

ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ (ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИЧИННО- НАСЛІДКОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ)

Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку в кардіохірургічних хворих (обґрунтування причинно-наслідкових зв'язків)

Д. С. Маньковський

Державна установа «Інститут серця МОЗ України»,
м. Київ

Резюме. Представлена стаття містить обґрунтування матеріалів стосовно причинно-наслідкових зв'язків за найбільш поширеними варіантами гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку в кардіохірургічних хворих. У дослідженні показано, що функціональні зміни, які приймає на себе головний мозок пацієнта (за умов хірургічного втручання на серці із застосуванням ресурсів штучного кровообігу), віддзеркалює стан структурних патернів цілого організму.

Мета дослідження – проаналізувати клініко-анамнестичні матеріали за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань.

Матеріали і методи. Матеріалами роботи були результати анамнестичних профільних клінічних обстежень та спостережень пацієнтів ($n=118$), які перебували на плановій шпиталізації у профільному відділенні Державної установи «Інститут серця МОЗ України» у м. Київ. У дослідженні використана тематична карта хворого, розроблена та опрацьована автором. Її зміст стосувався клінічних прототипів, пов'язаних із провідною симптоматикою захворювань, та сприяв усвідомленню патогенетичних механізмів реалізації останніх.

Результати. Комплекс досліджень, науково-теоретична, методологічна та патентно-ліцензійна інформація за фахом показали, що пріоритетним механізмом розвитку гіпоксично-ішемічних уражень є емболія. Іншою за значенням у патогенезі гіпоксично-ішемічних розладів є гіперперфузія. Однією з причин розвитку інсульту під час проведення кардіохірургічних операцій, насамперед при хірургічному лікуванні патології аорти, є гіперперфузія унаслідок нестабільності центральної гемодинаміки. Наступним важелем впливу на системні процеси розвитку гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку кардіохірургічних хворих є системна запальна відповідь. За даними деяких дослідників зазначено, що ушкодження ЦНС після кардіологічних операцій зумовлено побічними ефектами, пов'язаними з використанням ШК. Важливим моментом, пов'язаним із виникненням гіпоксично-ішеміч-

Hypoxic-ischemic brain injuries
in cardiosurgical patients (rationale of causal
connections)

D. S. Mankovskyi

Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

e-mail: oksankamp@ukr.net

Summary. The presented article substantiates the materials on causation in the most common variants of hypoxic-ischemic brain lesions in cardiac surgery patients. The study showed that the functional changes assumed by the patient's brain (under the conditions of heart surgery using the resources of artificial circulation), reflects the state of the structural patterns of the whole organism.

The aim of the study – to analyze the clinical and anamnestic materials on pathogenetic prototypes of hypoxic-ischemic lesions that occur in patients as a result of cardiac surgery.

Materials and Methods. The materials were the results of anamnestic profile clinical examinations and observations of patients ($n = 118$) who were on routine hospitalization in the profile department of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" in Kyiv. The study used a thematic map of the patient, developed and processed by the author. Its content was related to clinical prototypes associated with the leading symptoms of the disease and contributed to the understanding of the pathogenetic mechanisms of the latter.

Results. The complex research, scientific-theoretical, methodological, and patent-licensing information on the specialty has shown that embolism is considered to be a priority mechanism for the development of hypoxic-ischemic lesions. Another important factor in the pathogenesis of hypoxic-ischemic disorders is hypoperfusion. One of the reasons for the development of stroke during cardiac surgery, especially in the surgical treatment of aortic pathology, is hypoperfusion due to instability of central hemodynamics. The next level of influence on systemic processes of development of hypoxic-ischemic defeats of the brain of cardiac surgery patients is the systemic inflammatory response. According to some researchers, CNS damage after cardiac surgery is largely due to side effects associated with the use of artificial circulation. An important point associated with the occurrence of hypoxic-ischemic changes in the brain is called general anesthesia. The technique of total intravenous and/or inhalation

них змін у головному мозку, називають загальною анестезією. Методика тотальної внутрішньовенної та/або інгаляційної анестезії не забезпечує адекватного захисту структур ЦНС від інтраопераційного болю.

Висновки. Аналіз клініко-анамнестичних матеріалів за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань, демонструє наявність комплексу патогенетичних складових, серед яких провідну роль відіграють: емболія; гіпоперфузія; системна запальна відповідь зі змінами у гемостазі та застосування арсеналу заходів загальної анестезії.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічні ураження; емболія; гіпоперфузія; системна запальна відповідь; анестезія.

ВСТУП

Функціональні зміни, які бере на себе головний мозок пацієнта, що зазнав хірургічного втручання на серці (за умов застосування заходів зі штучним кровообігом), неодмінним чином віддзеркалює стан структурних патернів цілого організму [1]. Докорінні зміни у характері подальшої фізіології діяльності прооперованих осіб: органіка (оксигенація, кровопостачання); самообслуговування (утруднення), контроль/самоконтроль та самооцінка; реалізації (ускладнення) певних ланок вищої нервової діяльності (пізнавальна, мовна, аналітична функції, пам'ять, свідомість, система сприйняття, трансляції спожитих головним мозком складних за змістом і формою інтелектуальних ресурсів, їхнє архівування), призводять до того, що над проекційними зонами, безпосередньо зв'язаними з периферійними сенсорними та моторними апаратами, відбувається дезорганізація осередків асоціативних волокон для більш складних синтезів [2, 3]. Порівняння структури головного мозку контрольних інтактних до оперативних втручань осіб та тих, що його зазнали, чітко демонструє суттєві зрушення у будові, топографії та співвідношенні обсягів первинного та вторинного зорових полів [4]. Пояснення останньому полягає в унеможливленні природної реалізації складних синтезів, насамперед системи сприйняття. Після операційні зміни у будові та функціях кори спонукають відповідні явища у процесах відновної/функціональної/медикаментозної кортикалізації. Отже, розмірковування щодо генезу уражень головного мозку, які потенціують кардіохірургічне втручання, перш за все повинні спиратись на філогенетичні аспекти вищої нервової діяльності [5]. Насамперед, орієнтуватись на постулат, де психічні процеси у людини є вищими функціями кори – органа індивідуально набутих форм поведінки, а її ушкодження – причина розвитку поліморфної клінічної патології (тоді, як у тварин усі, без винятку, психічні функції пов'язані з діяльністю мозкового стовбура, що неодмінним чином необхідно враховувати в експериментальній практиці екстраполяції складних оперативних втручань на

anesthesia does not provide adequate protection of CNS structures from intraoperative pain.

Conclusions. Analysis of clinical and anamnestic materials on pathogenetic prototypes of hypoxic-ischemic lesions that occur in patients as a result of cardiac surgery, shows the presence of a complex of pathogenetic components, among which the leading role is played by: embolism; hypoperfusion; systemic inflammatory response with changes in hemostasis and the use of an arsenal of general anesthesia.

Key words: hypoxic-ischemic lesions; embolism; hypoperfusion; systemic inflammatory response; anesthesia.

серці та головному мозку). Отже, оскільки у людини органом свідомої діяльності залишається кора, то питання взаємовідносин психіки та мозку лежить у площині взаємовідносин психіки і кори великих півкуль головного мозку, тобто конкретній локалізації у ній психічних функцій [4–6]. Сучасна проблематика локалізаційної теорії створилась як результат того, що над об'єктивно доказовими фактами клініко-експериментальних досліджень виникла низка гіпотез і теорій, методологічних тенденцій, які потребують ґрунтовних перевірок. Уявлення стосовно того, що кожній психічній функції відповідає окремий центр, вважається своєрідною та наївною реалізацією у фізіології та патології головного мозку теорії паралелізму. З іншого боку, обґрунтування патогенетичних прототипів гіпоксично-ішемічних уражень/розладів за умов кардіохірургічних втручань лише на нейрофізіологію мозку є малооб'єктивною (з урахуванням застосованого методу штучного кровообігу), тим більше, що доступні на сьогодні джерела науково-теоретичної та патентної інформації свідчать на користь інших базових механізмів. Серед осанніх називають: емболію (мікро/макроемболію); гіпоперфузія; системну запальну відповідь (СЗВ) зі змінами у гемостазі, застосування арсеналу засобів загальної анестезії.

Метою дослідження було проаналізувати клініко-анамнестичні матеріали за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалами започаткованої роботи стали результати анамнестичних (*anamnesis vitae, anamnesis morbid, status praesens objectivus, catamnesis*), профільних клінічних обстежень та спостережень пацієнтів (n=118), які перебували на плановій шпиталізації у профільному відділенні Державної установи «Інститут серця МОЗ України» у м. Київ. Джерелом первинного матеріалу та його об'єктивною складо-

вою стала тематична карта хворого, розроблена та опрацьована власне автором дослідження. Її зміст стосувався клінічних прототипів, пов'язаних із провідною симптоматикою/синдромологією (астенічний, астено-тривожний, астено-субдепресивний, дисомнічний) захворювань, та сприяв орієнтації/усвідомленню патогенетичних механізмів реалізації останніх. Здійснення досліджень відбувалось відповідно змістовному сенсу стандартизованої програми підбору, та аналізу результатів. Об'єктивізації сприяло застосування ресурсів анамнестичного кількісного аналізу, арсеналу математичних засобів варіаційної статистики, ймовірнісного розподілу клінічних ознак з обов'язковою оцінкою вірогідності отриманих результатів [7, 8]. Задля об'єктивізації інформації з метою поглибленого проведення роботи застосовували ресурси ретроспективного аналізу за власними базами даних та попередньо накопичених анналів відповідних темі та завданням дослідження матеріалів. Обґрунтування прототипів відбувалось із застосуванням ресурсів провідних баз (Google, Yandex тощо). Всі клінічні дослідження лежали у правовому полі біомедицинської етики. Кожен із пацієнтів надавав письмову згоду на участь у обстеженнях та проведенні оперативних втручань.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Комплекс попередньо проведених клініко-експериментальних досліджень, науково-теоретична, методологічна та патентно-ліцензійна інформація за фахом показали, що пріоритетним механізмом розвитку гіпоксично-ішемічних уражень є емболія. Остання залишається провідною причиною розвитку інсульту при виконанні кардіохірургічних операцій є артеріо-артеріальні емболії, джерело яких – атеросклеротично змінена висхідна аорта [9]. Зазначений механізм найбільш характерний для гострих ішемічних інсультів, що розвиваються безпосередньо в момент хірургічного втручання. Причинами емболії церебральних артерій, що розвиваються в більш пізні терміни, виявляються фібриляція передсердь, гостра ішемія міокарда, розлади системи гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції.

Протягом багатьох років мікроемболію розглядали як одну з причин церебральної дисфункції у хворих із кардіохірургічними операціями в умовах ШК. Джерела інтраопераційних мікроемболів у даний час досить добре вивчені. Визначено декілька моментів, коли мікроемболічні сигнали реєструються з найбільшою частотою: канюлювання аорти, перетискання аорти, накладання і зняття аортальних затискачів, підключення ШК і повернення до природного кровообігу [5].

За даними S. Sylivris et al. було показано, що у пацієнтів із післяопераційними інфарктами зареєстровано достовірно більшу кількість мікроембо-

лічних сигналів під час пальпації і канюляції аорти, тобто при виконанні маніпуляцій, що супроводжуються найбільшим надходженням атероматозних мікроемболів у головний мозок. Необхідно зазначити, що при операціях на відкритому серці значна кількість повітряних мікроемболів надходить також з камер серця і просвіту великих судин у момент відновлення серцевої діяльності.

При морфологічних дослідженнях тканин головного мозку хворих, що загинули після операції з ШК, виявлені мільйони мікроемболів діаметром 10–70 мкм, що закупорюють русло церебральних артерій і капілярів. У ході подальшого дослідження стало ясно, що склад мікроемболів різноманітний. Гістологічні дослідження вмісту інтрааортальних фільтрів показали, що близько 70 % мікроемболів, що затримуються фільтрами, мають атероматозну природу, близько 40 % містять тромбоцити і фібрин, 8–25 % – еритроцити (істинний тромб), 2–3 % являють собою уламки судинного адвентиція, хрящових тканин, міокарда, легеневої тканини, шовного матеріалу, тефлонових тампонів тощо [6].

У ході операції реєструються два види мікроемболічних сигналів: епізоди групових мікроемболій, пов'язані з хірургічними маніпуляціями на аорті, й однотипна мікроемболія, що з'являється під час включення апарату ШК і зникає безпосередньо після його зупинки. Саме мікроемболія, як передбачається, значною мірою зумовлює розвиток нейропсихологічних порушень у хворих в післяопераційному періоді. В ряді робіт, у тому числі й експериментальних, показано, що в більшості випадків оклюзовані емболами судини через тиждень після операції знову стають прохідними [5, 6]. Таким чином, існує пряма залежність між величиною інтраопераційного мікроемболічного потоку і вираженням післяопераційного ішемічного ушкодження ЦНС (центральної нервової системи).

Іншою за значенням у патогенезі гіпоксично-ішемічних розладів є гіперперфузія. На сьогодні велику увагу приділяють дослідженню впливу штучного кровообігу в разі кардіохірургічних операцій на мозковий кровотік. Однією з причин розвитку інсульту під час проведення кардіохірургічних операцій, насамперед при хірургічному лікуванні патології аорти, є гіперперфузія унаслідок нестабільності центральної гемодинаміки. Разом з тим, час отримані дані про відносно помірну роль гіперперфузії у розвитку інсульту, зокрема при відсутності гемодинамічно значущих стенозів магістральних артерій голови [10].

Оклюзія церебральних судин мікроемболами призводить до гіперперфузії відповідних зон кровопостачання. Більшість дослідників неврологічних результатів у кардіохірургії розуміє під терміном «інтраопераційна церебральна гіперперфузія» недостатність кровопостачання мозку внаслідок системної гіпотензії.

Необхідно нагадати, що нормальний рівень мозкового кровотоку дорівнює 45–50 мл/100 г мозкової речовини на хвилину, величина його у здорових людей не змінюється при коливанні величини середнього гемодинамічного тиску від 60 до 160 мм рт. ст. У звичайних умовах, як відомо, мозковий кровотік регулюється міогенним, нейрогенним і гуморальним механізмами, а також залежить від величини перфузійного тиску. Незважаючи на те, що більшість хворих досить добре переносять операції в умовах ШК (штучного кровообігу) за умов середнього тиску понад 50 мм рт. ст., рівень середнього тиску у хворих із дефектними механізмами ауторегуляції повинен бути більше 60 мм рт. ст. Це підтверджується даними закордонних колег (показано, що за умов параметрів тиску 60 мм рт. ст. рівень оксигенації тривав на сталій позначці, за умов 50 мм. рт. ст. відбувалось позначене зниження оксигенації тканини мозку).

Складалось враження, щодо відсутності прямого зв'язку між рівнем середнього інтраопераційного АТ (артеріального тиску) та післяопераційним ушкодженням головного мозку. Крім того, всупереч очікуванням, у деяких дослідженнях вірогідний зв'язок між рівнем інтраопераційного АТ і розладами головного мозку після операції, носив зворотний характер, тобто, чим нижчим був інтраопераційний АТ, тим доброякіснішим залишався неврологічний результат. Одним із можливих пояснень такої дисоціації є схильність перфузіологів підтримувати АТ на більш високому рівні у пацієнтів з високим ризиком післяопераційних неврологічних ускладнень. Непрямим свідченням значущості гіперперфузії у розвитку післяопераційної постішемічної енцефалопатії у хірургічних хворих є дані про більшу частоту післяопераційних інсультів у пацієнтів із вираженим стенозом сонних або базиллярної артерій у відповідному судинному басейні [10–12].

Таким чином, дані сучасних досліджень свідчать, що церебральна гіперперфузія робить свій внесок в інтраопераційне ушкодження ЦНС переважно у пацієнтів із вираженим процесом стенозу в церебральних артеріях. Клінічні й експериментальні дані дозволяють припускати, що зниження кровотоку по стенозованих судинах в умовах інтраопераційної артеріальної гіпотензії погіршує процес вимивання мікроемболів із церебральної судинної системи.

Наступним важелем впливу на системні процеси розвитку гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку кардіохірургічних хворих є СЗВ. За даними деяких дослідників зазначено, що ушкодження ЦНС після кардіологічних операцій великою мірою зумовлено побічними ефектами, пов'язаними з використанням ШК. Причинами СЗВ можуть бути: активація лейкоцитів у кровотоці внаслідок контакту з поверхнею апарату ШК; системна гіпотонія в ході ШК, яка веде до відносної ішемії; наступна репер-

фузія, що супроводжується синтезом великої кількості кисневмісних вільних радикалів і, як наслідок, активація ендотелію і стромальних клітин, синтез ними запальних медіаторів, залучення лейкоцитів в уражену тканину. Запущені в ході ШК каскади біохімічних реакцій сприяють активації клітин крові з подальшим утворенням мікроагрегатів, викликають вазоконструкцію, призводять до розвитку СЗВ-реакції.

Мікроемболи, що складаються з тромбоцитів, лейко- й еритроцитів, а також ниток фібрину, після ШК виявляються в багатьох життєво важливих органах, у тому числі й головному мозку. Крім механічної оклюзії мікроциркуляторного русла мікроемболи викликають вивільнення вазоактивних речовин (серотоніну, кінінів, гістаміну, простагландинів), що призводить до ушкодження і порушення цілості судинного ендотелію [9].

Окреме місце в реалізації гіпоксично-ішемічних змін посідають позначені зміни у системі гемостазу, які цілковито можливі під час кардіохірургічних операцій за умов ШК. Показано, що кількість тромбоцитів під час операції знижується на 45 %, агрегація тромбоцитів під дією АДФ – на 30 %. Дослідження системи гемостазу і реології крові до операції показує, що у хворих на ішемічну хворобу серця має місце значна активація судинно-тромбоцитарного і плазмового ланок гемостазу: скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, підвищення кількості фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові та ін. У тому ж дослідженні виявлена залежність зміни показників гемокоагуляції від форми стенокардії. При цьому найбільш серйозні порушення згортання крові виявлено у хворих з нестабільною стенокардією. У пацієнтів із постінфарктною аневризмою лівого шлуночка, із атеросклеротичним ураженням трьох і більше коронарних басейнів також виявлено високий ризик розвитку гемостазіологічних ускладнень [9, 12].

Однак оскільки усім хворим проводять загальну анестезію, і всі операції виконуються з використанням ШК в умовах гіпотермії, а церебральне ушкодження розвивається лише у частині оперованих, не можна виключити існування й інших механізмів.

Важливим моментом, пов'язаним із виникненням гіпоксично-ішемічних змін у головному мозку, називають загальну анестезію [13]. Кардіохірургічна операція в умовах ШК передбачає втручання поблизу великих «шокогенних» зон грудної порожнини. Методика тотальної внутрішньовенної та/або інгаляційної анестезії не забезпечує адекватного захисту структур ЦНС від інтраопераційного болю. Крім того, загальна анестезія сама по собі призводить до змін гомеостазу ще до приєднання операційної травми і фактично є компонентом операційного стресу. Необхідно також зазначити, що якість знеболювання при комбінованій анестезії залишається незадовільною

в значному відсотку випадків і в післяопераційному періоді, а застосування великих доз наркотичних анальгетиків не бажано, особливо у хворих похилого віку [14]. Ендокринна, метаболічна і запальна відповіді на операційну травму визначають сукупність патофізіологічних змін, що визначається як хірургічна стрес-відповідь. У реалізації даної відповіді основну роль відіграє активація соматосенсорних і симпатичних аферентів.

Встановлено, що плазмовий рівень адреналіну, кортикотропіну, кортизолу та інших маркерів стресу суттєво не змінюється під час операції, але значно підвищується в ранньому післяопераційному періоді, особливо в перші 24 год. У свою чергу, характер хірургічного втручання визначає вираження операційної стрес-відповіді. Зокрема, після кардіохірургічних операцій плазмова концентрація глюкози може підвищуватися до 10–12 ммоль/л і зберігатися на такому рівні протягом декількох діб. Для малої хірургії подібні зміни глікемії не характерні. У даний час добре доведений патогенний характер розгорнутої хірургічної стрес-відповіді, що значно погіршує перебіг післяопераційного періоду і збільшує час реабілітації пацієнтів. Тому неадекватність знеболювання, безумовно, є ще одним, що сприяє виникненню розладів нервової системи.

У доступній зарубіжній та вітчизняній літературі, що присвячена патології ЦНС після оперативних втручань, ми зіткнулися з низкою робіт, які вивчають цю проблему з позиції лікарського ушкодження нейронів. Фахівці наводять дані щодо ролі загальної анестезії як причини різних ушкоджень нервової системи у післяопераційному періоді. За цим порушення функцій ЦНС варіюють (залежно від виду анестезії, стану соматичного і неврологічного статусу хворого в передопераційному періоді, віку оперованого) [5, 15]. У наявній літературі представлені дані щодо несприятливого впливу на когнітивну функцію навіть середньотерапевтичних доз загальних анестетиків і наркотичних анальгетиків. Серйозне ушкодження нейронів унаслідок застосування загальної анестезії призводить до патології просторового навчання, пам'яті в експериментальних тварин різного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Feigin V. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study / V. Feigin, G. Roth, M. Naghavi // *Lancet Neurol.* – 2016. – No. 15. – P. 913–924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
2. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery / M. Costa, M. Gauer, R. Gomes, M. Schafranski // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – No. 30 (3). – P. 365–372. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

Сучасні дані говорять про вплив різних анестетиків на динаміку кровообігу мозку, ступінь порушення ауторегуляції мозкового кровотоку, функціональні зміни стану нейроцитів. У поодиноких роботах показано суттєве зростання емболічного навантаження на головний мозок у разі використання інгаляційних анестетиків. Патологічна дія загальної анестезії за таких умов реалізується шляхом порушення мікроциркуляції та розвитку тканинної гіпоксії. Однак молекулярні механізми цитотоксичної дії засобів для наркозу стосовно нейроцитів та глії вивчені недостатньо. Перш за все це пояснюється тим, що залишаються нез'ясованими механізми наркотичної дії окремих лікарських засобів. Одним із ключових компонентів ушкодження клітин називають окиснювальний стрес, індукований гіперпродукцією активованих форм кисню, та відносної або абсолютної недостатності антиоксидантних систем. Модуляція анестетиками найважливіших фізіологічних процесів у нейронах (електрозбудливості, синтетичних процесів мітохондріальної активності) істотно впливає на чутливість клітин до апоптогенних або некрозогенних факторів чи безпосередньо індукує ушкодження клітин. Цікавим залишається той факт, що частота виникнення порушень функціонального стану ЦНС після втручань, що не стосуються кардіохірургії (за умов загальної анестезії) становить за окремими підрахунками близько 70 %. З огляду на це виникає справедливе запитання про ступінь впливу штучного кровообігу на розвиток ПКД і ролі в цьому анестезіологічного забезпечення.

ВИСНОВКИ

Аналіз клініко-анамнестичних матеріалів за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень/розладів, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань (на тлі застосування ШК), демонструє наявність комплексу патогенетичних складових – чинників цілого нозологічного патерну. Серед останніх провідну роль відіграють: емболія (мікро/макроемболія); гіпоперфузія; системна запальна відповідь зі змінами у гемостазі та застосування арсеналу заходів загальної анестезії.

3. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem / O. Demikhov, I. Dehtyarova, N. Demikhova [et al] // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2020. – No. 19 (4). – P. 722–729. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632.
4. Рубинштейн С. Основы общей физиологии / С. Рубинштейн. – СПб. : Питер, 2019. – 720 с.
5. An N. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction / N. An, W. F. Yu // *Journal of*

Anesthesia & Perioperative Medicine. – 2017. – No. 4. – P. 87–94.

6. Todurov B. M. Dysfunction of the central nervous system after operations with artificial circulation in patients with low left ventricular ejection fraction / B. M. Todurov, I. M. Kuzmych, O. O. Tarabrin // *Clinical Anesthesiology and Intensive Care*. – 2015. – No. 2. – P. 82–90.

7. Hubler E. V. Klynycheskaia patoynformatyka v medytsyne y pedyatryy. *Medytsyna*, 2002. 211–211.

8. Rebrova Olu. Statystycheskyi analiz medytsynskykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh prohramm STATISTICA. *MedyaSfera*, 2002.: 312 s.

9. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease. JACC Review Topic of the Week / T. Torsten Doenst, Axel Haverich, P. Serruys [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – No. 73 (8). – P. 964–976.

10. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery / M. Costa, M. Gauer, R. Gomes, M. Schafranski // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – No. 30 (3). – P. 365–372. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

REFERENCES

1. Feigin V, Roth G, Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study. *Lancet Neurol.* 2016;15: 913-24. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

2. Costa M, Gauer M, Gomes R, Schafranski M. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3): 365-72. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

3. Demikhov O, Dehtyarova I, Demikhova N, Rud O, Cherkashyna L. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2020;19 (4): 722-9. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632.

4. Rubinshteyn S. *Osnovy obschey psikhologii*. SPb.: Piter; 2019. Russian.

5. An N, Yu WF. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction. *Journal of Anesthesia & Perioperative Medicine.* 2017;4: 87-94.

6. Todurov BM, Kuzmych IM, Tarabrin OO. [Dysfunction of the central nervous system after operations with artificial circulation in patients with low left ventricular ejection fraction]. *Klinichna anesteziolohiia ta intensywna terapiia.* 2015;2: 82-90. Ukrainian.

7. Hubler EV. *Clinical pathoinformatics in pediatrics medicine.* *Medytsyna*; 2002: 211. Russian.

8. Rebrova Olu. *Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA program.* *MedyaSfera*; 2002. Ukrainian.

9. Torsten Doenst T, Axel Haverich A, Serruys P, Bonow R, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating

11. Johnson W. Stroke: a global response is needed. *Bull / W. Johnson, O. Onuma, M. Owolabi // WHO.* – 2016. – No. 94. – P. 634–634. DOI: 10.2471/BLT.16.181636.

12. Risk factors for delirium after cardiac surgery: an historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass / J. O’Neal, F. Billings, X. Liu [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2017. – No. 64 (11). – P. 1129–1137. DOI: 10.1007/s12630-017-0938-5.

13. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain / M. Abraham // *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care.* – 2014. – No. 1. – P. 20–39.

14. Arlington V. A. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 Diagnostic Classification.* – 5th ed.: Amer. Psychiatric Publishing; 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.

15. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. Jauch, J. Saver, H. Adams [et al.] // *American Stroke Association. Stroke.* – 2013. – No. 44 (3). – P. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

Stable Coronary Artery Disease. JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(8): 964-76.

10. Costa M, Gauer M, Gomes R, Schafranski M. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3): 365-72. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

11. Johnson W, Onuma O, Owolabi M. Stroke: a global response is needed. *Bull. WHO.* 2016;94: 634-4. DOI: 10.2471/BLT.16.181636.

12. O’Neal J, Billings F, Liu X, Shotwell M, Liang Y, Shah A, et al. Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 2017;64(11): 1129-37. DOI: 10.1007/s12630-017-0938-5.

13. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain. *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care.* 2014;1: 20-39.

14. Arlington VA. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 Diagnostic Classification.* – 5th ed. Amer. Psychiatric Publishing; 2013. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. [Accessed April 2022].

15. Jauch E, Saver J, Adams H, Askie B, Connors B, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke.* 2013;44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

Отримано 03.02.22