

Профілактика цереброваскулярних ускладнень під час виконання аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу

Д. О. Радюшин^{1,2}, О. А. Лоскутов¹, П. В. Кіструга²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ,
²Одеська обласна клінічна лікарня

Prophylaxis of cerebrovascular complications while performance of aortocoronary shunting in conditions of artificial blood circulation

D. O. Radiushin^{1,2}, O. A. Loskutov¹, P. V. Kistruga²

¹Shupyk Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,
²Odessa Regional Clinical Hospital

Реферат

Мета. Оцінити ефективність використання вазодилатора нітрогліцерину на фоні високої об'ємної швидкості перфузії для профілактики мікроемболізації церебральних судин під час виконання операцій аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Матеріали і методи. Дослідження проведено щодо 72 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким на базі Одеської обласної клінічної лікарні виконали операцію аортокоронарного шунтування (АКШ) в умовах штучного кровообігу. Середній вік пацієнтів становив $(67,3 \pm 5,2)$ року, середній індекс маси тіла – $(27,4 \pm 5,2)$ кг/м², середня тривалість операції – $(269,4 \pm 7,8)$ хв, у тому числі етапу штучного кровообігу – $(145 \pm 4,5)$ хв.

Загальну вибірку обстежених хворих рандомізовано розподілили на контрольну ($n=34$) та дослідну ($n=38$) групи. Для профілактики повітряної мікроемболізації пацієнтам дослідної групи перед відключенням апарата штучного кровообігу впродовж 9 – 10 хв вводили нітрогліцерин у дозі 8 – 10 мкг/кг × хв на фоні високої (120 – 130% від розрахункової) об'ємної швидкості перфузії з підтриманням середнього показника артеріального тиску на рівні 50 – 60 мм рт. ст.

Інтраопераційно моніторування церебрального кровотоку здійснювали транстемпоральним доступом за стандартною методикою. Когнітивний статус пацієнтів оцінювали за допомогою вербальних та невербальних тестів (за день до та на 5-й день після операції).

Результати. Проведеними дослідженнями встановлено, що у всіх пацієнтів операція АКШ в умовах штучного кровообігу супроводжувалася мікроемболізацією церебрального кровотоку дискретного характеру. Інтраопераційне утворення в церебральному кровотоці понад 750 мікроемболів призводить до клінічно значущого погіршення когнітивних функцій головного мозку в ранньому післяопераційному періоді. Застосування як периферичного вазодилатора нітрогліцерину в дозі 8 – 10 мкг/кг × хв на фоні високої (120 – 130% від розрахункової) об'ємної швидкості перфузії приводило до зменшення вираженості когнітивної дисфункції на 15 – 20%.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування; цереброваскулярні ускладнення; моніторинг; профілактика.

Abstract

Objective. To estimate the efficacy of application of vasodilator nitroglycerine on background of high volumic speed of perfusion for prophylaxis of the cerebral vessels microembolism while performance of the aorto–coronary shunting (ACSH) operations in conditions of artificial blood circulation.

Materials and methods. The investigation was conducted in 72 patients, suffering the ischemic heart disease, to whom aorto–coronary shunting operation was accomplished in conditions of artificial blood circulation in the Odessa Regional Clinical Hospital. Median age of the patients have constituted (67.3 ± 5.2) yrs old, median body mass index – (27.4 ± 5.2) kg/m², average duration of the operation – (269.4 ± 7.8) min, including the artificial blood circulation stage – (145 ± 4.5) min.

General statistical sampling of the patients examined was randomized in accordance to the comparison group ($n=34$) and the investigated ($n=38$) group. For prophylaxis of the air microembolism in patients of the comparison group before the artificial blood circulation apparatus switching on during 9 – 10 min nitroglycerine was infused in the dose 8 – 10 mcg/kg × min on background of high (120 – 130% from the calculated one) volumic speed of perfusion with support of median index of arterial pressure on the level 50 – 60 mm Hg.

Intraoperative monitoring of cerebral blood flow was done, using transtemporal access in accordance to standard procedure. Cognitive status of the patients was estimated with the help of verbal and nonverbal tests (day before and on the fifth postoperative day).

Results. The investigation accomplished have revealed, that in all the patient the ACSH operation in conditions of artificial blood circulation was accompanied by microembolism in the system of cerebral blood flow of the discrete character. Intraoperative creation in cerebral blood flow of more than 750 microemboli causes occurrence of a clinically significant lowering of the brain cognitive functions in early postoperative period. Application of nitroglycerine as a kind of peripheral vasodilator in the dose 8 – 10 mcg/kg × min on background of high (120 – 130% of the calculated) volumic speed of perfusion have caused the reduction of the cognitive dysfunction severity by 15 – 20%.

Keywords: aortocoronary shunting; cerebrovascular complications; monitoring; prophylaxis.

Операцію аортокоронарного шунтування (АКШ), яку часто виконують в умовах штучного кровообігу (ШК), широко використовують для лікування ішемічної хвороби серця, однак виконання такої операції несе в собі ризик виникнення цереброваскулярних ускладнень, що пов'язано з особливостями хірургічної і перфузійної техніки [1]. Способи профілактики порушень функції головного мозку під час кардіохірургічних втручань в умовах ШК досі не до кінця вивчені та значною мірою не напрацьовані [2].

Поряд з гострими порушеннями мозкового кровообігу, обумовленими перфузійними порушеннями, велике значення має мікроемболізація мозкових судин, що спричиняє розвиток когнітивних порушень в післяопераційному періоді. У низці досліджень виявлено зв'язок між обсягом мікроемболізації артерій мозку і ступенем його пошкодження у разі виконання операцій із ШК [3, 4].

Для профілактики повітряної мікроемболізації запропоновані різні підходи, у тому числі призначення системних вазодилаторів. Утім, у доступній літературі ми не знайшли повідомлень про консенсус щодо методики профілактики подібних ускладнень.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання вазодилаторів на фоні високої об'ємної швидкості перфузії для профілактики мікроемболізації судин мозку під час виконання операції АКШ в умовах ШК.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведене на базі Одеської обласної клінічної лікарні. За період з 2016 по 2018 р. обстежено 72 пацієнти, яким виконали АКШ в умовах ШК. Загальну вибірку обстежених пацієнтів за допомогою таблиць випадкових значень [4] розподілили на дві групи: контрольну (n=34) та дослідну (n=38). Середній вік пацієнтів становив (67,3 ± 5,2) року, середній індекс маси тіла – (27,4 ± 5,2) кг/м², середня тривалість операції – (269,4 ± 7,8) хв, у тому числі етапу ШК – (145 ± 4,5) хв.

Пацієнти мали різні функціональні класи (ФК) стенокардії: II ФК – 9 (12,5%), III ФК – 51 (70,8%), IV ФК та нестабільну стенокардію – 6 (8,3%). Один інфаркт міокарда в минулому констатували у 49 (68,1%) пацієнтів, два – у 8 (11,1%). У 7 (9,7%) хворих з ішемічною хворобою серця інфаркту міокарда в анамнезі не було.

Фракцію викиду лівого шлуночка вище 40% зареєстрували у 58 (80,6%), нижче 40% – у 14 (19,4%) хворих.

Під час дуплексного сканування магістральних судин шиї на доопераційному етапі у всіх пацієнтів гемодинамічно значущого стенозу в басейні загальної або внутрішньої сонних артерій не виявили.

За три дні до операції разом із загальноприйнятими методами всім пацієнтам виконували транстемпоральну доплерографію апаратом «Siemens» (Німеччина).

Усіх пацієнтів оперували в умовах загальної анестезії на основі севофлурану (1,5 – 2 мінімальні альвеолярні концентрації). Для вступного наркозу використовували пропофол – (1,5 ± 0,3) мг/кг і фентаніл – 1 мкг/кг. Міорелаксацію забезпечували піпекуронієм бромідом, а

саме 0,07 – 0,08 мг/кг, подальшу аналгезію – фентанілом, а саме (21,5 ± 3,4) мкг/кг, упродовж усього оперативного втручання.

Для штучної вентиляції легенів у обстежених пацієнтів використовували повітряно-кисневу суміш (фракція кисню в газовій суміші, що вдихалася, дорівнювала 50%) у режимі нормовентиляції, під контролем газового складу крові – середній показник парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові становив (35,3 ± 2,4) мм рт. ст.

ШК здійснювали на апараті «S3» (Stockert, Німеччина) у ламінарному режимі з використанням одноразових мембранних оксигенаторів «Affinity» (Medtronic, США) в умовах помірної гіпотермії (температура тіла 32 °С).

Техніка оперативного втручання. Одночасно з виділенням великої підшкірної вени виконували стернотомію, перикардіотомію. Виділяли ліву внутрішню грудну артерію, встановлювали канюлі в аорту та праве передсердя та підключали апарат ШК. Для зупинки серця наклали затискач на висхідну аорту, в корінь аорти подавали кров'яний кардіоплегічний розчин для захисту міокарда та досягали гіпотермії до 34 °С. Формували анастомози з аутовеною. Рану зашивали з профілактикою повітряної мікроемболізації. Зігрівали хворого для відновлення нормальної температури тіла. Коли відновлювався синусовий ритм, апарат ШК відключали, контролювали гемостаз. Усім хворим встановлювали електроди для електрокардіостимуляції. Також встановлювали дренажі в ліву плевральну порожнину та за грудинно через контрапертуру. Виконували металостернорافیю.

Для профілактики повітряної мікроемболізації пацієнтам дослідної групи перед відключенням апарата ШК упродовж 9 – 10 хв вводили нітрогліцерин у дозі 8 – 10 мкг/кг × хв на фоні високої (120 – 130% від розрахункової) об'ємної швидкості перфузії з підтриманням середніх показників артеріального тиску на рівні 50 – 60 мм рт. ст.

Когнітивний статус пацієнтів оцінювали за допомогою вербальних та невербальних тестів (за день до та на 5-й день після операції), у тому числі MoCA (Montreal Cognitive Assessment) [5], MMSE (Mini-Mental State Examination) [6], TMT (Trail-making test), GPB (Grooved Pegboard), тест на тонку моторику рук, заучування 10 слів за А. Р. Лурія, тест Векслера, таблиці Шульце [7, 8]. Критерієм діагностики післяопераційної когнітивної дисфункції були зниження результатів тестування на 10% і більше за повноцінного дослідження в двох і більше тестах та зниження на 2 бали і більше в тестах MoCA і MMSE. Додатково оцінювали неврологічний статус, звертаючи увагу на появу вогнищевої симптоматики [9].

Інтраопераційно моніторування церебрального кровотоку виконували на апараті «Ангіодін 2К» («Биос», Росія). Вимірювання проводили транстемпоральним доступом за стандартною методикою [10]. Базову оцінку лінійних показників кровотоку здійснювали напередодні операції і в подальшому інтраопераційно, починаючи з етапу вступного наркозу та використовуючи ультразвукові датчики лінійного формату з частотним діапазоном 5 – 10 МГц.

Отримані дані опрацьовані статистично із застосуванням методів дисперсійного і кореляційного аналізу та програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft, США) [11].

Результати

Незалежно від способу профілактики утворення мікроемболів (МЕ) сигнали мікроемболізації в проекції середньої мозкової артерії (СМА) реєстрували у всіх обстежених пацієнтів, у середньому ($753,4 \pm 15,6$) МЕ впродовж операції або ($5,2 \pm 0,7$) МЕ за 1 хв на етапі ШК. Розподіл утворення МЕ вочевидь не був лінійним. У 53 (73,6%) пацієнтів епізоди групової мікроемболізації (від 2 – 3 до 10 і більше сигналів за 1 – 5 с) фіксували під час хірургічних маніпуляцій на аорті, коли, наприклад, виконували канюляцію або накладали і знімали аортальні затискачі. У 25 (34,7%) пацієнтів групову мікроемболізацію спостерігали на початку етапу ШК, а також коли відновлювали ефективну серцеву діяльність. Отже, розподіл утворення МЕ був переважно дискретним. Однак у 10 (13,8%) хворих реєстрували значну кількість мікроемболічних сигналів упродовж усього періоду функціонування апарату ШК.

Значний інтерес викликають результати оцінки когнітивного потенціалу у пацієнтів після виконання оперативного втручання. За показниками тесту МоСА більшість пацієнтів контрольної групи мали переддементні зміни – ($21,8 \pm 0,5$) бала. Після виконання оперативного втручання когнітивний дефіцит поглибився, про що свідчило зменшення зазначених показників у середньому на ($3,1 \pm 0,4$) бала: Ме (25%; 75%) відповідно –2,5 (–8,0; 0). Подібні дані одержані й щодо динаміки показників

ТМТ. Після виконання втручання в контрольній групі вони зросли з ($72,4 \pm 1,9$) до ($81,7 \pm 2,2$) бала, тобто різниця (Δ) становила ($9,4 \pm 0,8$) бала.

На відміну від тесту МоСА, за показниками ТМТ оцінюють переважно швидкість психічних процесів і особливості уваги, причому для ефективного виконання завдання необхідно збереження зорово–моторної координації випробуваного. Наразі невідомо, як мікроемболізація впливає на коркові функції та стан зорово–моторної координації, але будь–які порушення функціонального стану мозку спричиняють помилки у взаємодії суб'єкта з навколишнім світом, а отже, й погіршення показників ТМТ.

Щодо широко відомого опитувальника MMSE, то, включаючи його до переліку діагностичних тестів, ми усвідомлювали певні обмеження, пов'язані з його дизайном та акцентом на виявленні насамперед грубого когнітивного дефіциту. Після оперативного втручання в контрольній групі показники цього тесту суттєво погіршилися, відбулося їх зниження з ($27,6 \pm 0,3$) до ($25,7 \pm 0,3$) бала, або на ($1,9 \pm 0,2$) бала ($p < 0,05$). Йдеться про помірний когнітивний дефіцит, але його поглиблення протягом такого короткого терміну є прогностично несприятливим.

Цікавими були зміни показників за шкалою GPB, яка є відображенням моторних функцій та ексек'ютивних когніцій водночас. Тест GPB (тест спритності рук і бімануальної координації) орієнтований передусім на дослідження як грубих рухів рук, кистей і пальців, так і дрібної моторики. Після оперативного втручання час на виконання тесту в середньому збільшився на 30 с – ($26,5 \pm 2,8$) с. Звертав на себе увагу факт суттєвого зростання дисперсії показника після виконаного втручання – з 405,3 до 831,8,

Порівняння клінічних груп за результатами різних тестів

Показники тестів, бали	Група пацієнтів		Статистичний показник						
	дослідна (n=38)	контрольна (n=34)	t	df	p	σ_1	σ_2	F	p
MMSE									
до операції	27,1	27,6	-1,2	70	0,3	1,7	1,7	1,0	1,0
після операції	25,0	25,7	-1,5	70	0,1	2,0	1,8	1,2	0,6
Δ	-2,1	-1,9	-0,7	70	0,5	1,0	1,5	2,0	0,05
GPB									
до операції	94,6	86,7	1,6	70	0,1	21,0	20,1	1,1	0,8
після операції	116,8	113,3	0,6	70	0,6	24,3	28,8	1,4	0,3
Δ	22,2	26,6	-1,3	70	0,2	13,0	16,6	1,6	0,1
TMT									
до операції	73,4	72,4	0,4	70	0,7	9,4	11,4	1,5	0,2
після операції	80,2	81,7	-0,6	70	0,6	9,7	13,0	1,8	0,09
Δ	6,7	9,3	-2,5	70	0,01	3,9	4,8	1,5	0,2
МоСА									
до операції	21,1	21,8	-1,0	70	0,3	2,5	3,0	1,3	0,4
після операції	18,3	18,7	-0,6	70	0,6	2,6	2,4	1,1	0,8
Δ	-2,8	-3,1	0,7	70	0,5	1,6	2,3	2,0	0,04
Шифрування									
до операції	65,6	64,1	0,5	70	0,6	14,7	12,2	1,5	0,3
після операції	62,3	60,0	0,7	70	0,5	14,9	12,5	1,4	0,3
Δ	-3,3	-4,1	2,2	70	0,03	1,5	1,6	1,2	0,6

що свідчило про зниження активної уваги у чималій частині пацієнтів контрольної групи.

Подібні дані одержані й у разі застосування тестів із шифруванням. Як показали наші спостереження, у контрольній групі кількість правильно позначених символів зменшилася на 6,3% – з $64,1 \pm 2,1$ до $60,0 \pm 2,1$, або на $4,1 \pm 0,3$.

За даними використання таблиць Шульте показник загальної ефективності аналітичної роботи на початку лікування становив ($153,0 \pm 3,4$) с, а після лікування збільшився до ($169,1 \pm 3,3$) с, що є незадовільним результатом. Перевагами тесту з таблицями Шульте є можливість одночасно оцінювати декілька параметрів екзек'ютивних когніцій: об'єм та концентрацію уваги, стійкість, можливості переключення і розподілу активної уваги, загальну розумову працездатність, наявність так званої впрацьованості, зрештою, ступінь виснаження психічної діяльності. Втім, з огляду на наявність у пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, ознак дисциркуляторної або змішаної енцефалопатії оцінка когнітивної сфери лише за даними якогось одного методу є некоректною.

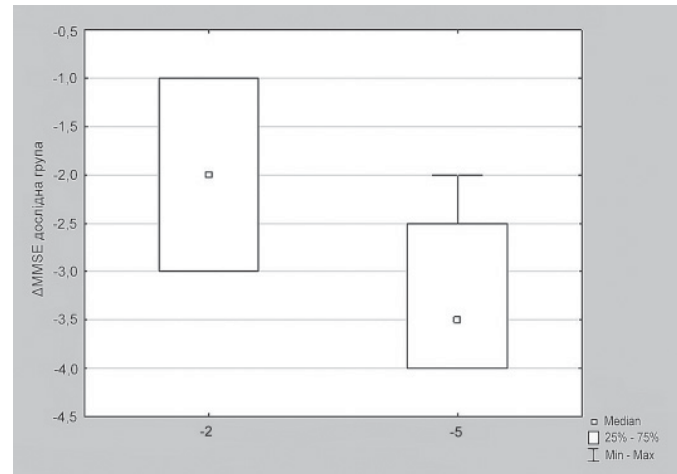
Нарешті, аналіз динаміки показників тесту Лурія показав, що після оперативного втручання вони знижувалися майже в 1,5 разу – з ($36,9 \pm 1,0$) до ($26,1 \pm 1,4$) бала, або на ($10,8 \pm 1,0$) бала.

Подібні дані одержані й щодо основної групи (див. таблицю). Статистично достовірних відмінностей між обома групами пацієнтів за показниками більшості тестів ми не встановили, натомість у контрольній групі спостерігали більш виражене зниження когнітивних здібностей після втручання: Δ МоСА – 3,1 бала, або –14,2%, Δ ТМТ +9,3 бала.

Слід зазначити, що змін фотореакції, ознак масивного вогнищевого ураження центральної нервової системи та значних гемодинамічних порушень у жодного пацієнта під час утворення МЕ не визначено. У післяопераційному періоді лише у 6 хворих контрольної групи спостерігали минулу вогнищеву симптоматику. В основній групі подібного не було.

У ході дослідження ми виявили статистично значущий сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок між великою кількістю зареєстрованих мікроемболів (понад 750) у басейні СМА та зниженням рівня когніцій у ранньому післяопераційному періоді ($r = 0,8$, $p < 0,05$). Найбільш виражений кореляційний зв'язок спостерігали між показниками зниження когнітивного потенціалу після втручання та доопераційними: для Δ МоСА $r_s = 0,74-0,85$, Δ ТМТ – $0,82-0,91$, Δ GBP – $0,85-0,92$, Δ тесту з кодуванням – $0,86-0,88$, Δ тесту з використанням таблиць Шульте – $0,77-0,87$, Δ тесту Лурія – $0,92-0,94$, що цілком узгоджується з динамікою цих показників. Так, в основній групі Δ МоСА становила ($2,79 \pm 0,26$) бала, Δ ТМТ – ($6,8 \pm 0,6$) бала, Δ ММSE – ($-2,1 \pm 0,2$) бала (див. рисунок), Δ GBP – ($22,2 \pm 2,1$) бала, Δ шифрування – ($-3,3 \pm 0,2$) бала, Δ Шульте – ($14,4 \pm 0,7$) бала, Δ Лурія – ($10,2 \pm 0,7$) бала, що на 15 – 20% менше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Таким чином, вазодилататор нітрогліцерин вочевидь діяв протективно щодо ризику виникнення когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді.



Відмінності за показником Δ ММSE у порівнюваних групах.

Незважаючи на те що у обстежених хворих не було неврологічного дефіциту та поведінкових порушень, всі вони мали ту чи іншу маніфестацію когнітивної дисфункції у вигляді зниження пам'яті, концентрації уваги, мнестичних функцій у цілому. З огляду на це виявлені закономірності у разі застосування периферійних вазодилататорів є особливо цінними для клінічної практики.

Обговорення

Приблизно у 12% пацієнтів після кардіохірургічних втручань розвиваються симптоми когнітивної дисфункції [7, 12, 13]. Будь-яких чітких зв'язків між анестезією та когнітивною дисфункцією не встановлено, натомість більшість дослідників вважають основною причиною ушкодження мозку реперфузію та мікроемболізацію [5, 7, 13]. Післяопераційна когнітивна дисфункція часто поступово зникає, однак існує небезпека формування сталих патогенетичних патернів, пов'язаних з порушенням функціонування регуляторних систем, зокрема у вигляді астеничних станів та інших неспецифічних проявів. Є повідомлення про формування у таких хворих передумов для розвитку хвороби малих судин [8]. До розвитку післяопераційних когнітивних порушень призводять й коморбідні стани, зокрема цукровий діабет та мультифокальний атеросклероз. Важливим є також вихідний когнітивний резерв, під яким розуміють теоретичний конструкт, що поєднує впливи рівня освіти, соціально-економічного статусу та соціальної активності на зниження передморбідних когнітивних здібностей, і підвищений ризик когнітивних порушень у старшому віці [13]. У осіб з високим когнітивним резервом компенсація післяопераційних когнітивних порушень відбувається швидше, ймовірно, за рахунок активації «сплячих синапсів» у існуючих нейронних мережах мозку [8].

Наведене свідчить про необхідність ретельного обстеження хворих, яким планують виконання АКШ, за участю невролога та психофізіолога для визначення вихідного рівня когнітивного дефіциту та когнітивного резерву.

Висновки

1. У всіх пацієнтів операція АКШ із ШК супроводжується мікроемболізацією церебрального кровотоку дискретного характеру.

2. Інтраопераційне утворення в мозкових судинах понад 750 МЕ призводить до клінічно значущого погіршення когнітивних функцій головного мозку в ранньому післяопераційному періоді.

3. У разі застосування як периферичного вазодилатора нітрогліцерину в дозі 8 – 10 мкг/кг × хв на фоні високої (120 – 130% від розрахункової) об'ємної швидкості перфузії кількість МЕ у басейні СМА зменшується на 2,4%, а вираженість показників когнітивної дисфункції – у середньому на 15 – 20%.

Підтвердження

Фінансування. Дослідження профінансоване коштом авторів.

Внесок авторів. Всі автори взяли участь у зборі клінічного матеріалу, написанні та редагуванні статті.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Montrief T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018;36(12):2289–97. doi: 10.1016/j.ajem.2018.09.014.
2. Kulik A. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a primer. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(6):635–43. doi: 10.1097/HCO.0000000000000331.
3. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1013–22 doi: 10.1213/ane.0b013e3181aed2bb.
4. Dittich R, Ringelstein EB. Occurrence and clinical impact of microembolic signals during or after cardiosurgical procedures. *Stroke.* 2008;39(2):503–11. PMID: 18855720.
5. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong A, Mok VCT, Lam LCW, et al. Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):807.e17–807.e29. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.491241.
6. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016;50(5):1039–52. doi: 10.12740/PP/45368.
7. Yokomizo JE, Simon SS, Bottino CM. Cognitive screening for dementia in primary care: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(11):1783–804. doi: 10.1017/S104161021400108.
8. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner.* 2017;261(1804):17–20. PMID: 29120563.
9. Ingula NI. Ocinka nevrologichnogo deficytu u hvoryh z hronichnoiu ishemiyeiu mozku na tli stendokardiyi naprugu. *Shidno-europejskii nevrologichnyy zhurnal.* 2016;1:27–30. [In Ukrainian].
10. Sharma VK, Wong KS, Alexandrov AV. Transcranial Doppler. *Front Neurol Neurosci.* 2016;40:124–40. doi: 10.1159/000448309.
11. Mamchych TI. Statystychny analiz danyx z paketom STATISTICA; Nacionalny un-t "Kyevo-Mogylyanska akademiya". Drogobych: Vydavnycha firma "Vidrodzhennya"; 2006. 208 s. [In Ukrainian].
12. Zharinova VYu. Poshyrenist osnovnyx faktoriv kardiovaskulyarnogo ryzkyu v osib litnogo viku z ishemichnoyu xvoroboyu sercya, yaki pomerly vid kardiovaskulyarnykh zahvoriuvan, ta prognostychna znachushhist zaznachenykh pokaznykiv. *Simejna medicina.* 2018;6:30–3. [In Ukrainian].
13. Khartanovych MV. Optyimizaciya anesteziologichnogo zabezpechennia paciyentiv z gostrym koronarnim syndromom pid chas operacii aortokoronarnogo shuntuvannya. PhD [thesis]. Kharkiv; 2018. 20 s. [In Ukrainian].

Надійшла 08.04.19