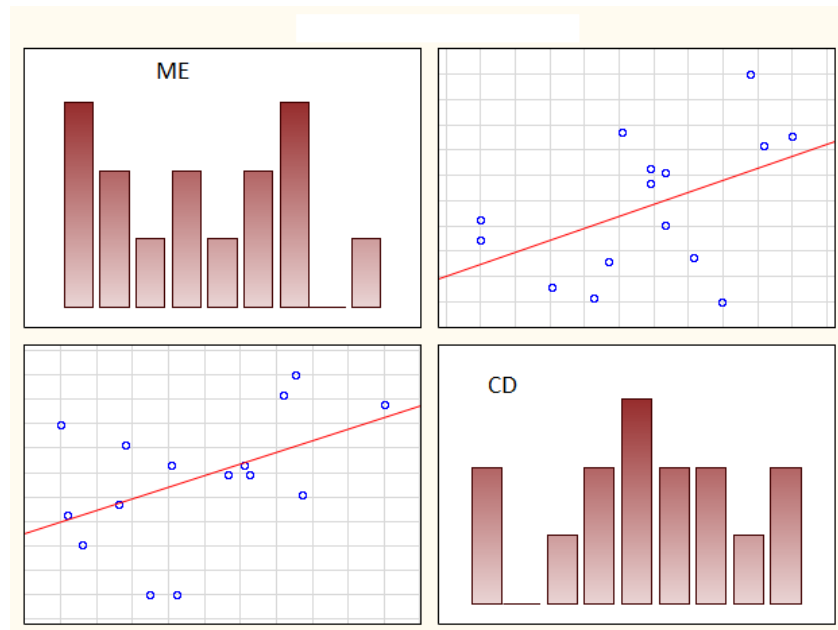


Рис. 6.4 Зв'язок вираженості когнітивних дисфункцій та кількості мікроемболів ($r_s=0,8$).

У рис. 6.5 наведено значення коефіцієнтів кореляції Спірмена між показником кількості мікроемболів та результатами тестів на когнітивну дисфункцію у контрольній та I групі.

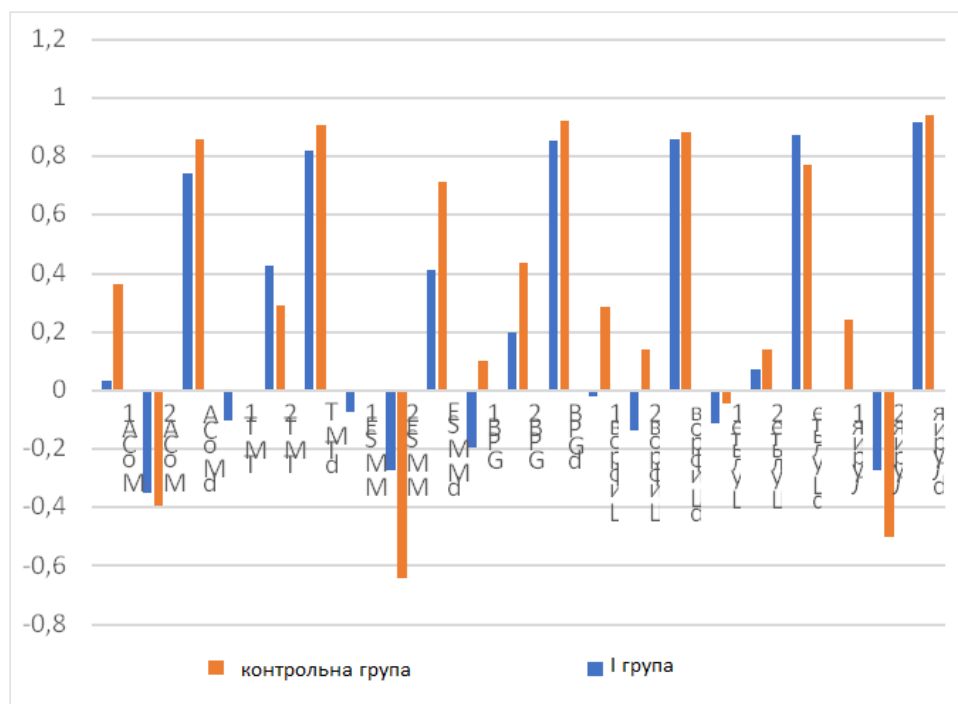


Рис. 6.5 Кореляційні взаємовідносини між кількістю мікроемболів та показниками когнітивної дисфункції у пацієнтів I та контрольної групи

З наведеного рисунку 6.5 видно, що в обох групах найбільш суттєві кореляційні зв'язки спостерігалися за показниками зниження когнітивного потенціалу порівняно з доопераційним періодом (для Δ MoCA – $r_s=0,74-0,85$, Δ TMT 0,82-0,91, Δ GBR 0,85-0,92, Δ тесту Шифрування 0,86-0,88, Δ тесту Шульте 0,77-0,87, Δ тесту Лурія 0,92-0,94).

Це цілком узгоджується з динамікою показників, що характеризують когнітивну функцію. Так в I групі Δ MoCA склала $-2.79\pm 0,26$ балів, Δ TMT 6.8 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.1 ± 0.2 балів, Δ GPB 22.2 ± 2.1 балів, Δ Шифрування -3.3 ± 0.2 балів, Δ Шульте 14.4 ± 0.7 , Δ Лурія -10.2 ± 0.7 , що на 15-20% менше ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Таким чином, застосування вазодилаторів вочевидь справляло протективну дію щодо ризику виникнення когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді.

При співставленні результатів психофізіологічних тестів проведених у різних групах (табл. 6.2) було з'ясовано, що різниця за більшістю показників є мінімальною. Водночас при співставленні показників декременту або інкременту показника, були знайдені статистично значущі відмінності ($p<0,05$).

Таблиця 6.2

Співставлення основних результатів оцінки когнітивної функції у ранньому післяопераційному періоді у I та контрольній групах

Порівнювані показники	М (I клінічна група)	М (контрольна група)	t	df	p	К-сть хворих (I клінічна група)	К-сть хворих (контрольна група)	I клінічна група	контрольна група	F-ratio	p
Результати тесту МоСА до операції	21,1	21,8	-1,0	70	0,3	38	34	2,5	3,0	1,3	0,4
Результати тесту МоСА після операції	18,3	18,7	-0,6	70	0,6	38	34	2,6	2,4	1,1	0,8
Різниця за результатами МоСА до та після операції	-2,8	-3,1	0,7	70	0,5	38	34	1,6	2,3	2,0	0,04
Результати тесту TMT до операції	73,4	72,4	0,4	70	0,7	38	34	9,4	11,4	1,5	0,2
Результати тесту TMT після операції	80,2	81,7	-0,6	70	0,6	38	34	9,7	13,0	1,8	0,09
Різниця за результатами TMT до та після операції	6,7	9,3	-2,5	70	0,01	38	34	3,9	4,8	1,5	0,2
Результати тесту MMSE до операції	27,1	27,6	-1,2	70	0,3	38	34	1,7	1,7	1,0	1,0
Результати тесту MMSE після операції	25,0	25,7	-1,5	70	0,1	38	34	2,0	1,8	1,2	0,6
Різниця за результатами MMSE до та після операції	-2,1	-1,9	-0,7	70	0,5	38	34	1,0	1,5	2,0	0,05
Результати тесту GPB до операції	94,6	86,7	1,6	70	0,1	38	34	21,0	20,1	1,1	0,8

Продовження табл. 6.2

Порівнювані показники	М (І клінічна група)	М (контрольна група)	t	df	p	К-сть хворих (І клініч- на група)	К-сть хворих (контроль- на група)	І клінічна група	контрольна група	F-ratio	p
Результати тесту GPB після операції	116,8	113,3	0,6	70	0,6	38	34	24,3	28,8	1,4	0,3
Різниця за результатами	22,2	26,6	-1,3	70	0,2	38	34	13,0	16,6	1,6	0,1
Результати тесту з шифруванням до операції	65,6	64,1	0,5	70	0,6	38	34	14,7	12,2	1,4	0,3
Результати тесту з шифруванням після операції	62,3	60,0	0,7	70	0,5	38	34	14,8	12,5	1,4	0,3
Різниця за результатами тесту з шифруванням	-3,3	-4,1	2,2	70	0,0 3	38	34	1,5	1,6	1,2	0,6
Результати тесту з таблицями Шульте до операції	155,7	153,0	-0,6	70	0,6	34	38	19,9	17,5	1,3	0,5
Результати тесту з таблицями Шульте після операції	170,1	169,1	-0,2	70	0,8	34	38	19,5	18,9	1,1	0,8
Різниця за результатами тесту з таблицями Шульте	14,4	16,2	1,5	70	0,2	34	38	5,7	4,5	1,6	0,1
Результати тесту Лурія до операції	38,4	36,9	-1,0	70	0,3	34	38	5,6	6,5	1,3	0,4
Результати тесту Лурія після операції	28,3	26,1	-1,2	70	0,3	34	38	8,4	7,6	1,2	0,5
Різниця за результатами тесту Лурія	-10,2	-10,8	0,5	70	0,6	34	38	5,8	4,2	1,9	0,06

Таблиця 6.3

Кореляційні залежності показників ПОКД від МЕ (II група).

	Результати тесту МОСА до операції	Результати тесту МОСА після операції	Результати тесту TMT до операції	Результати тесту TMT до операції	Результати тесту MMSE до операції	Результати тесту MMSE після операції	Результати тесту GPB до операції	Результати тесту GPB після операції	Результати тесту Шифрування до операції	Результати тесту Шифрування після операції	Результати тесту Таблиці Шульте до операції	Результати тесту Таблиці Шульте після операції	Результати тесту Тест Лурія до операції	Результати тесту Тест Лурія після операції
МЕС	0,03	-0,50	-0,25	0,16	-0,07	-0,56	0,01	0,62	0	-0,08	0,16	0,44	0,13	-0,46

Подібні закономірності були визначені й для II групи (табл. 6.3 - 6.5), втім кореляційний зв'язок між кількістю МЕС та показниками різних тестів був дещо слабкіший.

Як видно з наведених даних, у II групі (застосування норадреналіну) найбільш значущі зв'язки спостерігалися у ранньому післяопераційному періоді, при чому найбільш чутливими методиками виявилися МОСА ($r=-0,50$), MMSE ($r=-0,56$), GPB ($r=0,62$), методи Шульте ($r=0,44$) та Лурія ($r=-0,46$). Але динаміка показників, що характеризують когнітивну функцію була дещо інша: Δ МоСА склала $-3.6\pm 0,3$ балів, Δ ТМТ 10.5 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.2 ± 0.3 балів, Δ GPB 30.0 ± 2.4 балів, Δ Шифрування -4.5 ± 0.3 балів, Δ Шульте 15.9 ± 0.9 , Δ Лурія -10.3 ± 0.8 , що взагалі гірше ніж у контрольній групі ($p<0,05$).

Таким чином, вираженість патологічних змін у вигляді зниження мнестичних функцій та інших проявів ПОКП цілком залежить від кількості емболів, що утворюються під час ШК.

Таблиця 6.4

Співставлення основних результатів оцінки когнітивної функції у ранньому післяопераційному періоді у II та контрольній групах

	М (II група)	М (контрольна група)	t	Df (кількість ступенів довільності)	p	N - 2	N контроль	σ 1	σ контроль	F	P
МЭС vs. МЭС контроль	741,0789	753,4412	-0,953653	70	0,343541	38	34	61,50780	46,41655	1,75596	0,104118
Результати тесту МоСА до операції	20,78947	21,79412	-1,5926	70	0,115765	38	34	2,384158	2,962180	1,543664	0,200617
Результати тесту МоСА після операції	17,18421	18,67647	-2,4470	70	0,016919	38	34	2,689874	2,458388	1,197189	0,603068
Різниця за результатами МоСА	-3,60526	-3,11765	0,9051	70	0,368537	38	34	2,248597	2,319414	1,063979	0,850555
Результати тесту ТМТ до операції	70,44737	72,35294	-0,7819	70	0,436926	38	34	9,258152	11,40144	1,516600	0,219412
Результати тесту ТМТ після операції	80,94737	81,70588	-0,2856	70	0,776063	38	34	9,435263	12,99074	1,895657	0,060460
Різниця за результатами ТМТ	10,50000	9,35294	1,0768	70	0,285248	38	34	4,253774	4,78560	1,265680	0,485130
Результати тесту MMSE до операції	27,02632	27,61765	-1,6217	70	0,109354	38	34	1,365340	1,723539	1,593532	0,169860

Продовження табл. 6.4

	М (ІІ група)	М (контрольна група)	t	Df (кількість ступенів довільності)	p	N - 2	N контроль	$\sigma 1$	σ контроль	F	P
Результати тесту MMSE після операції	24,81579	25,70588	-1,9535	70	0,054754	38	34	2,011524	1,834508	1,202296	0,594444
Різниця за результатами MMSE	-2,21053	-1,91176	0,9180	70	0,361786	38	34	1,297771	1,464068	1,272699	0,475036
Результати тесту GPB до операції	91,1579	86,7353	1,0086	70	0,316641	38	34	17,06510	20,13336	1,391921	0,328592
Результати тесту GPB після операції	121,1579	113,2941	1,2822	70	0,204015	38	34	23,13243	28,84181	1,554542	0,193493
Різниця за результатами GPB	30,0263	26,5588	0,9547	70	0,343004	38	34	14,17742	16,63547	1,376815	0,344674
Результати тесту з шифруванням до операції	65,92105	64,08824	0,6328	70	0,528928	38	34	12,32966	12,20126	1,02116	0,956216
Результати тесту з шифруванням після операції	61,39474	60,00000	0,4741	70	0,636904	38	34	12,42826	12,49970	1,01153	0,968019
Різниця за результатами тесту з шифруванням	-4,52632	-4,08824	1,0919	70	0,278638	38	34	1,75124	1,63980	1,14054	0,705064
Результати тесту Шульте до операції	157,8421	153,0000	1,2134	70	0,229060	38	34	13,71038	19,88452	2,10345	0,029443

Продовження табл. 6.4

	М (II група)	М (контрольна група)	t	Df (кількість ступенів довільності)	p	N - 2	N контроль	$\sigma 1$	σ контроль	F	P
Результати тесту Шульте після операції	173,7105	169,1471	1,1225	70	0,265477	38	34	14,93211	19,47046	1,70024	0,118385
Різниця за результатами тесту Шульте	15,8684	16,1471	-0,2117	70	0,832978	38	34	5,41854	5,74790	1,12526	0,724236
Результати тесту Лурія до операції	36,4211	36,9412	-0,4084	70	0,684210	38	34	5,165539	5,640445	1,192327	0,601116
Результати тесту Лурія після операції	25,3947	26,1176	-0,3795	70	0,705485	38	34	7,730387	8,434290	1,190405	0,604418
Різниця за результатами тесту Лурія	-11,0264	-10,8235	0,3664	70	0,715178	38	34	6,455284	5,843777	1,220235	0,564901

Таблиця 6.5

Співставлення основних результатів оцінки когнітивної функції у ранньому післяопераційному періоді у контрольній, I та II групах

	М (I група)	М (II група)	М (контрольна група)	t	Df (кількість ступенів довільності)	p	N – I група	N –II група	σ 1	σ 2	F	p
МЭС	735,6	741,1	753,4	-0,4	74	0,7	38	38	65,6	61,5	1,1	0,67
Результати тесту МоСА до операції	21,1	20,4	21,8	1,3	74	0,2	38	38	2,6	2,1	1,5	0,15
Результати тесту МоСА після операції	18,3	16,7	18,7	2,5	74	0,02	38	38	2,6	3,3	1,6	0,15
Різниця за результатами МоСА	-2,8	-3,8	-3,1	-2,2	74	0,03	38	38	1,6	2,2	1,9	0,06
Результати тесту ТМТ до операції	73,4	70,4	72,3	1,4	74	0,17	38	38	9,4	9,3	1,0	0,94
Результати тесту ТМТ після операції	80,2	80,9	81,7	-0,3	74	0,73	38	38	9,7	9,4	1,1	0,85
Різниця за результатами ТМТ	6,8	10,5	9,3	-3,9	74	0,0002	38	38	3,9	4,3	1,2	0,60
Результати тесту MMSE до операції	27,1	27,0	27,6	0,3	74	0,77	38	38	1,7	1,4	1,6	0,16
Результати тесту MMSE після операції	25,0	24,8	25,7	0,4	74	0,69	38	38	2,0	2,0	1,0	0,99
Різниця за результатами MMSE	2,1	2,2	-1,9	-0,3	74	0,77	38	38	1,0	1,3	1,5	0,19
Результати тесту GPB до операції	94,6	91,2	86,7	0,8	74	0,44	38	38	21,0	17,1	1,5	0,21
Результати тесту GPB після операції	116,8	121,2	113,3	-0,8	74	0,42	38	38	24,3	23,1	1,1	0,76

Продовження табл. 6.5

Різниця за результатами GPB	22,3	30,0	26,6	-2,5	74	0,02	38	38	13,1	14,2	1,2	0,65
Результати тесту з шифруванням до операції	65,6	65,9	64,1	-0,1	74	0,92	38	38	14,7	12,3	1,4	0,29
Результати тесту з шифруванням після операції	62,3	61,4	60,0	0,29	74	0,77	38	38	14,9	12,4	1,4	0,28
Різниця за результатами тесту з шифруванням	-3,3	-4,5	-4,1	-3,3	74	0,002	38	38	1,49	1,67	1,3	0,48
Результати тесту Шульте до операції	155,7	157,8	153,0	-0,6	74	0,55	38	38	17,5	13,7	1,6	0,14
Результати тесту Шульте після операції	170,1	173,7	169,1	-0,9	74	0,4	38	38	18,9	14,9	1,6	0,16
Різниця за результатами тесту Шульте	14,4	15,9	16,1	-1,3	74	0,21	38	38	4,5	5,4	1,5	0,26
Результати тесту Лурія до операції	38,4	36,4	36,9	1,5	74	0,14	38	38	6,5	5,2	1,6	0,17
Результати тесту Лурія після операції	28,3	25,4	26,1	1,6	74	0,10	38	38	7,6	7,7	1,0	0,91
Різниця за результатами тесту Лурія	-10,2	-11,1	-10,8	-0,8	74	0,42	38	38	4,2	5,7	1,9	0,06

При порівнянні показників за окремими шкалами, одержаних у різних клінічних групах нами не визначено суттєвих відмінностей за вихідними показниками (рис. 6.6-6.11). Однак найменш виражене зниження когніцій спостерігалось в I групі, де для профілактики наслідків мікроемболізації були застосовані вазодилататори.

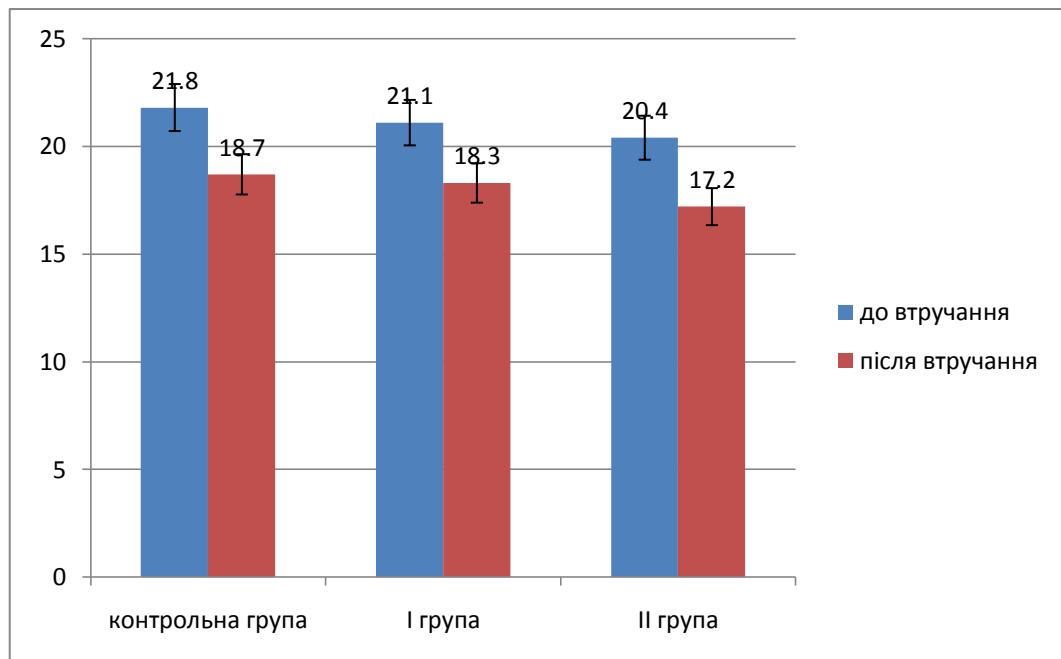


Рис. 6.6 Динаміка за шкалою МОСА у різних клінічних групах.

(Примітка: * статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

Так за показником МОСА після оперативного втручання у II групі відбулося зниження до $17,2 \pm 0,5$ балів ($\Delta = -3,6 \pm 0,2$ балів), тоді як у контролі – $18,7 \pm 0,4$ балів ($\Delta = -3,1 \pm 0,4$ бал), а в I групі – $18,3 \pm 0,4$ балів ($\Delta = -2,8 \pm 0,3$ балів). Описані зміни є статистично значущими ($p < 0,05$). Відповідно простежується тенденція до покращання результату у I групі (рис. 6.5).

Щодо динаміки результатів тесту ТМТ у різних групах то вона була протилежною – після виконаного втручання час на виконання зріс в середньому на 10-15% (рис. 6.7).

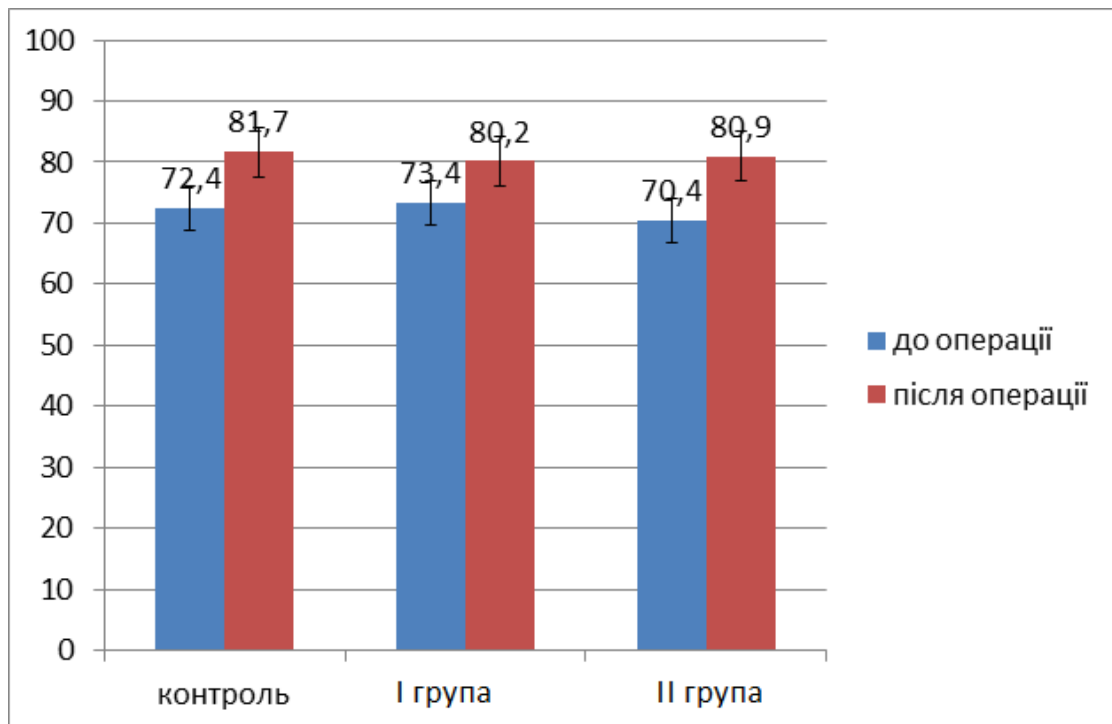


Рис. 6.7 Динаміка за шкалою ТМТ у різних клінічних групах.

(Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

Як видно з наведеного рисунку, у контрольній групі показник зростав з $72,4 \pm 1,9$ с до $81,7 \pm 2,2$ с ($\Delta = +10,1\%$), в I групі - з $73,4 \pm 1,5$ с до $80,2 \pm 1,6$ с ($\Delta = +9,3\%$), а у II групі – з $70,4 \pm 1,5$ с до $80,9 \pm 1,5$ с ($\Delta = +14,9\%$). Відповідно простежується тенденція до покращання результату у I групі.

Таким чином, застосування вазопресору не лише не запобігло когнітивним порушенням, але й певною мірою поглибило їх. Описані відмінності не є статистично достовірними, що пов'язано із значною гетерогенністю клінічних груп. Однак, при врахуванні лише випадків коли реєструвалося більше 750 МЕС/хв., тенденція перетворюється на чітку залежність – без застосування превентивної терапії вазодилататорами ризик когнітивних порушень збільшується вдвічі (див. Розділ 3).

За тестом GPB результат в I клінічній групі був кращий ніж контролі, а в II клінічній групі – гірший. Тобто і в цьому тесті простежується тенденція до покращання результату у I групі.

У таблиці 6.6 наведені результати для домінуючої та недомінуючої верхньої кінцівки у пацієнтів різних груп.

Таблиця 6.6

Результати оцінки моторно-координаторної сфери у пацієнтів.

Показники		Контрольна група (n=34)	I група (n=38)	II група (n=38)
До операції	Домінуюча рука	86,7±3,4	94,6±3,4	91,2±2,8
	Інша рука	97,4±4,2	99,5±3,6	101,1±1,2
Після операції	Домінуюча рука	113,3±4,9	116,8±3,9	121,2±3,7
	Інша рука	116,7±4,4	122,4±3,8	128,0±3,7
Δ		26,6±0,5	22,1±0,4	30,0±0,7

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$).

Тест вимагає більш повної зорової координації аніж аналогічні методи, що обмежує його використання у пацієнтів з геміанопсією та іншими порушеннями зору. Втім, у нашому дослідженні таких випадків не було.

Загальною динамікою за тестом з шифруванням було зниження показників після операції на 5-7% від вихідного рівня (рис. 6.8).

Втім, суттєвих відмінностей за результатами цього тесту у групах знайдено не було. Причиною може бути низька чутливість тесту. Однак, виявлено достовірні відмінності по динаміці тесту Δ шифрування ($t = 2,2$ $p = 0,03$) при відсутності статистично значущих відмінностей за вихідним і кінцевим показником. Δ шифрування в I клінічній групі склав $-3,3 \pm 0,4$ с, в контролі $-4,1 \pm 0,5$ с, а в II клінічній групі $-4,5 \pm 0,5$ с. Також є тенденція покращення в I групі.

З іншого боку, вихідні значення часу витраченого на шифрування також є далекими від нормативних, - у пацієнтів були наявні явища помірного когнітивного дефіциту вже на момент включення у дослідження.

При оцінці результатів за таблицями Шульте визначене незначне зниження концентрації уваги у всіх обстежених пацієнтів, однак результати в I клінічній групі дещо кращі (рис. 6.9). Δ Шульте в I клінічній групі склав $14,4 \pm 1,9$ с, Δ Шульте в II клінічній групі склав $15,6 \pm 2,0$ с, а в контролі $16,1 \pm 1,5$ с.

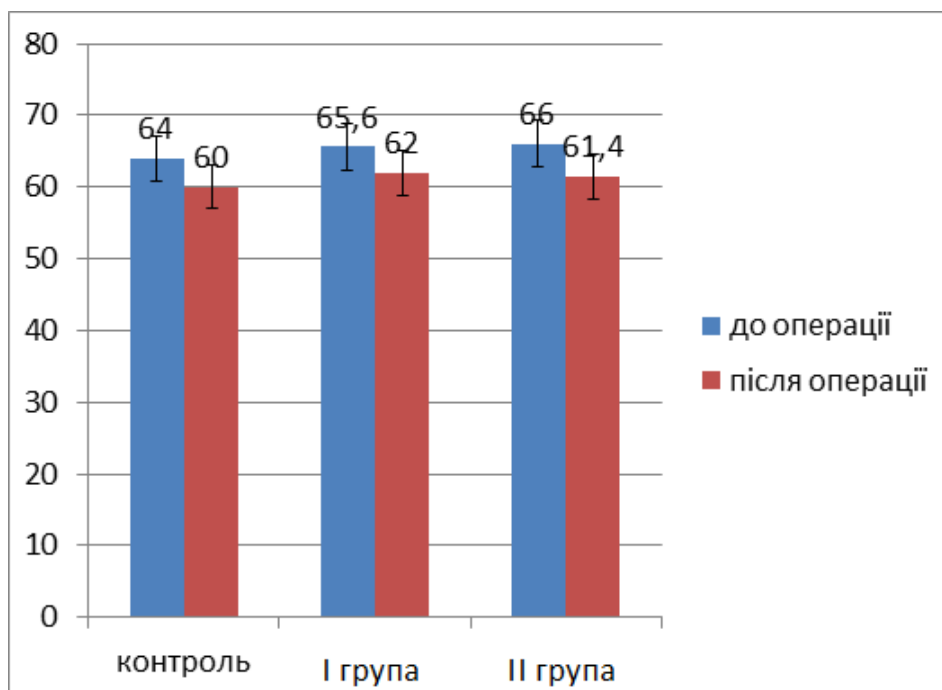


Рис. 6.8 Результати оцінки за тестом шифрування у різних клінічних групах. (Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

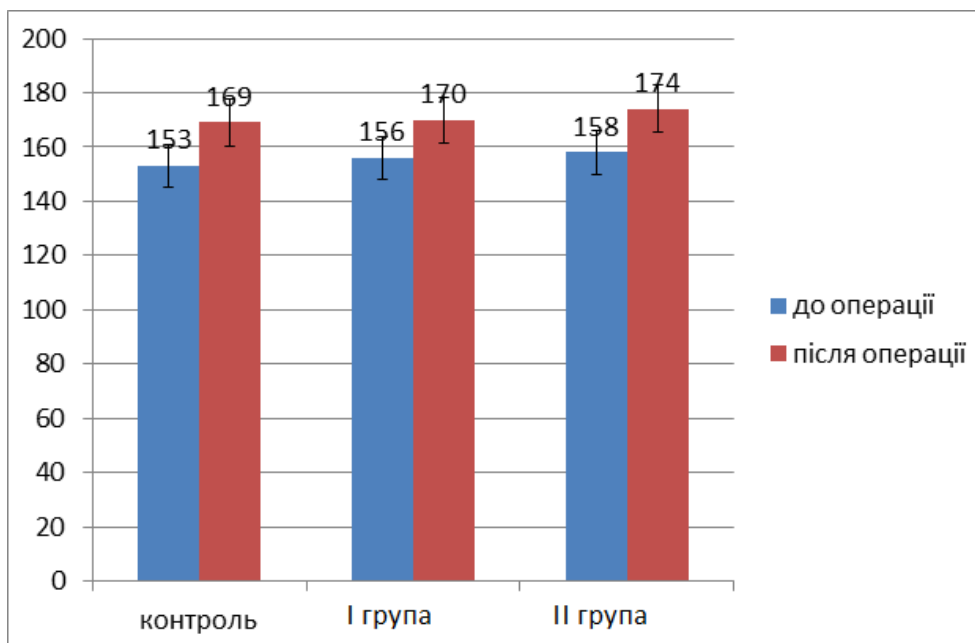


Рис. 6.9 Результати оцінки за таблицями Шульте у різних клінічних групах. (Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

Наведені на рисунку значення також свідчать про наявність певних обмежень за егзекутивними когніціями на момент початку дослідження.

Подібні характеристики визначені й для тесту Лурія (рис. 6.10). У післяопераційному періоді кількість слів, що запам'ятовував хворий знижувалася, але не критично, так званий «межовий ефект» був відсутній.

Δ Лурія в контрольній групі склав $-10,8 \pm 2,4$ бали, Δ Лурія в I клінічній групі склав $-10,1 \pm 2,5$ бали, а в II клінічній групі $-10,3 \pm 2,0$ бали. Таким чином в тесті Лурія також простежується тенденція до покращання результату у I групі.

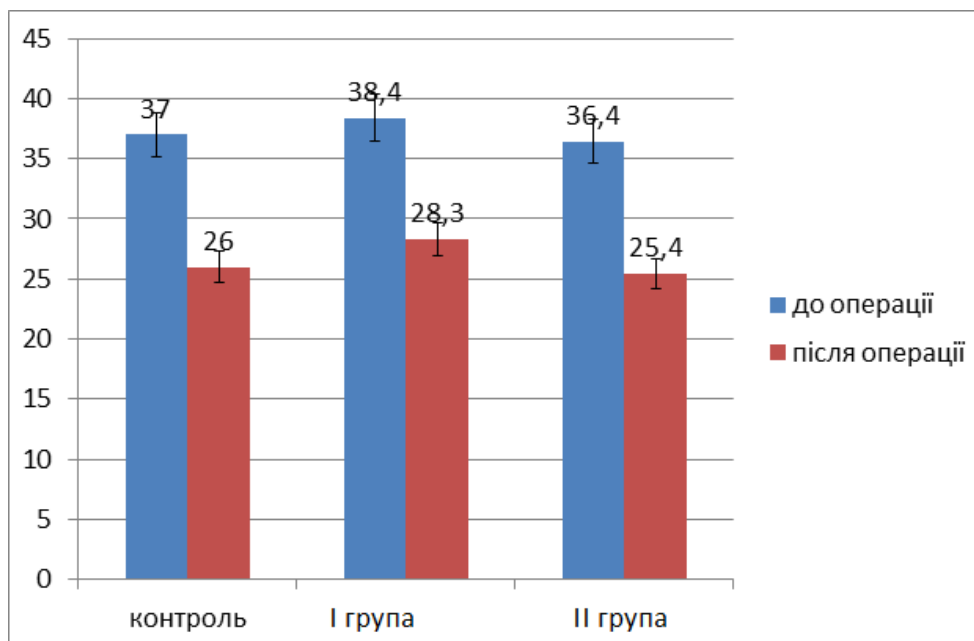


Рис. 6.10 Результати оцінки за тестом Лурія у різних клінічних групах. (Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

Включення MMSE у батарею тестів виглядає недостатньо обґрунтованим – цей інструмент є досить грубим, тому зниження результатів було менш вираженим (рис. 6.11). Так, якщо у контрольній групі до оперативного втручання оцінка за MMSE складала в середньому $27,6 \pm 0,3$ бали, а після втручання – $25,7 \pm 0,3$ бали ($\Delta = -1,9 \pm 0,1$ балів), то у I групі відповідно – $27,1 \pm 0,3$ бали та $25,0 \pm 0,3$ бали ($\Delta = -2,1 \pm 0,1$ балів).

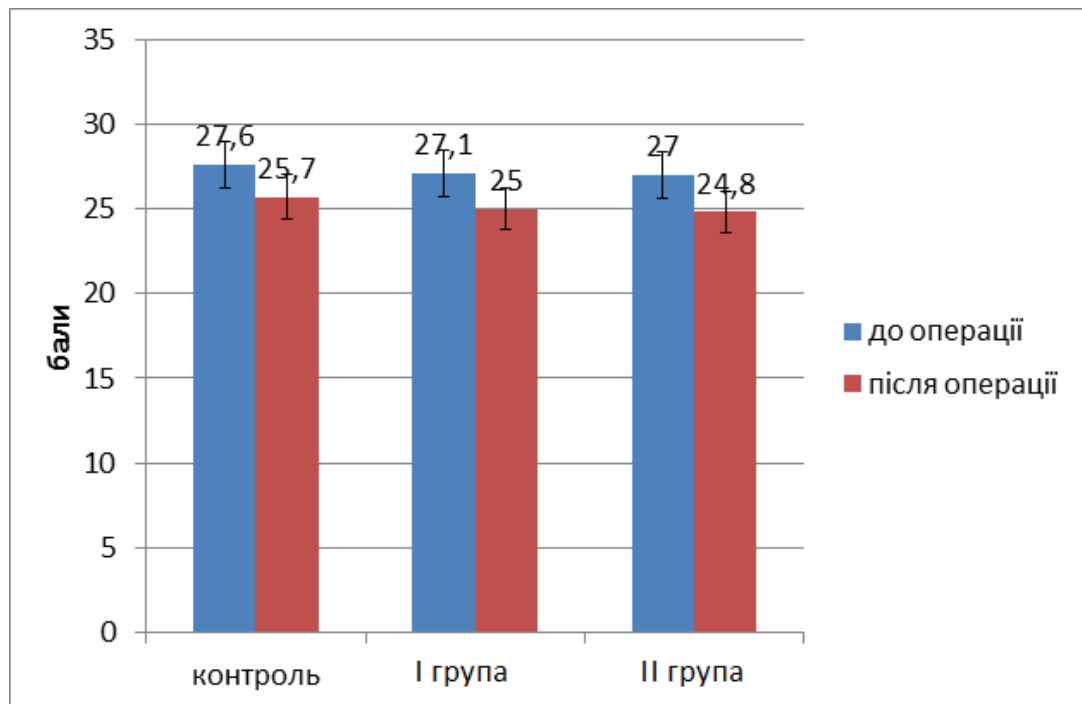


Рис. 6.11 Динаміка за шкалою MMSE у різних клінічних групах.

(Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$)).

Натомість, у II групі було зареєстроване зниження оцінки за MMSE з $27,0 \pm 0,2$ балів до $24,8 \pm 0,3$ балів ($\Delta = -2,2$ балів $\pm 0,2$) ($p > 0,05$).

При застосуванні для профілактики ПОКД вазодилататору нітрогліцерину в дозі 5 мкг/кг/хв. частота післяопераційних когнітивних порушень зменшувалась на $15,0 \pm 6,1\%$, при застосуванні вазопресору норадреналіну – практично не зменшувалася. Ці відмінності не є статистично значущими. Втім, висока дисперсія показників числа МЕС та наявність стійких кореляційних взаємозалежностей спонукала нас до пошуку закономірностей виникнення ПОКД. З'ясувалося що, абсолютна їх більшість ($\geq 80\%$) виявлялася при кількості МЕС більше 750/хв. При цензуруванні вибірки за екстремумами МЕС, з'ясувалося, що при значній кількості МЕС (≥ 750 /хв.) ризик виникнення ПОКД є вдвічі меншим (ВШ=1,9 (ДІ95% 1,5-3,1) при застосуванні профілактики нітрогліцерином аніж при застосуванні профілактики норадреналіном (рис. 6.12).

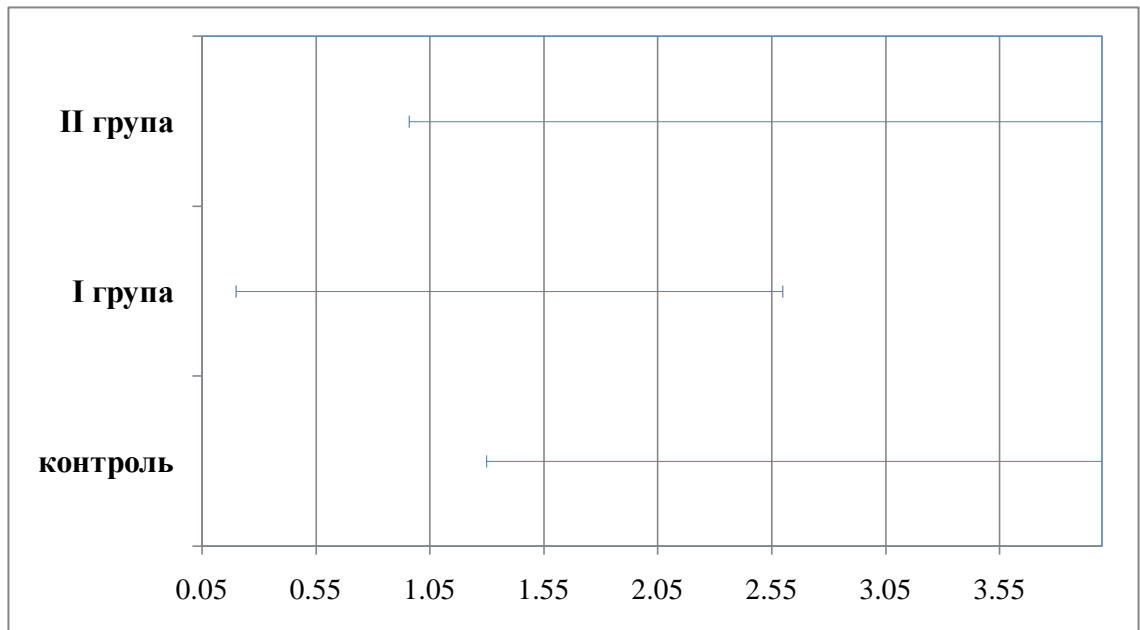


Рис. 6.12 Графік шансів впливу застосованих профілактичних схем на мікроемболізацію.

Ми вважаємо, що використання транскраніальної доплерометрії може бути рекомендовано у якості інструменту клінічного моніторингу мікроемболізації при АКШ на етапі штучного кровообігу, а для профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції може бути рекомендовано використання нітрогліцерину в дозі 5 мкг/кг/хв.

При виборі кандидатів для включення у різні клінічні групи ми намагалися забезпечити максимальну відтворюваність тестів. Таким чином, на момент формування груп вони виявилися відносно однородними за віком, гендером та станом здоров'я. За кількістю мікроемболів групи значущо між собою не відрізнялися (рис. 6.13), при чому епізоди групової мікроемболії відзначалися переважно у певні моменти під час оперативного втручання або безпосередньо після нього. Це момент канюляції, момент накладання і зняття аортальних затискачів, початок роботи АШК, а також момент відновлення ефективної серцевої діяльності.

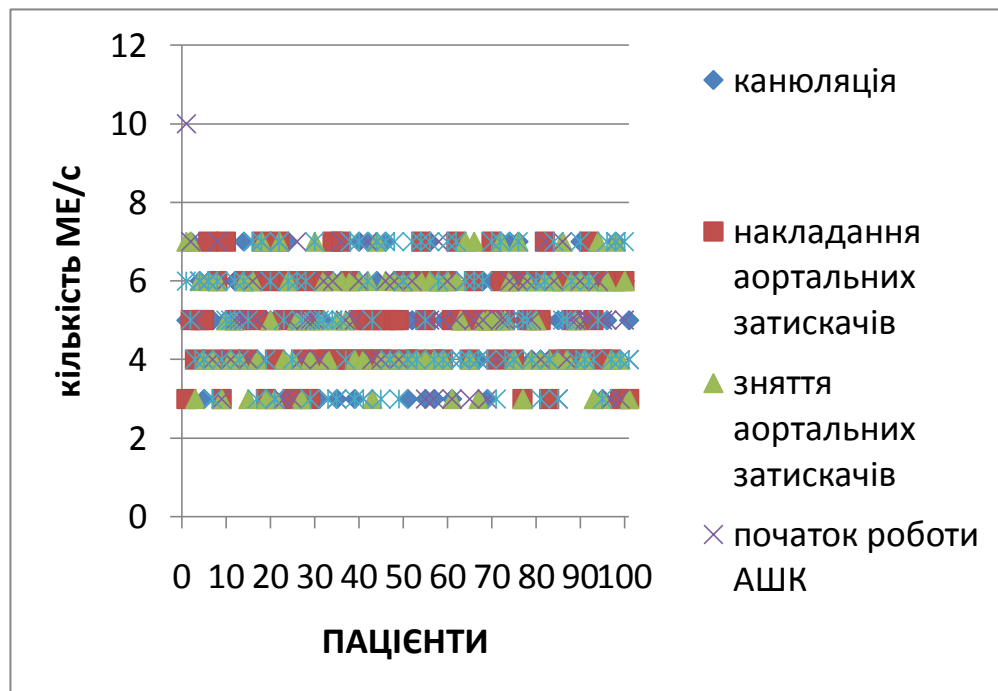


Рис. 6.13 Розподіл доплерографічних мікроемболічних сигналів по етапах втручання

У якості референтних значень по ЛШК СМА ми використовували дані, опубліковані Лоскутовим О.А. та ін. [158]. Наші дані є близькими за значеннями до отриманих колегами, але мають меншу дисперсію (табл. 6.7). Можливо це пов'язано з більш ретельним добором пацієнтів для включення у дисертаційне дослідження й переважанням більш важких випадків у виборці київських фахівців.

Таблиця 6.7

Лінійна швидкість кровотоку по СМА у хворих під час оперативного втручання.

Етап операції	ЛШК, см/с (n=110) (M±m)	Референтні значення, см/с [202] (n=27) (M±σ)
На початку втручання	54,0±1,8	54,2±7,8
Індукція анестезії	28,7±1,6	28,9±2,95
Підтримка анестезії	50,5±1,4	49,4±3,9

Продовження табл. 6.7

Етап операції	ЛШК, см/с (n=110) (M±m)	Референтні значення, см/с [202] (n=27) (M±σ)
Початок ШК	35,3±1,5	34,8±2,64
Основний етап	50,3±1,7	47,6±3,1
Закінчення ШК	56,0±9,5	НД
Закінчення оперативного втручання	68,1±2,2	67,7±4,1

Примітка: статистичних відмінностей між групами за вказаними вище показниками немає ($p > 0,05$).

У всіх (n=110) пацієнтів впродовж оперативного втручання неминуче утворювалися повітряні мікроемболи, зареєстровані під час моніторингу церебрального кровотоку. Терміни реєстрації МЕС збігаються з періодом ШК, водночас завдяки дискретності розподілу доплерографічних сигналів основна їх кількість припадає на моменти одразу ж після включення апарату ШК, а також на етапах накладання та зняття аортальних затискачів.

Як було показано у попередніх дослідженнях Лоскутова О.А. та ін. (2013) на етапі індукції в анестезію відзначалася депресія середньої лінійної швидкості кровотоку в басейні СМА, яка становила $28,9 \pm 2,9$ см/с ($46,7 \pm 2,5\%$ відносно початкової величини ($p = 0,01$)) [158]. Наші спостереження показали, що у контрольній групі на етапі підтримки анестезії, показники церебрального кровотоку стабілізувалися і були близькі за своїми значеннями до початкових величин.

Нами не зареєстровано випадків вогнищевої симптоматики та суттєвих гемодинамічних порушень як під час втручання, так й безпосередньо після нього, однак за даними інших авторів, навіть при малому розмірі емболів такі прояви є можливими. Впровадження в практику високочутливої методики ультразвукової емболодетекції – ТКДГ з реєстрацією високоінтенсивних сигналів в СМА не лише дає змогу відстежити утворення емболів кардіального та екстракардіального походження, але й аероемболів надмалого розміру, які утворюються під час роботи АШК. Ми вважаємо спонтанну ангіоцеребральну

емболію незалежним предиктором розвитку ПОКД та цереброваскулярної хвороби, тому навіть незначна кількість МЕС має відслідковуватися інтраопераційно.

Ми не знайшли суттєвої кореляції між ЛШК СМА та кількістю МЕС ($r=-0,28$), однак в цілому при збільшенні перфузії кількість гіперінтенсивних сигналів має тенденцію до зменшення.

Навпаки, зниження лінійної швидкості кровотоку в СМА до 20 см/с й більше під час ШК є неприйнятним [37]. У нашому дослідженні не було зареєстровано випадків матеріальної емболії церебральних судин, але наявні зміни доплерографічних характеристик мозкового кровотоку в постперфузійному періоді можуть розглядатися як маркери церебральних ускладнень [83].

Середня кількість МЕС, що утворюються під час ШК склала 743.0 ± 5.6 МЕС/операцію або $5,2 \pm 0,7$ МЕС/хв. Дискретний характер розподілу МЕС у часі вимагає особливої уваги при здійсненні ТКДГ-моніторингу. Ми пропонуємо починати його одразу після початку оперативного втручання, особливо увагу звертаючи на динаміку показників на стадії відновлення кровотоку.

Як вже зазначалося вище, ускладнень під час оперативного втручання та у ранній післяопераційний період у пацієнтів включених до дослідження не було. Натомість, при відносно безпечному перебігу післяопераційного періоду, спостерігалися статистично незначущі відмінності за кількістю МЕС (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Кількість мікроемболів у групах порівняння впродовж оперативного втручання.

	N	M	Me	Mo	Mov	Min	Max	25%Q	75%Q	D	σ	cv	m	асиметрія	σ_a	ексцес	σ_e	P ¹
контрольна	34	753,4	740	722	2	659	841	722	795	2154,5	46,4	6,2	8,0	0,20	0,4	-0,80	0,8	
I група	38	735,5	739	-	-	534	858	693	781	4305,5	65,6	8,9	10,6	-0,64	0,4	1,32	0,7	0,3
II група	38	741,1	743	820	2	621	836	692	789	3783,2	61,5	8,3	10,0	-0,21	0,4	-1,01	0,7	0,4

Примітка: ¹- у порівнянні з контрольною групою

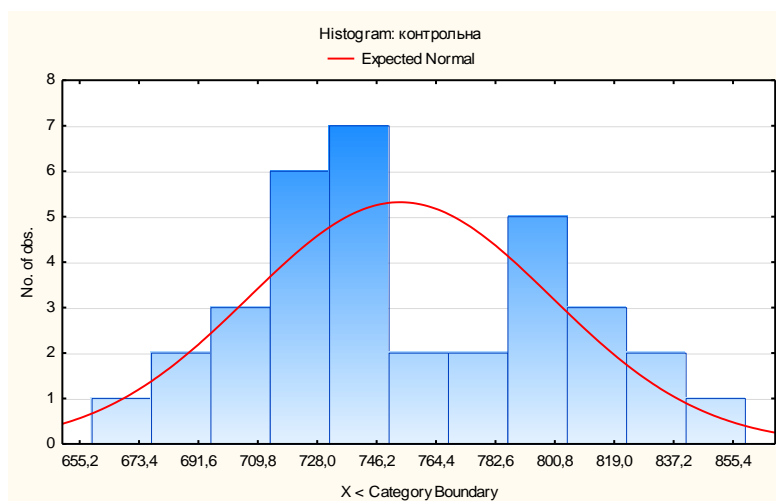
Як видно з наведених даних, розподіл значень МЕС в усіх клінічних групах був асиметричним, при чому у контрольній групі дані було зміщено вправо, а у I та II групі – вліво. Показник ексцесу, який характеризує відхилення від нормального розподілу, у контрольній та II групи був від'ємним, тобто розподіл за формою був платокуртичним. У зв'язку із тим, що формування потоку МЕС є час-залежним та зростає в момент відновлення серцевої діяльності, важливим є застосування заходів із запобігання масивного надходження аероемболів із спорожнених під час втручання камер серця і руслу аорти в системний кровоток, а також при здійсненні маніпуляції із введення будь яких лікарських субстанцій у системний кровотік.

Крім того, ми намагалися якомога ретельніше евакуувати повітря з венозної магістралі перед початком ШК та уповільнювати вихід на розрахункову швидкість перфузії. Під час роботи АШК ми утримували мінімальний динамічний рівень в венозному резервуарі не менше 800 мл, а також використовували системи з роздільним кардіотомічним і венозним резервуарами. Щодо оптимального рівня об'ємної швидкості дренажу лівого шлуночка і коронарної аспірації, то ми вважаємо, що ці параметри вимагають максимальної індивідуалізації. Втім навіть за умови дотримання цих принципів повністю усунути небезпеку утворення МЕС неможливо.

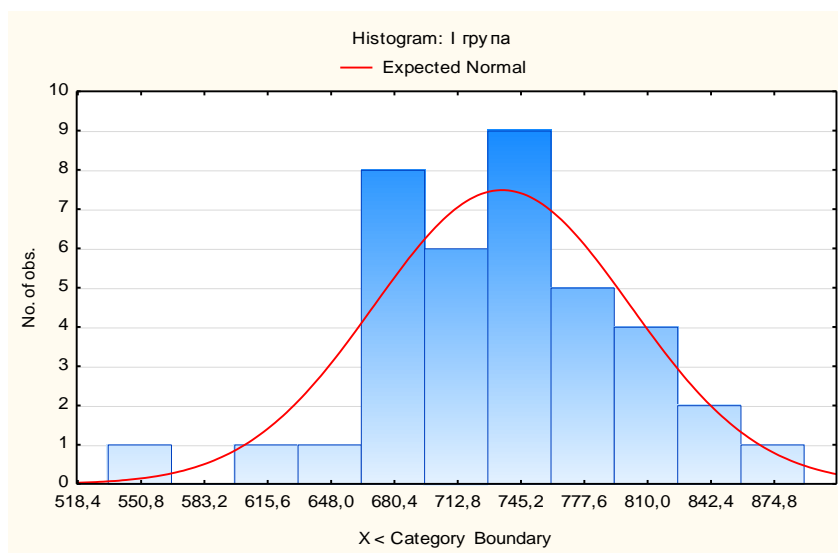
Прийнятні рівні утворення МЕС під час АКШ за даними проведених досліджень мають не перевищувати 750 одиниць зареєстрованих високочастотних ехосигналів за весь період втручання. МЕС залишаються основним етіологічним фактором інтраопераційної ішемії мозку, тож ми провели додатковий аналіз частоти реєстрації $\text{MESC} \geq 750$ у групах порівняння (рис. 6.14).

У контрольній групі зареєстровано 23,3% пацієнтів з надмірним (≥ 800) утворенням МЕС, у I клінічній групі – 11,8%, а у II клінічній групі – 18,9%. Таким чином, незалежно від того, які лікарські засоби впливали на перфузію, у кожного п'ятого пацієнта впродовж оперативного втручання визначалися небезпечні рівні мікроемболізації церебрального кровотоку.

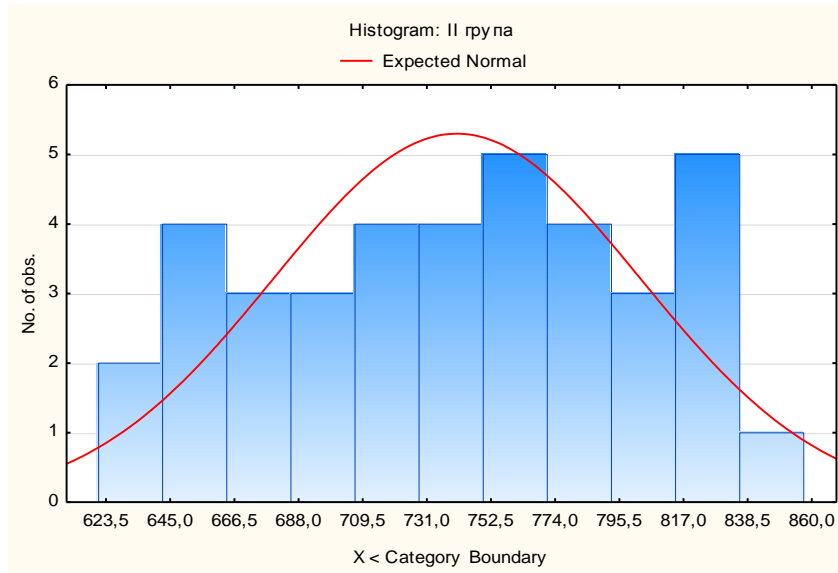
Залишається актуальною проблема оцінки когніцій у хворих в періопераційному періоді. При виникненні ПОКД можуть порушуватися процеси зберігання, засвоєння, переробки інформації, мінятися мотиваційне забезпечення. Втім, для хворих з цереброваскулярною хворобою, яка прогресує разом з прогресією СН, важливою є первинна оцінка когнітивної сфери на попередньому, доопераційному, етапі.



А



Б



B

Рис. 6.14 Частотний розподіл МЕС.

Примітка: А – контрольна група, Б – I група, В – II група

Це, зокрема, стосується переддементних змін та проблеми когнітивного дефіциту взагалі. У осіб середнього та похилого віку нерідко когнітивні розлади виражені мінімально, тому їх об'єктивізація вимагає застосування досить чутливих нейропсихологічних методик.

Найчастіше у хворих на ІХС з легкими когнітивними порушеннями перед операцією відзначалися прояви концентрації уваги і порушення короткочасної пам'яті по типу фіксаційної амнезії. Вираженість цих проявів була слабкою, лише 39 (35,5%) хворих були стурбовані зниженням когнітивних функцій.

У літературі переважає думка про вік-залежну когнітивну дисфункцію в осіб старших 50 років. Дійсно, когнітивні здібності людини поступово знижуються починаючи з 20-30-річного віку. Однак у нашому випадку виявлені прояви когнітивної дисфункції не у повній мірі відповідають концепції aging associated cognitive decline (AACD), яку використовують для позначення легких, асоційованих з віком порушень когнітивних функцій. На нашу думку, патогенетичною основою для виявлених порушень служать дисциркуляційні прояви. Ще одним фактором, який значно посилює когнітивну дисфункцію є депресія, але таких пацієнтів у нашому дослідженні не було.

6.3 Співставлення характеристик когнітивної сфери у досліджуваних групах в залежності від методів профілактики наслідків повітряної емболії

Потужна батарея нейропсихологічних методик дозволяє стверджувати, що прояви легкого чи помірного когнітивного дефіциту притаманні всім хворим на ІХС. На рисунку 6.3 наведені результати оцінки за МоСА у динаміці у хворих, віднесених до різних клінічних груп. З наведеного графіку видно, що на початку дослідження відмінності за показниками шкали МоСА були відсутні, що свідчить про коректність формування вибірки. При цьому у всі хворих, які прийняли участь у дослідженні, були ознаки легкого когнітивного дефіциту. Після виконаного втручання відбулося зниження когнітивної функції, в середньому на $3,1 \pm 0,4$ балів у групі контролю, на $2,8 \pm 0,3$ балів – у I клінічній групі, та на $3,6 \pm 0,2$ балів – у II клінічній групі (рис. 6.15).

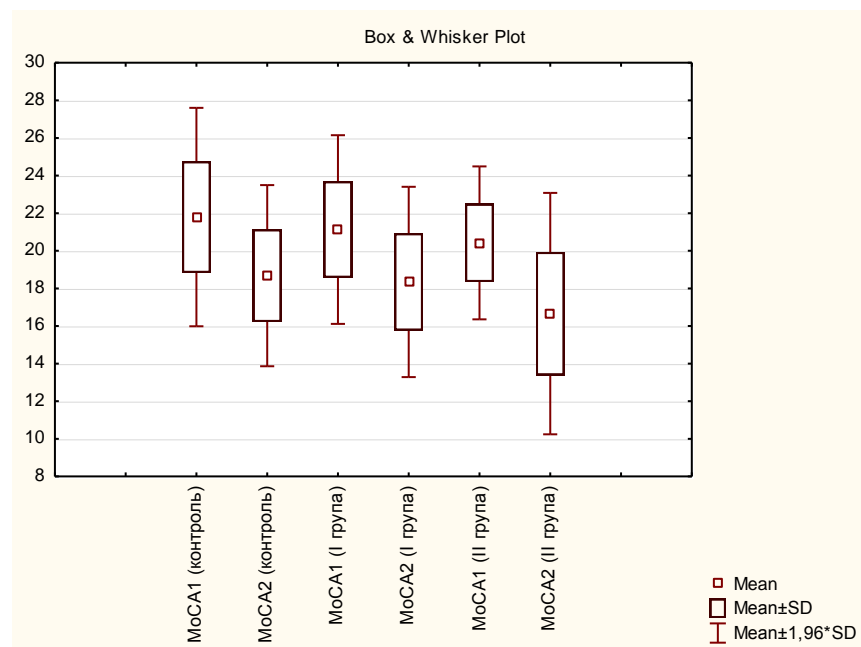


Рис. 6.15 Динаміка показників за шкалою МоСА.

Втім, статистично значущих відмінностей між доопераційними та післяопераційними рівнями оцінки за МоСА знайдено не було. Це пов'язано як з подібністю впливу ушкоджуючого фактору МЕС у пацієнтів, яким виконували АКШ в умовах ШК, так й за психометричними особливостями самого тесту

MoCA, який був запропонований у якості скринінгового інструменту, більш чутливого для діагностики порушень цереброваскулярного генезу.

В останні роки робляться спроби використання MoCA для оцінки реабілітаційного потенціалу, вважається що у пацієнтів з оцінкою менше 22 балів проведення реабілітаційних програм є недоцільним. Таких хворих на початку дослідження було 38,2% (13 осіб) у контрольній групі, 60,5% (23 особи) у I групі, та 71,1% (27 осіб) – у II групі. Після оперативного втручання за рахунок погіршення когнітивних функцій реабілітаційний потенціал знизився у 66,7% контрольної групи, у 94,1% - I клінічної групи та у 94,6% - II клінічної групи (рис. 6.16). З огляду на малий розмір груп порівняння описані відмінності не є статистично достовірними, однак при подальших дослідженнях можливо будуть виявлені якісь додаткові закономірності.

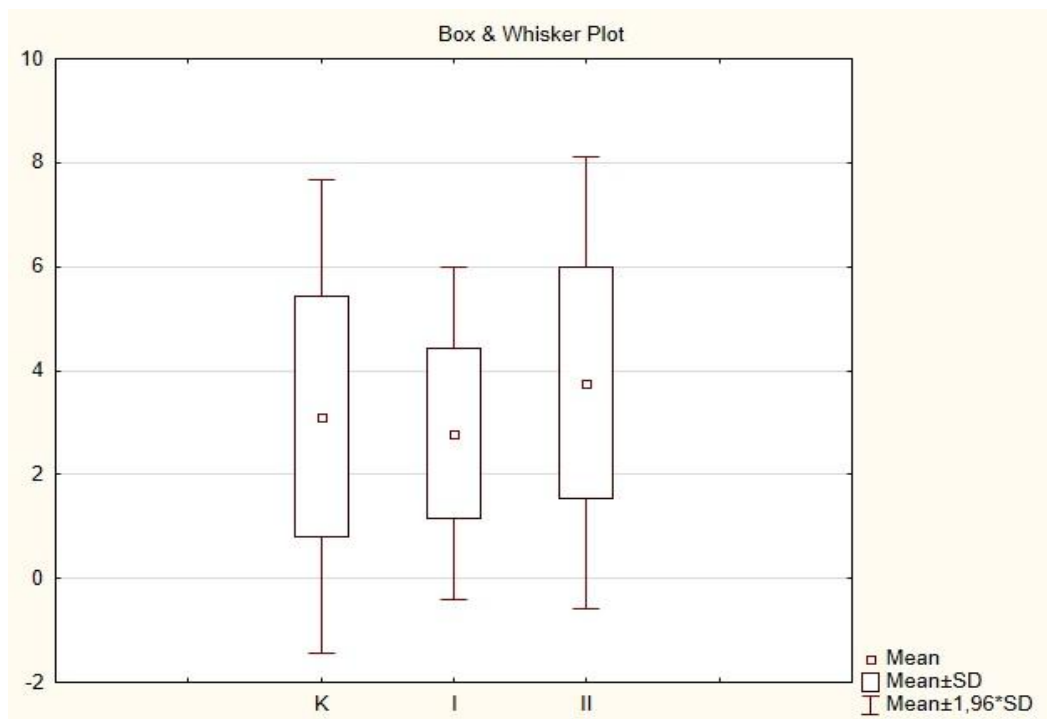


Рис. 6.16 Декремент показників за опитувальником MoCA.

Щодо динаміки за показниками шкали ТМТ, то вона також мало відрізнялася у клінічних групах (рис. 6.17). Загальною рисою було зростання часу на виконання тесту. Так, у контрольній групі оцінка зросла з $72,4 \pm 1,9$ с до $81,7 \pm 2,2$ с ($\Delta\text{тмт} = 9,4 \pm 0,8$ або $+13,0\%$). У I клінічній групі показник зріс з

73,4±1,5 с до 80,2±1,6 с, тобто на 9,3%, а у II клінічній групі – з 70,4±1,5 с до 80,9±1,5 с, або на 14,9%. Таким чином, найкращі результати щодо екзек'ютивного компоненту когніцій були одержані у I клінічній групі (застосування системного вазодилататора нітрогліцерину).

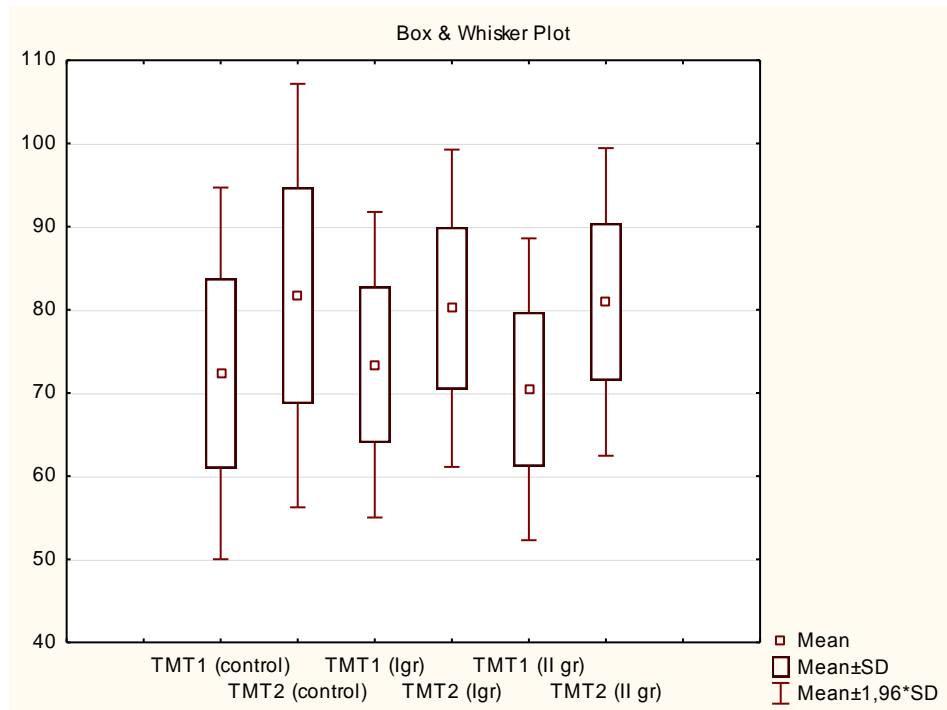


Рис. 6.17 Швидкість виконання тесту ТМТ у групах спостереження до та після оперативного втручання.

Ця знахідка підтверджується й при співставленні інкрементів показника (рис. 6.18). Відповідно до інструкцій розробника, когнітивний дефіцит за тестом ТМТ констатується при перевищенні порогового значення 75 с. Таких хворих у контрольній групі на момент до операції було 40%, у I – 50%, у II – 35,1%. Після оперативного втручання кількість осіб, що незадовільно виконали тест ТМТ збільшилася у контрольній групі до 66,7%, у I клінічній групі – до 76,4%, а у II – до 73,0%. Таким чином, незважаючи на те, що у II клінічній групі було найменше хворих з вихідним незадовільним виконанням тесту, після виконання АКШ, їх кількість фактично подвоїлася (з поправкою за Йетсом $\chi^2=9,20$ $df=1$ $p=0,002$ при $\phi^2=0,14$ $p=0,001$). Натомість зміни кількості осіб з

незадовільним виконанням тесту серед пацієнтів I групи були менш значущими - $\chi^2=5,22$ $df=1$ $p=0,02$ при $\phi^2=0,09$ $p=0,01$.

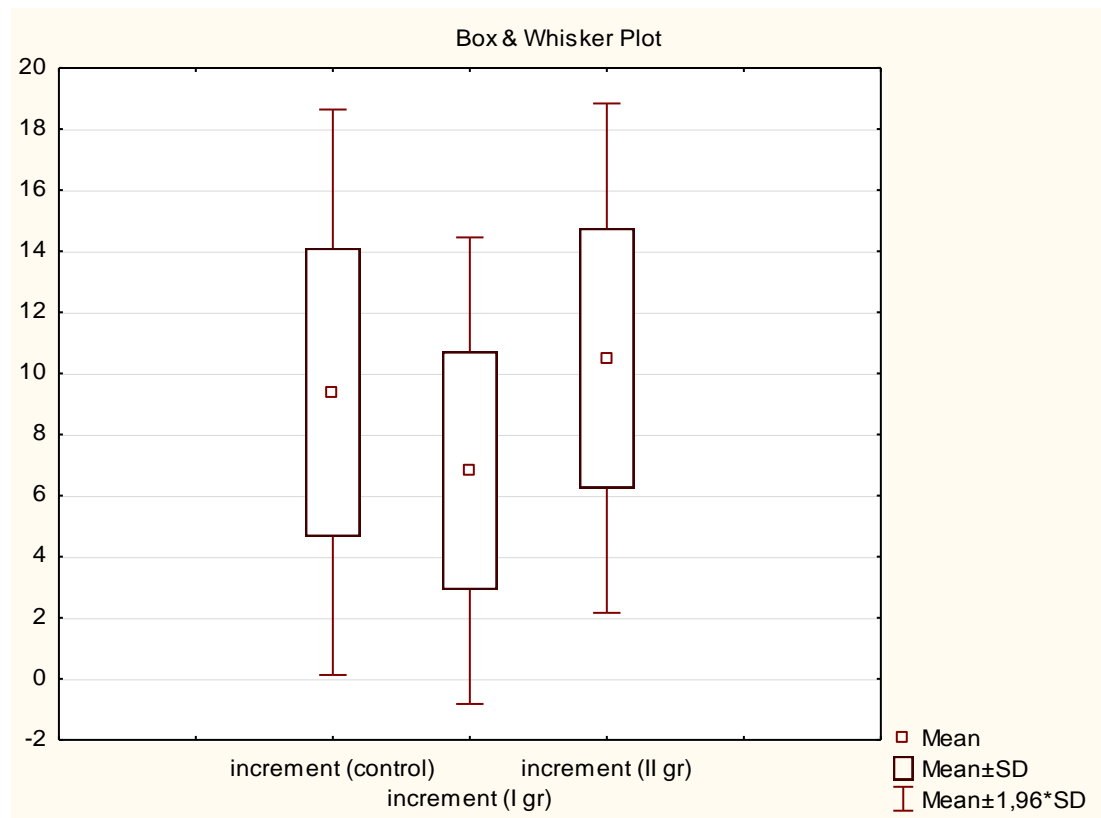


Рис. 6.18 Значення інкременту часу на виконання тесту ТМТ у різних групах у післяопераційному періоді.

З огляду на те, що у склад опитувальника МоСА (перше запитання) входять елементи тесту ТМТ – відшукування шляху між зростаючими цифровими та літерними символами, нас цікавило як саме корелюють результати різних тестів між собою.

Очікувалося, що кореляція між цими показниками має бути зворотньою (табл. 6.9), однак в реальності значуща кореляція між цими показниками була відсутня, виключення складала лише II клінічна група, де була зареєстрована сильна пряма кореляція між результатами МоСА та ТМТ ($r=0,75$). Це може пояснюватися зниженням когнітивної гнучкості у пацієнтів з СН та проявами ДЕП. Не виключено також, що час відшукування потрібних символів при виконанні завдання МоСА був більшим, аніж при виконанні ТМТ, де саме темпоральна характеристика результату є визначальною.

Таблиця 6.9

Кореляційні співвідношення між тестами МоСА та ТМТ у різних клінічних групах.

	ТМТ контрольна	ТМТ 1 група	ТМТ 2 група
МоСА контрольна	-0,14	-0,07	-0,06
МоСА 1 група		0,03	0,23
МоСА 2 група			0,75

Результати опитування хворих за MMSE виявилися суперечливими. З одного боку, напрямок змін у показниках співпав з динамікою показників за МоСА, однак зниження відносно вихідних показників було менш вираженим (рис. 6.19).

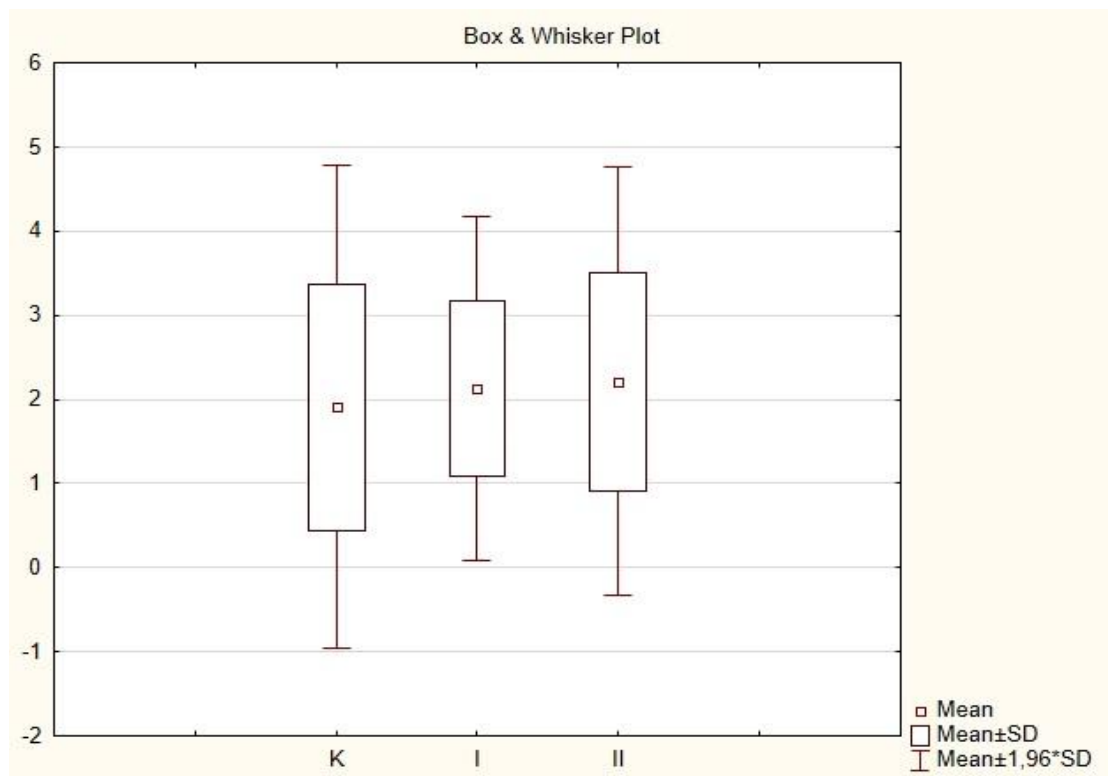


Рис. 6.19 Динаміка показників за шкалою MMSE у різних групах порівняння.

Це може пояснюватися як меншою чутливістю тесту у порівнянні з МоСА, так й тією обставиною, що тест MMSE розроблявся як скринінгова методика для виявлення деменції, тобто грубих когнітивних порушень. Rundshagenetal., взагалі пропонували використовувати MMSE для виявлення ПОКД лише у хворих з верифікованим неврологічним дефіцитом та/або

наявністю поведінкових порушень [160], тобто переважно при грубій когнітивній дисфункції. Ми вважаємо такий радикалізм недоречним й пропонуємо застосовувати MMSE як один з компонентів батареї тестів на ПОКД.

Крім того, даний тест дозволяє оцінити орієнтування хворого в місці і часу, дати оцінку стану короткочасної і оперативної пам'яті, можливості виконання елементарних операцій узагальнення.

Щодо декременту показників, то він був порівняним у різних клінічних групах. Так у контрольній групі відбувалося зниження показників з $27,6 \pm 0,3$ балів до $25,7 \pm 0,3$ балів ($\Delta = -6,9\%$), у I клінічній групі – з $27,1 \pm 0,3$ балів до $25,0 \pm 0,3$ балів ($\Delta = -7,7\%$), а у II клінічній групі – з $27,0 \pm 0,2$ балів до $24,8 \pm 0,3$ балів ($\Delta = -8,1\%$). Незважаючи на недостатньо високу чутливість тесту MMSE швидке поглиблення когнітивного дефіциту після процедури АКШ свідчить про суттєві порушення перфузії під час оперативного втручання та у перші години після нього. Дійсно, більшість фахівців відзначають суттєве погіршення нейрокогнітивних показників у хворих після АКШ з ШК, пов'язуючи цей факт з мікроемболізацією церебральних судин, а також розвитком транзиторної церебральної ішемії внаслідок зниження перфузійного тиску. Йдеться про феномен олігемії під час використання ШК, коли перфузія мозкової тканини знижується до 50 мл/100г хв або менше.

Щодо результатів тесту GPB, то даний бімануальний тест показав зниження координації рухів, що призвело до збільшення терміну часу на виконання тесту (рис. 6.20).

З наведеного рисунка видно, що у I клінічній групі збільшення часу на виконання тесту для домінуючої руки було мінімальним - $+23,5\%$ від вихідного рівня, натомість у контрольній групі цей показник збільшився на $30,7\%$, а у II клінічній групі – на $32,9\%$.

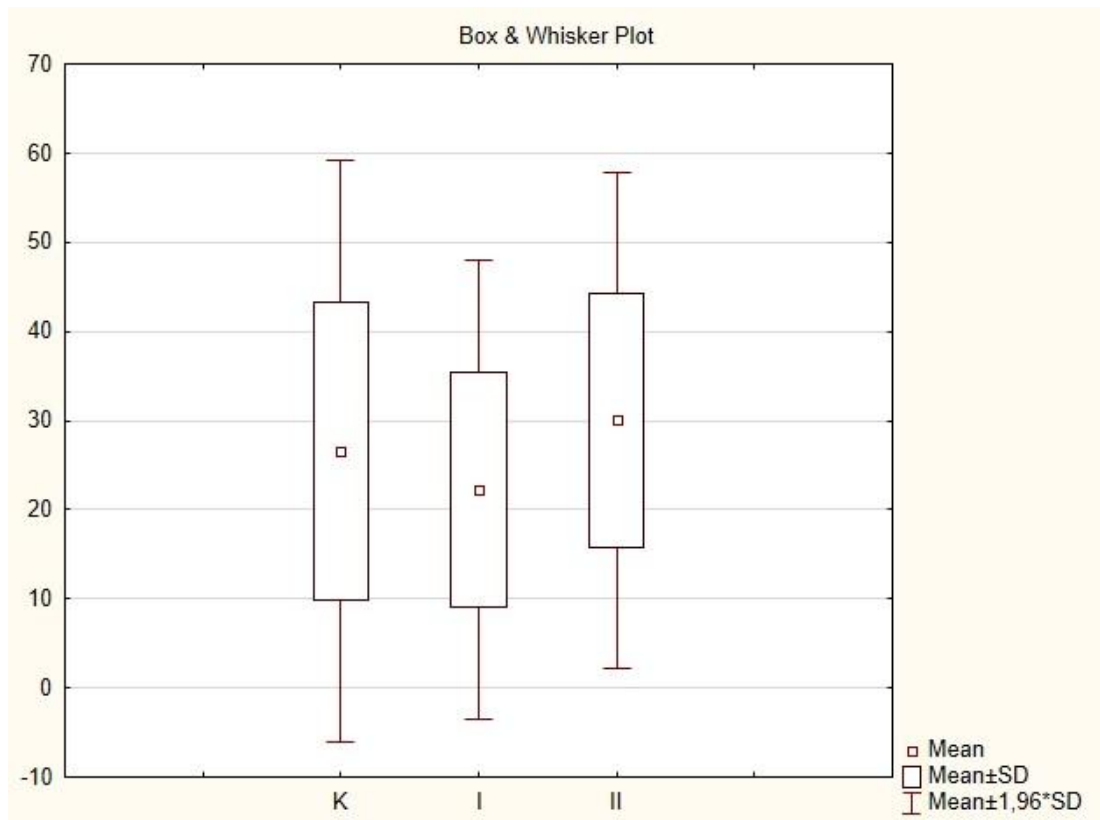


Рис. 6.20 Результати тесту GPV в клінічних групах.

Щодо іншої кінцівки то там розподіл інкременту по групам був дещо іншим, для контрольної - +19,8%, для I контрольної групи - +23,0%, а для II - +26,6%.

При оцінці динаміки за тестом з шифруванням встановлено, що виконання його до та після операції було найбільш сталим, у порівнянні з іншими компонентами психодіагностичної панелі (рис. 6.21).

Зокрема, у всіх клінічних групах час виконання тесту відбулося зниження кількості зашифрованих символів, при чому у післяопераційному періоді 66,3% хворих скаржилися на втому після виконання теста. У контрольній групі число шифрованих символів знизилося з $64,1 \pm 2,1$ до $60,0 \pm 2,1$, у I клінічній групі – з $65,6 \pm 2,4$ до $62,3 \pm 2,4$, а у II клінічній групі – з $65,9 \pm 2,0$ до $61,4 \pm 2,0$. Таким чином відносний декремент за цим тестом склав у пацієнтів різних груп -6,4%, -5,0% та -6,8%.

При оцінці результатів за таблицями Шульте визначене статистично незначуще зниження концентрації активної уваги у пацієнтів всіх клінічних груп (рис. 6.22).

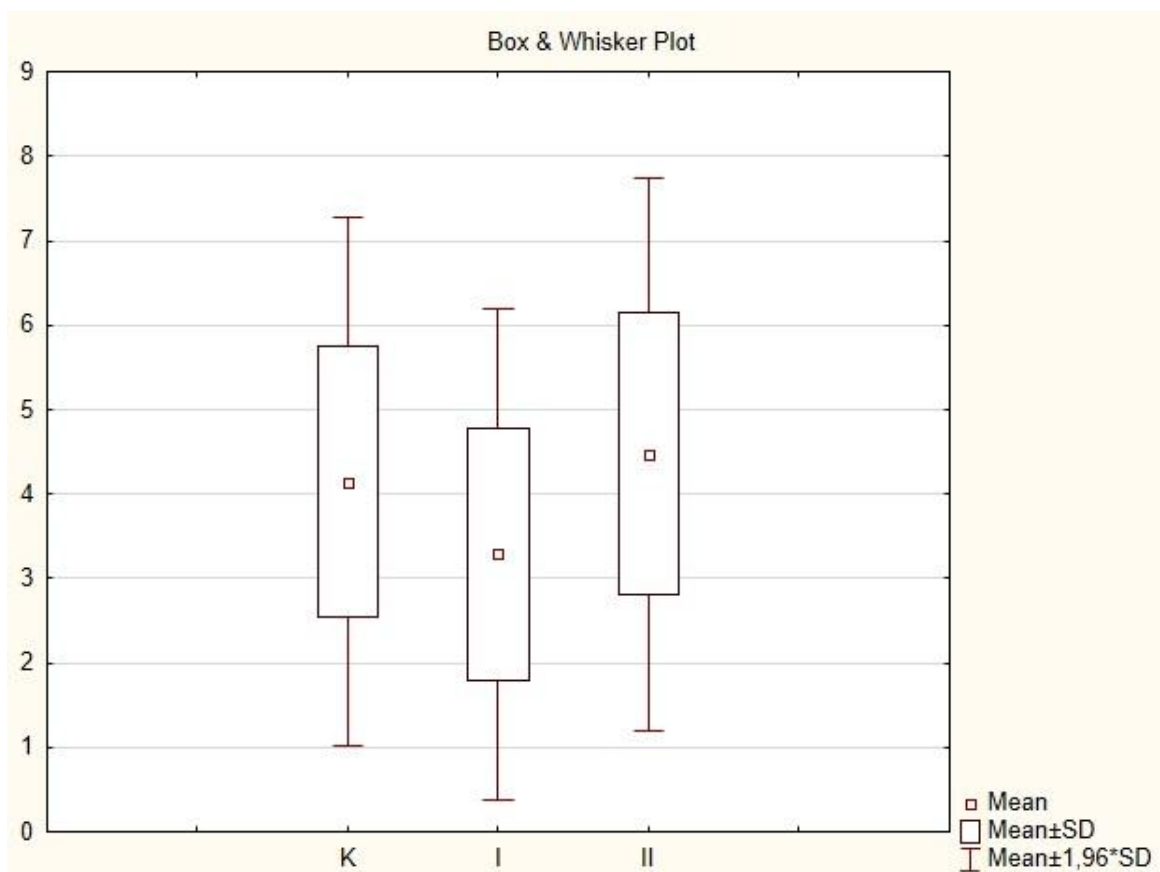


Рис. 6.21 Динаміка показників за тестом шифрування.

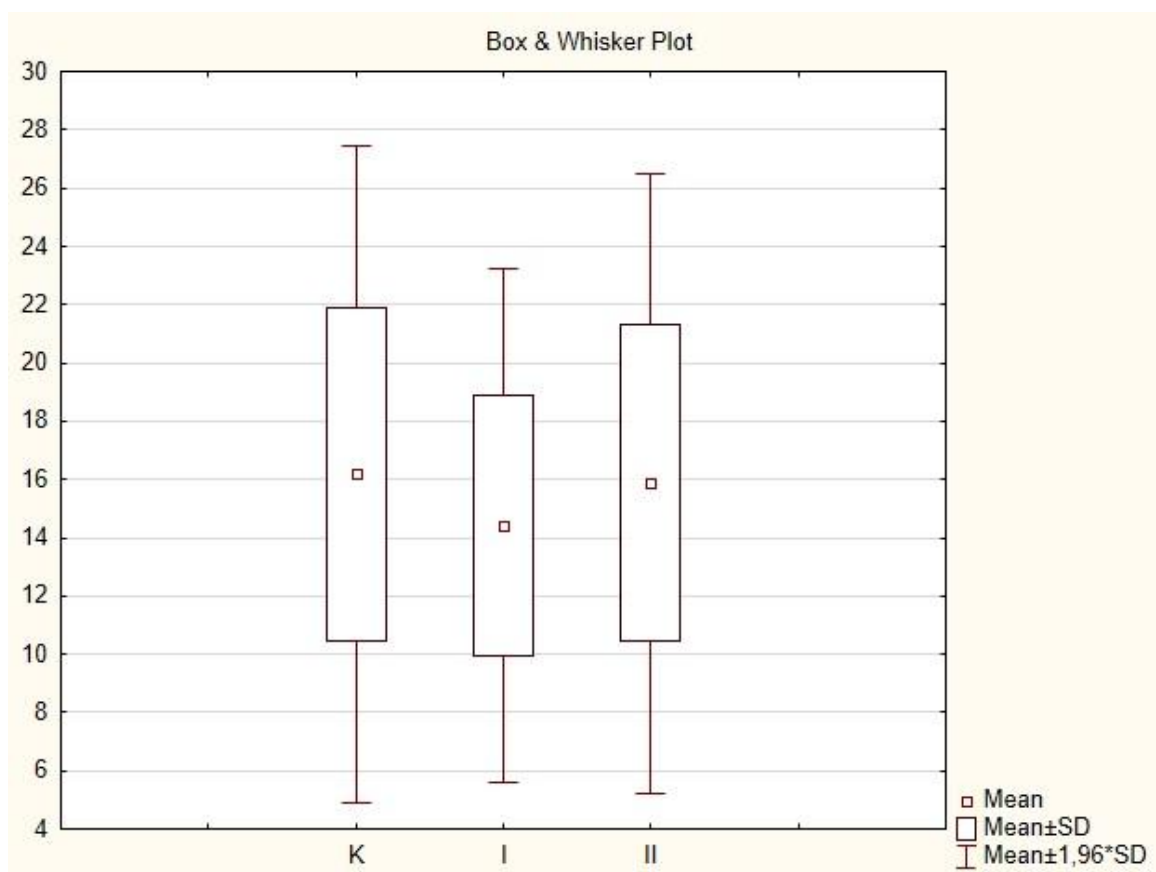


Рис. 6.22 Динаміка результатів за таблицями Шульте.

Подібна динаміка спостерігалася й за тестом Лурія (рис. 6.23).

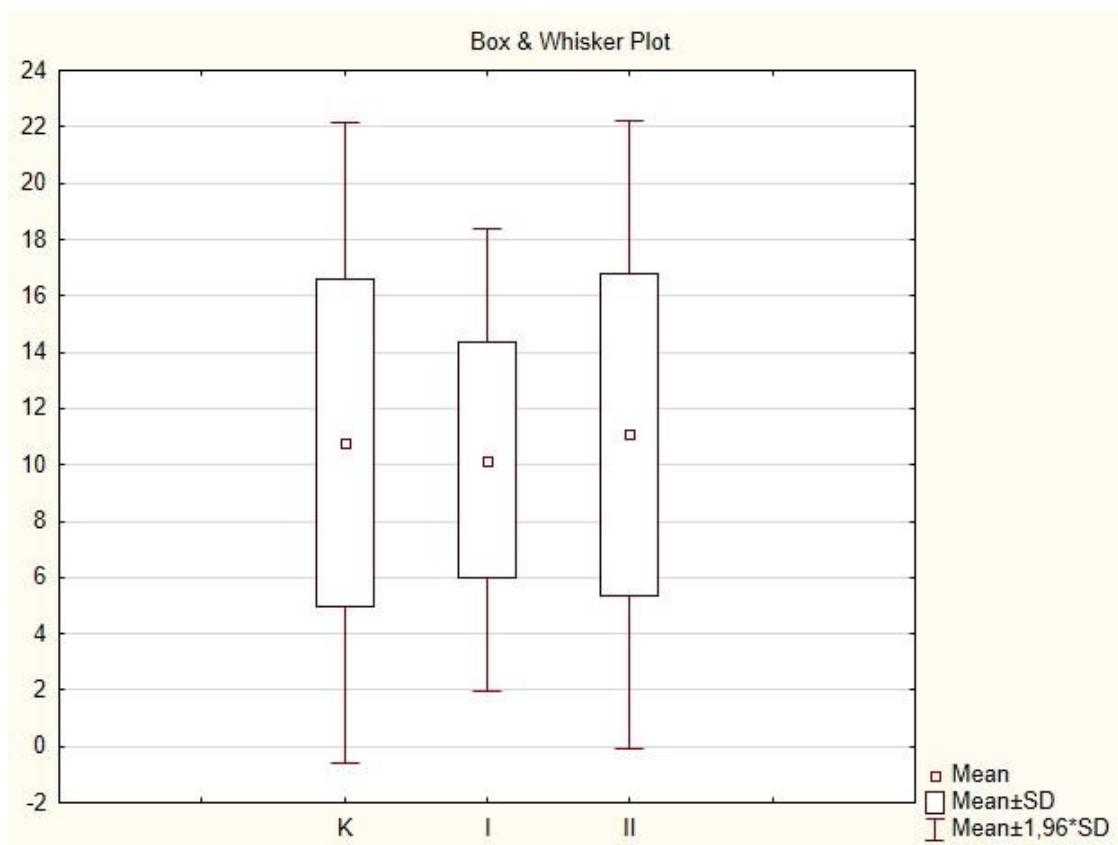


Рис. 6.23 Динаміка результатів за тестом Лурія.

Найбільш суттєві кореляційні зв'язки спостерігалися за показниками зниження когнітивного потенціалу порівняно з доопераційним періодом (для Δ МоСА – $r_s=0,74-0,85$, Δ ТМТ 0,82-0,91, Δ GBP 0,85-0,92, Δ тесту Шифрування 0,86-0,88, Δ тесту Шульте 0,77-0,87, Δ тесту Лурії 0,92-0,94).

Це цілком узгоджується з динамікою показників, що характеризують когнітивну функцію. Так в I групі Δ МоСА склала $-2.79\pm 0,26$ балів, Δ ТМТ 6.8 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.1 ± 0.2 балів, Δ GPB 22.2 ± 2.1 балів, Δ Шифрування -3.3 ± 0.2 балів, Δ Шульте 14.4 ± 0.7 , Δ Лурія -10.2 ± 0.7 , що на 15-20% менше ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Таким чином, застосування нітрогліцерину вочевидь справляло протективну дію щодо ризику виникнення когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді.

Подібні закономірності були визначені й для II групи (рис. 6.24), втім кореляційний зв'язок між кількістю МЕС та показниками різних тестів був дещо слабкіший.

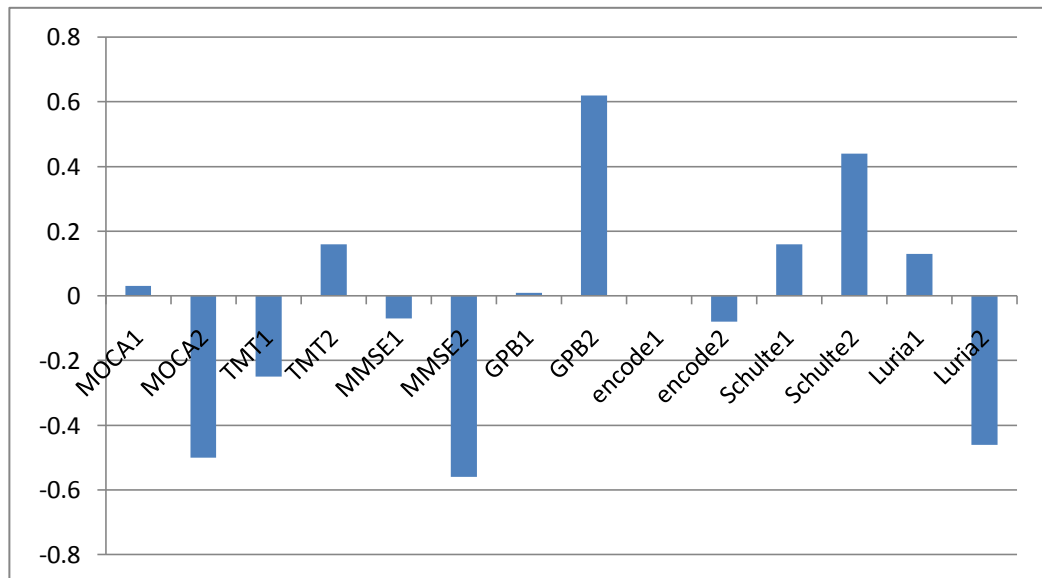


Рис. 6.24 Кореляційні залежності показників ПОКД від МЕС у II групі (Примітка: 1 – до операції, 2 – після операції).

Як видно з наведених даних, у II групі (застосування норадреналіну) найбільш значущі зв'язки спостерігалися у ранньому післяопераційному періоді, при чому найбільш чутливими методиками виявилися МОСА ($r=-0,50$),

MMSE ($r=-0,56$), GPB ($r=0,62$), методи Шульте ($r=0,44$) та Лурія ($r=-0,46$). Таким чином, вираженість патологічних змін у вигляді зниження мнестичних функцій та інших проявів ПОКД цілком залежить від кількості емболів, що утворюються під час ШК.

При застосуванні у якості периферичного вазодилататора нітрогліцерину частота післяопераційних когнітивних порушень зменшувалась на 15%, та незначно при застосуванні вазопресору норадреналіну. Ми вважаємо, що використання транскраніальної доплерометрії може бути рекомендовано у якості інструменту клінічного моніторингу мікроемболізації при АКШ на етапі штучного кровообігу, а для профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції може бути рекомендовано використання вазодилататції нітрогліцерином.

Висновки до розділу 6.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

1. Кількість МЕС у всіх клінічних групах порівняння є співставною, що може пояснюватися подібністю умов їх утворення.
2. Найбільш суттєві кореляційні зв'язки спостерігалися за показниками зниження когнітивного потенціалу порівняно з доопераційним періодом (для Δ МоСА – $r_s=0,74-0,85$, Δ ТМТ $0,82-0,91$, Δ GPB $0,85-0,92$, Δ тесту Шифрування $0,86-0,88$, Δ тесту Шульте $0,77-0,87$, Δ тесту Лурії $0,92-0,94$).
3. У I групі (застосування вазодилататора нітрогліцерину) Δ МоСА склала $-2.79\pm 0,26$ балів, Δ ТМТ 6.8 ± 0.6 балів, Δ MMSE -2.1 ± 0.2 балів, Δ GPB 22.2 ± 2.1 балів, Δ Шифрування -3.3 ± 0.2 балів, Δ Шульте 14.4 ± 0.7 , Δ Лурія -10.2 ± 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.

4. 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 ($r=-0,46$); Δ МоСА склала $-3,0$ ($-2,0$; $-5,0$), Δ MMSE $-2,0$ ($-1,0$; $-3,0$), Δ ТМТ $+9,0$ ($+7,0$; $+15,0$), Δ GPB $+30,0$ ($+17,0$; $+41,0$), Δ шифрування -4 (-3 ; -5), Δ Шульте $+15$ ($+12$; $+19$) та Δ Лурія -11 (-6 ; -19), що взагалі гірше ніж у контрольній групі ($p<0,05$).

5. При значній кількості МЕС (≥ 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. Але при значній кількості МЕС (≥ 750) ризик виникнення ПОКД є вдвічі більшим (ВШ=1,9 (ДІ95% 1,5-3,1) при застосуванні норадреналіну аніж при застосуванні нітрогліцерину.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Radiushin D., Loskutov O. Prevention of cerebrovascular microembolization during aorta-coronary bypass under conditions of artificial blood circulation. Georgianmedicalnews. 2019. No 9 (294) 2019: p. 83-88 *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі)*

АНАЛІЗ ТАУЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІХС є одною з основних причин смертності та непрацездатності у світі, щорічні втрати від цього захворювання у світі оцінюються у 7,5 млн життів та 58 млн. років пов'язаних із інвалідністю (DALYs) [92]. У випадку виникнення гострих коронарних станів, нерідко застосовується АКШ, яке є ефективною терапією для продовження життя та зменшення симптомів у відповідно підібраних пацієнтів із ІХС. Втім, досі не розв'язана проблема мікроемболізації церебрального кровотоку під час ШК.

Проведений аналіз літературних даних свідчить про те, що в даний час проблема пошкодження головного мозку при операціях на серці в умовах штучного кровообігу тривалий час залишається актуальною. Постійна робота щодо поліпшення методів оперативного лікування, модернізація анестезіологічного забезпечення та апаратури штучного кровообігу, застосування нових фармакологічних препаратів привела до вираженого зменшення кількості важких неврологічних ускладнень, але збільшення середнього віку оперованих пацієнтів, в яких знижені резерви адаптації центральної нервової системи, призводить до збереження високого відсотка післяопераційних когнітивних дисфункцій. Робота по вирішенню цієї проблеми триває.

Метою дослідження є розробка ефективного методу профілактики післяопераційних порушень когнітивної функції у пацієнтів яким виконували аорто-коронарне шунтування.

Обстежено 110 кардіохірургічних пацієнтів, яким проводилася операція АКШ в умовах ШК.

Всі пацієнти були рандомізовано розділені на три умовні 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 І групи

(n=38), на етапі зігрівання і виходу зі ШК застосовувалася методика, яка передбачала введення, впродовж 15 хв., вазодилататору (нітрогліцерину) в дозі 5 мкг/кг/хв. на тлі високої продуктивності апарату штучного кровообігу (АШК) (ОШП = 120% - 130%) та САТ 40 - 60 мм. рт. ст. Пацієнтам II групи (n=38) також на етапі зігрівання і виходу зі ШК, впродовж 15 хв., застосовувалася методика, яка передбачала введення вазопресору (норадреналіну) в дозі 0,04-0,10 мкг/кг/хв до досягнення цільового перфузійного тиску 100 - 110 мм. рт. ст. на тлі продуктивності апарату штучного кровообігу із об'ємною швидкістю перфузії (ОШП) = 100%.

У всіх хворих під час втручання спостерігалися епізоди групової мікроемболії (Me=5 (3; 6) при екстремумах від 2 до 12 сигналів протягом 1-5 секунд (Me=3 (2; 4) с). Утворення мікроемболів відбувалося під час канюляції або в момент накладання і зняття аортальних затискачів, а у 12 (8,0%) хворих реєструвалася значна кількість мікроемболічних сигналів впродовж всього періоду ШК.

Ми вважаємо гідною уваги точку зору деяких авторів (Matte G., 2016) та (Badgaiyan R., 2014), що вважають причинами інтраопераційного ішемічного пошкодження головного мозку не лише мікроемболізацію кровотоку, але й системну гіперперфузію головного мозку [126, 127]. Низка авторів у своїх дослідженнях вказують на достовірний зв'язок [73, 126, 127] між інтраопераційними порушеннями перфузії мозку і погіршенням когнітивного статусу в післяопераційному періоді.

Як було показано у попередніх дослідженнях Лоскутова О.А. та ін. (2013) на етапі індукції в анестезію відзначалася депресія середньої лінійної швидкості кровотоку в басейні СМА, яка становила $28,9 \pm 2,9$ см/с ($46,7 \pm 2,5\%$ відносно початкової величини ($p = 0,01$)) [158]. Подібні дані були отримані й нами, так наші спостереження показали, що на етапі підтримки анестезії, показники церебрального кровотоку стабілізувалися і були близькі за своїми значеннями до початкових величин. Після закінчення основного етапу операції,

відновлення серцевої діяльності і досягнення нормотермії, також спостерігалася стабілізація лінійної швидкості кровотоку в басейні 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 $14,1 \pm 2,5\%$. 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 артіфіціального кровообігу).

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

Відповідно до результатів психофізіологічного дослідження при надходженні до стаціонару більшість пацієнтів мали предметні зміни. При цьому виконання оперативного втручання призвело до поглиблення когнітивного дефіциту.

Найбільш суттєві кореляційні зв'язки спостерігались між кількістю МЕС та показниками зниження когнітивного потенціалу порівняно з доопераційним періодом (для Δ МоСА – $r_s=0,74-0,85$, Δ ТМТ $0,82-0,91$, Δ GBP $0,85-0,92$, Δ Шифрування $0,86-0,88$, Δ тесту Шульте $0,77-0,87$, Δ тесту Лурії $0,92-0,94$). У I групі Δ МоСА склала $-2,79 \pm 0,26$ балів, Δ ТМТ $6,8 \pm 0,6$ балів, Δ ММSE $-2,1 \pm 0,2$ балів, Δ GPB $22,2 \pm 2,1$ балів, Δ Шифрування $-3,3 \pm 0,2$ балів, Δ Шульте $14,4 \pm 0,7$, Δ Лурія $-10,2 \pm 0,7$, що на 15-20% менше ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Таким чином, застосування вазодилататора нітрогліцерину вочевидь справляло протективну дію щодо ризику виникнення когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді.

Подібні закономірності були визначені й для II групи: МОСА2 ($r=-0,50$), ММSE2 ($r=-0,56$), GPB2 ($r=0,62$), методи Шульте ($r=0,44$) та Лурія ($r=-0,46$), але динаміка змін була гіршою ($p < 0,05$): Δ МоСА склала $-3,0$ ($-2,0$; $-5,0$), Δ ММSE $-2,0$ ($-1,0$; $-3,0$), Δ ТМТ $+9,0$ ($+7,0$; $+15,0$), Δ GBP $+30,0$ ($+17,0$; $+41,0$), Δ шифрування -4 (-3 ; -5), Δ Шульте $+15$ ($+12$; $+19$) та Δ Лурія -11 (-6 ; -19).

Таким чином, вираженість патологічних змін у вигляді зниження мнестичних функцій та інших проявів ПОКП цілком залежить від кількості емболів, що утворюються під час ШК.

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

Але у хворих, в яких кількість МЕС була значно збільшена (≥ 750 /хв), 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 у цих хворих був вдвічі вищий ніж норадреналіну.

L. Carlan з співавт. (1998) висловили думку, що зниження перфузії головного мозку обмежує можливості кровотоку по вимиванню мікроемболів з мікроциркуляторного русла і що зони граничного кровообігу особливо чутливі до поєданого емболічно-гіпоперфузійного пошкодження [12]. Таким чином, набувають особливого значення засоби фармакологічної корекції церебральної перфузії. До них зокрема, належить нітрогліцерин, лікарський засіб з потужним судинодилатуючим ефектом. Щодо використання вазопресорів, то даний підхід на сьогодні виглядає недостатньо ефективним.

Ми пропонуємо наступний підхід до профілактики післяопераційних ускладнень у хворим, яким виконували АКШ.

На етапі підготовки до операції необхідно провести ретельне нейропсихологічне обстеження для виявлення когнітивної дисфункції. Оптимальний склад батареї тестів – МоСА, GPB та тест з шифруванням.

Під час операції проводиться ТКДГ моніторинг, модифікація застосування ШК із зменшенням емболоутворення, застосування вазодилататора – прекурсора NO (нітрогліцерину). Рекомендовано використовувати стандартний протокол анестезії та хірургічної техніки. Індукція анестезії проводиться фентанілом в дозі 3 ± 0.5 мкг/кг і пропофолом в

дозі 2 ± 0.3 мг/кг. Підтримуюча анестезія на працюючому серці проводиться севофлюраном низькопоточним методом в дозі 1-1,5 МАК, фентанілом в дозі $2-5 \pm 0.6$ мкг/кг, а під час ШК - пропофолом в дозі 3 ± 0.4 мг/кг і фентанілом в дозі 5 ± 0.6 мкг/кг. Релаксація поводитася рокуронієм в стандартній дозі. Оперативне втручання виконується на фоні ШВЛ в режимі нормовентіляції та в умовах ШК з неппульсуючим кровотоком на рівні 2.2 - 2.6 л/хв./м² та при середньому перфузійному тиску 60-80 мм.рт.ст.

Ми вважаємо коректними пропозиції Бокерія Л.А. та ін. (2008) [44] щодо відмови від промивання магістралі венозного резервуара АШК перед взяттям крові на аналіз, ретельного видалення повітря з шприца перед введенням у магістраль будь-яких препаратів та щодо заміни болюсного введення препаратів на інфузійне [29]. Крім того ми намагалися якомога ретельніше евакуювати повітря з венозної магістралі перед початком ШК та уповільнювати вихід на розрахункову швидкість перфузії. Під час роботи АШК ми утримували мінімальний динамічний рівень в венозному резервуарі не менше 800 мл, а також використовували системи з роздільним кардіотомічним і венозним резервуарами. Щодо оптимального рівня об'ємної швидкості дренажу лівого шлуночка і коронарної аспірації то ми вважаємо, що ці параметри вимагають максимальної індивідуалізації. Втім навіть за умови дотримання цих принципів повністю усунути небезпеку утворення МЕС неможливо.

Впровадження в клінічну практику розроблених в ході дослідницької роботи підходів щодо інтраопераційної профілактики ПОКД, дозволило зменшити кількість цих ускладнень на ~15%.

Дані, отримані в процесі виконання роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, впроваджені в практику клінічних заходів, що займаються лікуванням пацієнтів з ІХС.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичні рекомендації щодо вирішення важливої наукової проблеми сучасної анестезіології, а саме – зниження проценту ускладнень, пов'язаних із мікроемболізацією церебрального кровотоку при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу, за рахунок патогенетично обґрунтованої оптимізації анестезіологічного забезпечення та методів профілактики післяопераційних когнітивних порушень.

1. Особливостями мікроемболізації судинного русла у пацієнтів, що перенесли АКШ в умовах ШК на різних етапах оперативного втручання є дискретний характер процесу утворення мікроемболів. У контрольній групі утворилися $753,4 \pm 8,0$ МЕС за операцію, або $5,2 \pm 0,7$ МЕС/хв, у I групі – $735,6 \pm 10,6$ МЕС, а у II групі $741,1 \pm 10,0$ МЕС ($p > 0,05$). Під час АКШ спостерігається зменшення мозкової перфузії на 25%, ступінь мікроемболізації при цьому зменшується.

2. Найбільший ризик когнітивної дисфункції в ранньому післяопераційному періоді при проведенні АКШ в умовах ШК виникає при кількості МЕС більш 750.

3. Кількість мікроемболів була співставною у всіх групах пацієнтів, однак частота розвитку ПОКД достовірно змінювалась в залежності від типу профілактики.

4. У хворих, в яких кількість МЕС була значно збільшена (≥ 750), ризик виникнення ПОКД є вдвічі більшим ($ВШ=1,9$ (ДІ95% 1,5-3,1) при застосуванні норадреналіну з тлі ПІ 100% аніж при застосуванні нітрогліцерину на тлі ОШП 120-130% ($p < 0,05$).

5. Розроблений комплекс заходів, що спрямований на профілактику наслідків мікроемболізації церебральних судин при операціях АКШ в умовах ШК. Цей комплекс полягав в інфузійному введенні нітрогліцерину на тлі підвищеної продуктивності апарату ШК (ОШП 120-130 %) та дозволив знизити кількість розвитку ПОКД на 15% в порівнянні з групою контролю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для попередження розвитку ПОКД рекомендована методика профілактики мікроемболізації церебральних судин шляхом підтримання вазодилатації:

1. В кінці ШК, після зняття аортального затискача та відновлення коронарного кровотоку і серцевої діяльності починається зігрівання пацієнта до температури тіла 36.6-36.8 °С на тлі нормальної продуктивності апарату ШК (ПІ 100%).

2. По досягненню даної температури починається інфузійне введення нітрогліцерину в дозі 5 мкг/кг·хв.

3. Одночасно підвищуємо продуктивність апарату ШК до 120-130% (ОШП розраховується за формулою: площа поверхні тіла(S) *2.4).

4. Введення вищевказаної дози нітрогліцерину проводять впродовж 15-20 хвилин.

5. Під час інфузії нітрогліцерину проводять контроль перфузійного тиску, підтримуючи його на рівні 40-60мм за рахунок підвищеної продуктивності апарату ШК (ОШП 120-130%)

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2019;139(13):1603-1611. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):e240] [published correction appears in *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):e426]. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
3. Скочко О.В. Клінічний перебіг ішемічної хвороби серця під впливом корекції традиційних та додаткових факторів ризику] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 Дніпро, 2019. 1-22.
4. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2014; додаток 3. 45-52.
5. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016; додаток 3. 5-14.
6. Zhao Y, Yu X, Cao X, et al. Cluster analysis for syndromes of real-world coronary heart disease with angina pectoris. *Front Med*. 2018;12(5):566-571. doi:10.1007/s11684-017-0556-1
7. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2019;139(13):1603-1611. doi:10.1161/CirculationAHA.117.031855
8. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Mar 12;382(11):1078]. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-1830. doi:10.1056/NEJMoa1909406

9. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
10. Caliskan E, Emmert MY, Falk V. What will surgical coronary revascularization look like in 25 years?. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(6):637-644. doi:10.1097/HCO.0000000000000680
11. Tachibana H, Hiraoka A, Saito K, Naito Y, Chikazawa G, Tamura K, Totsugawa T, Yoshitaka H, Sakaguchi T. Incidence and impact of silent brain lesions after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Feb;161(2):636-644. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.162.
12. Толкачёв И.М, Сайфутдинов Р.И. Влияние аорто-коронарного шунтирования на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский альманах.* 2011. № 2 (15). С. 182-185.
13. Зотов А.С., Андреев А.С., Самсонов В.А., Серебрянский Ю.Б., Скворцов А.В. Предикторы ранних послеоперационных осложнений при сочетанных операциях протезирования аортального клапана и аорто-коронарного шунтирования *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2014. Т. 9. № 1. 18-22.
14. Kamenskaya O, Klinkova A, Loginova I, Lomivorotov VV, Shmyrev V, Chernyavskiy A. Brain Oxygen Supply in Older Adults During Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Dec;34(12):3275-3281. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.053.
15. Velayati A, Vahdat Shariatpanahi M, Dehghan S, Zayeri F, Vahdat Shariatpanahi Z. Vitamin D and Postoperative Delirium After Coronary Artery Bypass Grafting: A Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jul;34(7):1774-1779. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.008.
16. Asenbaum U, Nolz R, Puchner SB, Schoster T, Baumann L, Furtner J, Zimpfer D, Laufer G, Loewe C, Sandner SE. Coronary artery bypass grafting and perioperative stroke: imaging of atherosclerotic plaques in the ascending aorta with

ungated high-pitch CT-angiography. *Sci Rep.* 2020 Aug 17;10(1):13909. doi: 10.1038/s41598-020-70830-4.

17. Szwed K, Słomka A, Pawliszak W, Szwed M, Anisimowicz L, Żekanowska E, Borkowska A. Novel Markers for Predicting Type 2 Neurologic Complications of Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2020 Aug;110(2):599-607. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.071.

18. Jovicic V, Putnik S, Djordjevic A, et al. Investigation of the Postoperative Complications Rate and Predictors in Patients Undergoing Surgery due to Associated Carotid and Coronary Occlusive Disease. *Heart Surg Forum.* 2019;22(5):E385-E389.

19. Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М., Еремина О.В., Алексеевич Г.В. Проблемы когнитивной дисфункции после аорто-коронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. № 6 (96). 30-36.

20. Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В., Деменко Т.Н., Веселовская Н.Г. Когнитивные расстройства после аорто-коронарного шунтирования у пациентов с метаболическими нарушениями (обзор литературы). *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2015. Т. 14. № 6 (86). 376-382.

21. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol.* 2019;289:43-49. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.065

22. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31823c074e>

23. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2020 Mar 12;382(11):1078]. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1820-1830. doi:10.1056/NEJMoa1909406

24. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Stroke Rates Following Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):386-398. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.071

25. Samadashvili Z, Sundt TM 3rd, Wechsler A, et al. Multiple Versus Single Arterial Coronary Bypass Graft Surgery for Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1275-1285. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.067

26. Федерякин Д.В., Гончарук А.В., Анохин А.В., Джи'арах Мунзер Д.О. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2018. Т. 14. № 6. 4-11.

27. Vasunilashorn SM, Fong TG, Albuquerque A, et al. Delirium Severity Post-Surgery and its Relationship with Long-Term Cognitive Decline in a Cohort of Patients without Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(1):347-358. doi:10.3233/JAD-170288

28. Sheng-Hui Sun, Lin Yang, De-Feng Sun, Yue Wu Effects of vasodilator and esmolol-induced hemodynamic stability on early post-operative cognitive dysfunction in elderly patients: A randomized trial. *African Health Sciences* 2017; 16(4):1056. DOI: 10.4314/ahs.v16i4.23

29. Труханова И.Г., Булгакова С.В., Захарова Н.О., Пыщева Л.В., Писчаскин С.Б. Когнитивные дисфункции после операции аорто-коронарного шунтирования у лиц старших возрастных групп (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019. № 1. 311-319.

30. Связь показателей когнитивной дисфункции и биомаркеров повреждения миокарда и эндотелия у пациентов после аорто-коронарного шунтирования Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребеник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. *Трансляционная медицина.* 2015. № S2. С. 80.

31. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Бегачёв А.В., Лефтерова Н.П. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных: неврологические корреляты, подходы к диагностике и клиническое значение *Креативная кардиология.* 2007. № 1-2. 231-243.

32. Жаворонкова И.А. Когнитивные способности кардиохирургических больных (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4. № 2. 26-31.
33. Powell R, Scott NW, Manyande A, et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD008646. Published 2016 May 26. doi:10.1002/14651858.CD008646.pub2
34. Петросян Т.Г., Мазурок В.А., Решетова Т.В., Васильева Г.Н. Алгоритм ведения кардиохирургических пациентов с когнитивными и аффективными нарушениями в раннем послеоперационном периоде. Эфферентная терапия. 2010. Т. 16. № 3. 62-68
35. Клыпа Т.В., Антонов И.О., Вавакин А.С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения. Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61. № 1. 18-23
36. Transcranial Doppler Ultrasonography 2nd Edition by Viken L. Babikian MD (Editor), Lawrence R. Wechsler MD Butterworth-Heinemann; 2 edition (April 20, 1999) 448 p.
37. Chung E, Fan L, Degg C, Evans DH. Detection of Doppler embolic signals: psychoacoustic considerations. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(9):1177-1184. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.001
38. Senst B, Basit H, Diaz RR. Cardiac Surgery. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
39. Christiansen CB, Berg RM, Plovsing R, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation after Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(7):569-574. doi:10.1055/s-0035-1566128
40. Бокерия Л.А., Пирцхалаишвили З.К., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Сергуладзе Т.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению брахиоцефальных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 10. 4-11.

41. Halkos ME, Anderson A, Binongo JNG, et al. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(4):1278-1285.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.089
42. Бокерия Л. А., Сигаев И. Ю., Дарвиш Н.А., Макаренко В.Н., Шуმიлина М.В. Профилактика неврологических осложнений в сердечно-сосудистой хирургии. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського.* 2013. № 2. 80-84
43. Дюба Д.Ш., Евтушенко С.К., Морозова А.В., Гончарова Я.А. Роль когнитивных нарушений у больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського* 2015, т. 3, № 1 34-38
44. Бокерия Л. А., Полунина А. Г., Бегачёв А. В., Журавлева С. В., Лефтерова Н. П., Голухова Е. З. Ишемическое повреждение головного мозга в кардиохирургии: морфологические корреляты и этиологическая значимость микроэмболов и гипоперфузии. *Креативная кардиология.* 2008; 2(1) 103-114
45. Полунина А.Г., Бегачев А.В. Микроэмболы как причина послеоперационных делириев и когнитивных нарушений в хирургической практике. *Анестезиология и реаниматология,* 2009. N 3. 74-77.
46. Постнов В.Г. Помрачения сознания у пациентов после кардиохирургических операций в условиях экстракорпорального кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия,* 2008. N 2. 79-82
47. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 Dec 6. 124(23):e652-735
48. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk,

Stuart J Head *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

49. Buxton BF, Galvin SD. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(4):419-426. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.24

50. Gerriets T, Schwarz N, Sammer G, et al. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(3):360-368. doi:10.1093/eurheartj/ehp178

51. Rufa MI, Ursulescu A, Nagib R, et al. Off-pump versus on-pump redo coronary artery bypass grafting: A propensity score analysis of long-term follow-up [published online ahead of print, 2019 May 11]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;S0022-5223(19)30971-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.03.122

52. Дембеле А., Пастухова Н.К. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования в зависимости от длительности периода от начала острого инфаркта миокарда *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 5-4 (36). 59-61.

53. Cuminetti G, Bonadei I, Vizzardi E, Sciatti E, Lorusso R. On-Pump Coronary Artery Bypass Graft: The State of the Art. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(2):106-115. doi:10.2174/1574887114666190301142114

54. Montrief T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12):2289-2297. doi:10.1016/j.ajem.2018.09.014

55. Du W, Zhao X, Nunno A, Li Y, Gu Y. Risk factors for venous thromboembolism in individuals undergoing coronary artery bypass grafting [published online ahead of print, 2019 Oct 13]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019;S2213-333X(19)30440-8. doi:10.1016/j.jvsv.2019.06.022

56. Donald S Likosky et al. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003 Aug;76(2):428-34; discussion 435. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00490-9. PMID: 12902078

57. Wang A, Wu A, Wojdyla D, et al. Dual antiplatelet therapy for perioperative myocardial infarction following CABG surgery. *Am Heart J.* 2018;199:150-155. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.006

58. Mario Gaudino et al. Stroke After Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention: Incidence, Pathogenesis, and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 2; 8(13): e013032. doi: 10.1161/JAHA.119.013032
PMCID: PMC6662343 PMID: 31242821

59. Мирончик В.В. Диагностические критерии периоперационного инфаркта миокарда при аортокоронарном шунтировании: АКШ-ассоциированный ИМ (ИМ 5-го типа). *Кардиология в Беларуси.* 2015. № 1 (38). 122-129.

60. Mehta A, Gleason T, Wechsler L, Winger D, Wang L, Thirumala PD. Perioperative stroke as a predictor of mortality and morbidity in patients undergoing CABG. *J Clin Neurosci.* 2017;44:175-179. doi:10.1016/j.jocn.2017.06.035

61. Oi K, Arai H. Stroke associated with coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(9):487-495. doi:10.1007/s11748-015-0572-5

62. Kazui T, Yamasaki M, Abe K, Watanabe S, Kawazoe K. Non-obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(1):56-60. doi:10.5761/atcs.cr.10.01654

63. Jarral OA, Saso S, Harling L, et al. Organ dysfunction in patients with left ventricular impairment: what is the effect of cardiopulmonary bypass?. *Heart Lung Circ.* 2014;23(9):852-862. doi:10.1016/j.hlc.2014.03.012

64. Рыбка М.М. Органная дисфункция и синдром полиорганной недостаточности после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Москва, 2016 22.

65. Гринь В.К., Миминошвили О.И., Шаповалов И.Н., Пшеничный В.Н., Эстрин С.И., Тополов П.А., Куриленко Я.В., Басацкий А.В., Брага Е.А.

Гастроинтестинальные осложнения после операций на открытом сердце
Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2011. Т. 12. № 2. 173-176

66. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Дорожкин П.Л., Зарубина Е.Ю. Послеоперационная фибрилляция предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование Клиническая физиология кровообращения. 2005. № 2. 41-46

67. Thorén E, Wernroth ML, Christersson C, Grinnemo KH, Jidéus L, Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. Clin Res Cardiol. 2020;10.1007/s00392-020-01614-z. doi:10.1007/s00392-020-01614-z

68. Бокерия Л.А., Самуилова Д.Ш., Аверина Т.Б., Кузнецова Е.Ю., Соннова С.Н., Самсонова Н.Н., Еремин Д.А. Синдром системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2004. Т. 5. № 12. С. 5-25.

69. Reyhanoglu H, Ozcan K, Erturk M, Islamoglu F, Durmaz İ. Renal failure after coronary bypass surgery and the associated risk factors. Heart Surg Forum. 2015;18(1):E6-E10. doi:10.1532/hsf.1216

70. Портник О.А., Царевская Ю.Н., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клиничко-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 3. 35-42.

71. Алексеева Т.М., Портник О.А., Топузова М.П. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы) Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 3. 121-128

72. Никитина Т.Г., Попов Д.А., Хугаева А.А. Нозокомиальная пневмония у пациентов старшей возрастной группы после кардиохирургических операций. Клиническая физиология кровообращения. 2019. Т. 16. № 2. 124-132
73. Fontes MT, McDonagh DL, Phillips-Bute B, et al. Arterial hyperoxia during cardiopulmonary bypass and postoperative cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):462-466. doi:10.1053/j.jvca.2013.03.034
74. Matte GS, Connor KR, Liu H, DiNardo JA, Faraoni D, Pigula F. Arterial Limb Microemboli during Cardiopulmonary Bypass: Observations from a Congenital Cardiac Surgery Practice. *J Extra Corpor Technol.* 2016;48(1):5-10.
75. Mitchell CC, Wilbrand SM, Kundu B, et al. Transcranial Doppler and Microemboli Detection: Relationships to Symptomatic Status and Histopathology Findings. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(9):1861-1867. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.04.025
76. Reinecke H, Nabavi DG, Allroggen A, Droste DW, Breithardt G, Ringelstein EB. Detektion zirkulierender cerebraler Mikroemboli mittels transkranialer Dopplersonographie [Detection of circulating cerebral microemboli by transcranial Doppler ultrasonography]. *Z Kardiol.* 2001;90(1):43-51. doi:10.1007/s003920170211
77. Таричко Ю.В., Стефанов С.А., Родионова Л.В., Павар А.А. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография в профилактике воздушной эмболии при операциях на открытом сердце. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 1. 23-27.
78. Zhu B. Cardiopulmonary bypass models in rats: problems and perspectives. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2012;34(6):629-632. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2012.06.019
79. Ajzan A, Modine T, Punjabi P, Ganeshalingam K, Philips G, Gourlay T. Quantification of fat mobilization in patients undergoing coronary artery revascularization using off-pump and on-pump techniques. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38(2):116-121.

80. Фомин А.М. К вопросу о гипотезе премиокардиальной гемосепарации. Морфологические ведомости. 2008. № 3-4. 139-141.
81. Ichikawa J, Koshino I, Arashiki N, Nakamura F, Komori M. Changes in Erythrocyte Morphology at Initiation of Cardiopulmonary Bypass Without Blood Transfusion Were Not Associated With Less Deformability During Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(11):2960-2967. doi:10.1053/j.jvca.2019.03.030
82. Gottesman RF, Wityk RJ. Brain injury from cardiac bypass procedures. *Semin Neurol.* 2006;26(4):432-439. doi:10.1055/s-2006-948324
83. Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Морелли О.Д., Бегачёв А.В. Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного шунтирования *Креативная кардиология.* 2012. № 1. 107-122.
84. Kostina D, Zverev D, Grebennik V, et al. Aortic Graft at Coronary Artery Bypass Surgery as a Source of Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Cell Transplant.* 2017;26(10):1663-1668. doi:10.1177/0963689717721226
85. Stokowska A, Olsson S, Holmegaard L, et al. Cardioembolic and small vessel disease stroke show differences in associations between systemic C3 levels and outcome. *PLoS One.* 2013;8(8):e72133. doi:10.1371/journal.pone.0072133
86. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med.* 2018;47(4 Pt 2):e53-e64. doi:10.1016/j.lpm.2018.03.012
87. Pournaghash-Tehrani S, Etemadi S. ED and quality of life in CABG patients: an intervention study using PRECEDE-PROCEED educational program. *Int J Impot Res.* 2014;26(1):16-19. doi:10.1038/ijir.2013.27
88. Bergh AL, Bergh CH, Friberg F. How do nurses record pedagogical activities? Nurses' documentation in patient records in a cardiac rehabilitation unit for patients who have undergone coronary artery bypass surgery. *J Clin Nurs.* 2007;16(10):1898-1907. doi:10.1111/j.1365-2702.2007.01810.x

89. McKhann GM, Selnes OA, Grega MA, et al. Subjective memory symptoms in surgical and nonsurgical coronary artery patients: 6-year follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):27-34. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.023
90. *Neuroanatomy Through Clinical Cases, Second Edition, Text with Interactive eBook* / Hal Blumenfeld // NY., Sinauer Associates – 2011 - 975 p.
91. Fredericks S. Memory loss following coronary artery bypass graft surgery: a discussion of the implications for nursing. *Can J Cardiovasc Nurs.* 2012;22(2):33-36.
92. Dekker MCJ, Wilson MH, Howlett WP. Mountain neurology. *Pract Neurol.* 2019;19(5):404-411. doi:10.1136/practneurol-2017-001783
93. Родионова Л.В., Дандарова Ж.Б. Методика выявления остаточного воздуха в полостях сердца методом чреспищеводной эхокардиографии. *Аспирант и соискатель.* 2006. № 4 (35). 226-232.
94. Aboud A, Liebing K, Börgermann J, Ensminger S, Zittermann A, Renner A, Hakim-Meibodi K, Gummert J. Excessive negative venous line pressures and increased arterial air bubble counts during miniaturized cardiopulmonary bypass: an experimental study comparing miniaturized with conventional perfusion systems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jan;45(1):69-74. doi: 10.1093/ejcts/ezt257..
95. Bauer A, Diez C, Schubel J, El-Shouki N, Metz D, Eberle T, Hausmann H. Evaluation of hemodynamic and regional tissue perfusion effects of minimized extracorporeal circulation (MECC). *J Extra Corpor Technol.* 2010 Mar;42(1):30-9.
96. Базаров Д.В., Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Локшин Л.С., Аксельрод Б.А., Еременко А.А., Григорчук А.Ю., Волков А.А. Искусственное кровообращение в торакальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017. № 10. 31-43
97. Aboud A, Mederos-Dahms H, Liebing K, et al. Counteracting negative venous line pressures to avoid arterial air bubbles: an experimental study comparing two different types of miniaturized extracorporeal perfusion systems. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:81. doi:10.1186/s12871-015-0058-0

98. Simons AP, Ganushchak YM, Teerenstra S, Bergmans DC, Maessen JG, Weerwind PW. Hypovolemia in extracorporeal life support can lead to arterial gaseous microemboli. *Artif Organs*. 2013;37(3):276-282. doi:10.1111/j.1525-1594.2012.01560.x
99. Bauer A, Schaarschmidt J, Anastasiadis K, Carrel T. Reduced amount of gaseous microemboli in the arterial line of minimized extracorporeal circulation systems compared with conventional extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(1):152. doi:10.1093/ejcts/ezt468
100. Audrey Miang Ying Tan, MBBS FRCA, Derek Amoako, MBChB FRCA, Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery, Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 13, Issue 6, December 2013, Pages 218–223, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt022>
101. Tovedal T. Cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass with special reference to blood flow [Internet] [PhD dissertation]. [Uppsala]; 2015. (Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine). Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-248686>
102. Mialiuk PA, Marchenko AV, Arutiunian VB, Chragian VA, Alekseevich GI, Vronskii AS. Profilaktika tserebrovaskuliarnykh oslozhnenii pri koronarnom shuntirovanii [Prevention of cerebrovascular complications in coronary artery bypass grafting]. *Angiol Sosud Khir*. 2017;23(2):148-156.
103. Коростелев Д.С., Захаров Е.А., Акулов Е.С., Скопин С.Д., Суровцева Н.С. Сравнительная оценка итогов шунтирующих операций на коронарных артериях. Смоленский медицинский альманах. 2015. № 1. С. 129-130
104. William R. Brown, Clara R. Thore. Review: Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration . *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb; 37(1): 56–74. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x
105. Guang-Rong Wang, Yan Zhu, Perry V. Halushka et al. Mechanism of platelet inhibition by nitric oxide: *In vivo* phosphorylation of thromboxane receptor

by cyclic GMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Apr 28; 95(9): 4888–4893. doi: 10.1073/pnas.95.9.4888

106. D R Riddell, J S Owen. Nitric oxide and platelet aggregation. Vitam Horm. 1999;57:25-48. doi: 10.1016/s0083-6729(08)60639-1

107. Nicolini F, Molardi A, Verdichizzo D, et al. Coronary artery surgery in octogenarians: evolving strategies for the improvement in early and late results. Heart Vessels. 2012;27(6):559-567. doi:10.1007/s00380-011-0198-1

108. Клыпа Т.В., Шепелюк А.Н., Еременко А.А., Антонов И.О., Кричевский Л.А. Факторы развития когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10. № 1. 62-78

109. Полушин А.Ю., Янишевский С.Н., Маслевцов Д.В., Кривов В.О., Бескровная О.В., Молчан Н.С. Эффективность профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах с применением церебролизина Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 12. 37-45.

110. Алексеева Т.М, Портник О.А. Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 10. 86-90.

111. Литвиненко И.В., Иволгин А.Ф. Факторы риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S3. 66-68

112. Дубовская С.С., ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л., Григоров Ю.Б., Кудинова О.В., Соловйова Е.Т. Отдаленная послеоперационная когнитивная дисфункция International Scientific and Practical Conference World science. 2018. Т. 1. № 9 (37). 50-53.

113. Gerriets T, Schwarz N, Sammer G, et al. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. Eur Heart J. 2010;31(3):360-368. doi:10.1093/eurheartj/ehp178

114. Zheng YY, Pan CF, Zhu SM.[Progress on Perioperative Monitoring of Cerebral Blood Flow Autoregulation] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015;44(4):451-457.
115. Ghazy T, Darwisch A, Schmidt T, et al. The Transcranial Doppler Sonography for Optimal Monitoring and Optimization of Cerebral Perfusion in Aortic Arch Surgery: A Case Series. *Heart Surg Forum.* 2017;20(3):E085-E088. Published 2017 Jun 16. doi:10.1532/hsf.1755
116. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. *J Neurosci Res.* 2018;96(4):720-730. doi:10.1002/jnr.24148
117. Norcliffe-Kaufmann L, Galindo-Mendez B, Garcia-Guarniz AL, Villarreal-Vitorica E, Novak V. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2018;28(2):187-202. doi:10.1007/s10286-017-0454-2
118. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke.* 1998;29(3):725-729. doi:10.1161/01.str.29.3.725
119. Wu XJ, Xing YQ, Wang J, Liu KD. Clinical utilization of microembolus detection by transcranial Doppler sonography in intracranial stenosis-occlusive disease. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1355-1359.
120. Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):249-258. doi:10.1016/S0022-5223(95)70386-1
121. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1998;55(11):1475-1482. doi:10.1001/archneur.55.11.1475
122. Förster A, Szabo K, Hennerici MG. Pathophysiological concepts of stroke in hemodynamic risk zones--do hypoperfusion and embolism interact?. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(4):216-225. doi:10.1038/ncpneuro0752

123. Omae T, Mayzel-Oreg O, Li F, Sotak CH, Fisher M. Inapparent hemodynamic insufficiency exacerbates ischemic damage in a rat microembolic stroke model. *Stroke*. 2000;31(10):2494-2499. doi:10.1161/01.str.31.10.2494

124. Byrick RJ, Kay JC, Mazer CD, Wang Z, Mullen JB. Dynamic characteristics of cerebral lipid microemboli: videomicroscopy studies in rats. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1789-1794. doi:10.1213/01.ane.0000090010.11582.25

125. Шумков К.В., Лефтерова Н.П., Пак Н.Л., Какучая Т.Т., Смирнова Ю.Ю., Полунина А.Г., Воеводина В.М., Мерзляков В.Ю., Голухова Е.З., Бокерия Л.А. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза). *Креативная кардиология*. 2009. № 1. 28-50

126. Badgaiyan RD, Weise S, Wack DS, Vidal Melo MF. Attenuation of regional cerebral blood flow during memory processing after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(3):550-553. doi:10.1213/ANE.0000000000000334

127. Matte GS, Connor KR, Liu H, DiNardo JA, Faraoni D, Pigula F. Arterial Limb Microemboli during Cardiopulmonary Bypass: Observations from a Congenital Cardiac Surgery Practice. *J Extra Corpor Technol*. 2016;48(1):5-10.

128. Бокерия Л.А., Нефёдова И.Е., Адкин Д.В., Астахова В.В., Баринштейн Д.Б., Саркисян А.С., Шарипов Р.А., Тагаев А.Э. Оптимизация динамического наблюдения пациентов после операции артериального переключения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019. Т. 20. № 11-12. 970-977.

129. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(4):468-477. doi:10.1111/aas.12286

130. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31(3):707-713. doi:10.1161/01.str.31.3.707
131. Zanatta P, Forti A, Minniti G, et al. Brain emboli distribution and differentiation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(5):865-875. doi:10.1053/j.jvca.2012.12.022
132. Rousou JH, Engelman RM, Dobbs WA, Lemeshow S. The optimal potassium concentration in cardioplegic solutions. *Ann Thorac Surg*. 1981;32(1):75-79. doi:10.1016/s0003-4975(10)61378-1
133. Sakhuja A, Kashani K, Schold J, Cheungpasitporn W, Soltesz E, Demirjian S. Hospital procedure volume does not predict acute kidney injury after coronary artery bypass grafting-a nationwide study. *Clin Kidney J*. 2017;10(6):769-775. doi:10.1093/ckj/sfx049
134. Rodriguez RA, Williams KA, Babaev A, Rubens F, Nathan HJ. Effect of perfusionist technique on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2005;20(1):3-10. doi:10.1191/0267659105pf778oa
135. Taylor RL, Borger MA, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CM. Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist interventions. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):89-93. doi:10.1016/s0003-4975(99)00475-0
136. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение Аверина Т.Б. *Анналы хирургии*. 2013. № 2. С. 5-12.
137. Hofland J, Ouattara A, Fellahi JL, et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release: An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918-933. doi:10.1097/ALN.0000000000001873
138. Bedford P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269: 259–263

139. Landoni G, Lomivorotov V, Pisano A, et al. Mortality in cardiac surgery (MYRIAD): A randomized controlled trial of volatile anesthetics. Rationale and design. *Contemp Clin Trials*. 2017;59:38-43. doi:10.1016/j.cct.2017.05.011
140. Ferns GA, Avades TY. The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental models. *Int J Exp Pathol*. 2000;81(2):63-88. doi:10.1046/j.1365-2613.2000.00143.x
141. Hinz J, Mansur A, Hanekop GG, et al. Influence of isoflurane on the diastolic pressure-flow relationship and critical occlusion pressure during arterial CABG surgery: a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2016;4:e1619. Published 2016 Jan 26. doi:10.7717/peerj.1619
142. Трембач Н.В. Анестезия у пациентов с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии*. 2017. № 3. 19-34.
143. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006;53(9): 906-918. doi:10.1007/BF03022834
144. Еременко А.А., Сорокина Л.С. Обезболивание взрослых пациентов в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Российский журнал боли*. 2018. № 1 (55). С. 21-27
145. Gkaliagkousi E., Corrigan V., Becker S., Winter P., Shah A., Zamboulis C. et al. Decreased platelet nitric oxide contributes to increased circulating monocyte-platelet aggregates in hypertension. *European Heart Journal* (2009) 30, 3048–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehp330
146. Schechter A., Srihirun S., Sriwantana T., Unchern S., Noulisri E., Pattanapanyasat K. et al. Platelet Aggregation Is Inhibited by Nitrite Reduction to Nitric Oxide In Blood. *Blood* (2010) 116 (21): 3189. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.3189.3189>
147. Seals D. Robin Hood for the lungs? A respiratory metaboreflex that ‘steals’ blood flow from locomotor muscles. *J Physiol*. 2001 Nov 15; 537(Pt 1): 2. doi: 10.1111/j.1469- 7793.2001.0002k.x

148. Волчков В.А., Бояркин А.А., Баландина Е.В., Пушкин А.С., Ковалев С.В. Влияние ингаляционной и эпидуральной анестезии на развитие осложнений после аортокоронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 61. № 6. С. 525-531

149. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Яновский Г.В., Семененко О.И., Ткач Н.А., Ляшенко А.В. Предикторы качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA. Сердце и сосуды. 2009. № 1 (25). С. 081-085.

150. Провоторов В.М., Шевченко И.И. Долговременные тренды и предикторы течения и исхода острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 17. № 5. С. 40-45

151. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної, третинної медичної допомоги та медичної реабілітації “Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST”. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://aaukr.org/protocol/unifikovanyj-klinichnyj-protokol-ekstrenoyi-pervynnoyi-vtorynnoyi-tretynnoyi-medychnoyi-dopomogy-ta-medychnoyi-reabilitatsiyi-gostryj-koronarnyj-syndrom-bez-elevatsiyi-segmenta-st/>

152. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282

153. Греченко Т.Н. Психофизиология: Учебное пособие. М.: Гардарики, 1999. 358

154. МОСА. Электронный ресурс. Режим доступу: <https://www.mocatest.org/>

155. Халафян А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятности. М., Бином, 2011 – 326.

156. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: 2000, Морион. 320.

157. Боровиков В. П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003, – 700 с.

158. Лоскутов О.А., Судакевич С.Н., Дружина А.Н. Глубина анестезии и послеоперационные когнитивные дисфункции. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2013 вип. 2 305.

159. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(8):119-125. doi:10.3238/arztebl.2014.0119

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Радюшин Д. О., Лоскутов О. А., Дружина О. М., Колесников В. Г. Мікроемболізація церебрального кровотоку при проведенні ортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019 Том 3, № 6 (15) – ст.139-145.
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.
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.
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.
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.

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 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)*

2. 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)*

3. 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)*

ДОДАТОК В
Шкали оцінки когнітивних функцій.

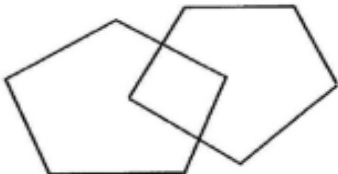
Проба	Оцінка
Орієнтування у часі: Назвіть дату (число, місяць, рік, день тижня, пору року)	0 – 5
Орієнтування в місці: Де ми знаходимося? (країна, область, місто, клініка, поверх)	0 – 5
Сприйняття: Повторіть три слова: яблуко, копійка, стіл	0 – 3
Концентрація уваги і рахунок: Серійний рахунок («від 100 відняти 7») - п'ять разів або: Вимовте слово «земля» навпаки	0 – 5
Пам'ять : Пригадайте 3 слова, які були названі раніше	0 – 3
Мова: Показуємо ручку і годинник, запитуємо: «Як це називається?»	0 – 2
Просимо повторити речення: «Ніяких якщо, і або але»	0 – 1
Виконання: 3-стапної команди: «Візьміть правою рукою аркуш паперу, складіть його вдвічі і покладіть на стіл»	0 – 3
Читання: Прочитайте і виконайте: «Закрийте очі»	0 – 1
Письмо Напишіть речення	0 – 1
Копіювання Скопіюйте малюнок 	0 – 1

Рис. 1 Шкала MMSE (Коротка шкала оцінки психічного статусу, україномовний варіант).

ІМ'Я: _____
Освіта: _____ Дата народження: _____
Стать: _____ ДАТА: _____

МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА)

ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧИ НАВИЧКИ		<p>Скопіюйте куб</p>	<p>Намалюйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцять) (3 бали)</p>	БАЛИ:																		
	[]	[]	[] [] [] Контур Цифри Стрілки	_ / 5																		
НАЗВИ				[] [] []	_ / 3																	
ПАМ'ЯТЬ	Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ОБЛИЧЧЯ</td> <td style="text-align: center;">ОКСАМИТ</td> <td style="text-align: center;">ШКОЛА</td> <td style="text-align: center;">РОМАШКА</td> <td style="text-align: center;">ЧЕРВОНИЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 спроба</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 спроба</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ	1 спроба						2 спроба						Бали не додаються	
	ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ																	
1 спроба																						
2 спроба																						
УВАГА	Прочитайте список цифр (1 цифра/сек)	Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4 Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2			_ / 2																	
	Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А.	Бали не додаються, якщо є дві або більше помилок. [] ФБАСМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ			_ / 1																	
	Серійне віднімання 7 починаючи зі 100.	[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав. відн.: 2 бали, 1 прав. відн.: 1 бал, 0 прав. відн.: 0 балів			_ / 3																	
МОВА	Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти [] Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []				_ / 2																	
	Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] _____ (N ≥ 11 слів)				_ / 1																	
АБСТРАКЦІЯ	Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник []				_ / 2																	
ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ	Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ОБЛИЧЧЯ</td> <td style="text-align: center;">ОКСАМИТ</td> <td style="text-align: center;">ШКОЛА</td> <td style="text-align: center;">РОМАШКА</td> <td style="text-align: center;">ЧЕРВОНИЙ</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table>		ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ		[]	[]	[]	[]	[]	Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок	_ / 5						
	ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ																	
	[]	[]	[]	[]	[]																	
ОПЦІЙНО	Категоріальна підказка Список слів для вибору																					
ОРІЄНТАЦІЯ	[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто				_ / 6																	

© Z. Nasreddine MD Версія 7.1 www.mocatest.org Норма ≥ 26 / 30 **Сума балів:** _____
Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12
Тестування проводить: _____

Рис. 2 МоСА тест (Монреальський тест когнітивної оцінки)