

## Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования

Д. В. Федерякин<sup>1,3</sup>, А. В. Гончарук<sup>2,3</sup>, А. В. Анохин<sup>3</sup>, Д. О. Джи'арах Мунзер<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

<sup>2</sup> ФНКЦ реабилитологии и реаниматологии,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>3</sup> Областная клиническая больница Тверской области,

Россия, г. Тверь, Санкт Петербургское ш., д. 105

\*Иордания

## Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery

D. V. Federyakin<sup>1,3</sup>, A. V. Goncharuk<sup>2,3</sup>, A. V. Anokhin<sup>3</sup>, D. O. Dj'Arah Munzer<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University,

4 Sovetskaya Str., 170100 Tver, Russia

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital of Tver Region,

105 St. Petersburg Highway, 170036 Tver, Russia

\* Jordan

**Цель исследования.** Изучить показатели когнитивного потенциала и провоспалительного звена системного ответа организма при проведении операций прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях различных видов искусственного кровообращения (классическое искусственное кровообращение и минимизированный экстракорпоральный контур).

**Материалы и методы.** Обследовали 205 пациентов в возрасте 41–76 лет ( $56,16 \pm 2,91$  лет). Всех пациентов оценивали по Монреальской шкале когнитивных функций и проводили перфузионную томографию головного мозга с контрастом. Исследовали концентрацию фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6 и 8, нейроспецифической енолазы в периоперационном периоде. Всех больных оперировали в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана. Всех пациентов случайным образом разделили на три группы: пациенты, оперированные на работающем сердце; больные, оперированные с использованием классического контура искусственного кровообращения; пациенты, оперированные с использованием минимизированного экстракорпорального контура. Операции на работающем сердце выполняли с использованием аппарата стабилизатора миокарда. Искусственное кровообращение с использованием мембранных оксигенаторов проводили в непульсирующем режиме с перфузионным индексом  $2,4 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$  в условиях умеренной гипотермии ( $34\text{--}35^\circ\text{C}$ ). Защиту миокарда в период пережатия аорты осуществляли методом фармако-холодовой кардиopleгии.

**Результаты.** Через 7 суток после операции наименьшее количество баллов по Монреальской шкале когнитивных функций выявили в группе пациентов, оперированных с использованием классического контура искусственного кровообращения. В данной группе снижение показателя составило почти 23% ( $p=0,0202$ ) по сравнению с исходным значением. В этой же группе прирост значения нейроспецифической енолазы составил 43,19% ( $p=0,0047$ ). Через сутки после операции наибольшие значения ( $p<0,05$ ) фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и интерлейкина-8 выявили в группе с классическим контуром искусственного кровообращения. Показатели кортизола через 24 часа после операции также выросли во всех группах, но наименьший прирост зарегистрировали в группе пациентов, оперированных на работающем сердце.

**Заключение.** Проведение операции на работающем сердце или использование минимизированного экстракорпорального контура с биосовместимым покрытием, центрифужным насосом и отсутствием контакта крови с воздухом минимально влияет на когнитивный потенциал пациентов, снижает проявления системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** монреальская шкала когнитивных функций; минимизированный экстракорпоральный контур; провоспалительные цитокины; искусственное кровообращение

Адресс для корреспонденции:

Андрей Гончарук  
E-mail: andrei.goncharuk@gmail.com

Correspondence to:

Andrei V. Goncharuk  
E-mail: andrei.goncharuk@gmail.com

**Purpose of the study:** to evaluate the parameters of cognitive potential and systemic proinflammatory response during direct myocardial revascularization surgery on a beating heart and under conditions of various types of extracorporeal circulation (classical cardiopulmonary bypass and minimized extracorporeal circuit).

**Materials and methods.** A total of 205 patients aged 41–76 years ( $56.16 \pm 2.91$  years) were examined. All patients were screened by the Montreal Cognitive Assessment and underwent contrast-enhanced CT perfusion imaging of the brain. The concentrations of tumor necrosis factor, interleukins-6 and 8, and neuron specific enolase were measured in the perioperative period. Surgery in all patients was performed under general balanced anesthesia based on sevoflurane. All patients were randomly divided into three groups: the patients after off-pump surgery; the patients after surgery with classical cardiopulmonary bypass; the patients after surgery with a minimized extracorporeal circuit. Off-pump surgery was performed using a tissue stabilizer. Cardiopulmonary bypass using membrane oxygenators was performed in a nonpulsatile regimen with a perfusion index of  $2.4 \text{ l}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$  under moderate hypothermia ( $34\text{--}35^\circ\text{C}$ ). Protection of the myocardium during the period of aortic cross-clamping was carried out by pharmacological cold cardioplegia.

**Results.** Seven days after surgery, the lowest Montreal Cognitive Assessment scoring was found in a group of patients operated using the classical cardiopulmonary bypass. In this group, the decline was almost 23% ( $P=0.0202$ ) compared with the baseline. In the same group, the increase in the level of neuron specific enolase reached 43.19% ( $P=0.0047$ ). One day after surgery, the highest values ( $P<0.05$ ) of tumor necrosis factor, interleukin-6 and interleukin-8 were found in the group of patients who underwent surgery with the classical cardiopulmonary bypass. Cortisol levels 24 hours after surgery also increased in all groups, but the smallest increase was recorded in the group of patients undergoing the off-pump surgery.

**Conclusion.** Off-pump surgery or the use of the minimized extracorporeal circuit with biocompatible coating, centrifugal pump in the absence of blood contact with air minimally affects the cognitive potential of patients, reduces manifestations of the systemic inflammatory response, which, in turn, reduces a number of postoperative complications and improves the results of treatment.

**Keywords:** Montreal Cognitive Assessment; minimized extracorporeal circuit; proinflammatory cytokines; cardiopulmonary bypass

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-4-11

## Введение

Самым эффективным способом лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), как известно, является хирургическая реваскуляризация миокарда [1]. Современный уровень коронарной хирургии позволяет выполнять прямую реваскуляризацию миокарда достаточно безопасно с госпитальной летальностью, не превышающей 1–3% [1, 2]. Подавляющее количество операций на артериях сердца в мировой практике выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) на остановленном сердце [3, 4]. Несмотря на совершенство современного технического обеспечения, экстракорпоральное кровообращение значительно отличается от физиологического [1, 5, 6].

Влияние длительного использования искусственного кровообращения на мозговую перфузию ткани головного мозга не полностью изучено [7–9]. Основными осложнениями в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за недостаточной защиты мозга остаются нарушения краткосрочной и долговременной памяти, концентрации, мышления [10–12]. По данным ряда авторов, когнитивные нарушения встречаются у 30–80% больных, перенесших операцию на сердце с использованием экстракорпорального кровообращения [13–16].

Послеоперационные неврологические расстройства могут проявляться как очаговыми неврологическими расстройствами, так и негативными изменениями в познавательных процессах [7, 9, 10]

## Introduction

Surgical myocardial revascularization is known to be the most effective way of treatment of patients with ischemic heart disease (IHD) [1]. The current level of coronary surgery allows direct myocardial revascularization to be safe enough with hospital mortality not exceeding 1–3% [1, 2]. The overwhelming number of surgeries on the cardiac arteries in the international practice is performed using the cardiopulmonary bypass (CPB) with a temporary cardiac arrest [3, 4]. Despite the perfection of the modern technical support, extracorporeal circulation is significantly different from the physiological one [1, 5, 6].

The effect of prolonged use of extracorporeal circulation on cerebral perfusion has not been fully studied [7–9]. The main complications in patients with cardiovascular diseases due to inadequate protection of the brain within the early post-operative period include impaired short-term and long-term memory, concentration, and thinking [10–12]. Cognitive impairment occurs in 30–80% of patients who have undergone heart surgery using extracorporeal circulation [13–16].

Post-operative neurological disorders can be manifested as focal neurological deficits and negative changes in cognitive processes [7, 9, 10]. Acute cerebrovascular accident or transient ischemic attack after coronary bypass surgery occurs in 3–5% of patients [9–11, 13]. The incidence of neurological complications is higher than with other surgical interventions. In such cases, cognitive disorders are observed in 48–79% of patients [9–11, 16]. Having compared the

Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака после коронарного шунтирования встречается у 3–5% пациентов [9–11, 13]. Частота неврологических осложнений выше, чем при других хирургических вмешательствах. Когнитивные расстройства наблюдаются в таких случаях у 48–79% пациентов [9–11, 16]. Отдельные авторы после сравнения результатов нейропсихологического тестирования и церебральной перфузии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), предположили, что ведущим звеном патогенеза когнитивной дисфункции после операций с использованием искусственного кровообращения может быть нарушение перфузии головного мозга [8, 9, 11, 15, 16].

Возникающий во время проведения искусственного кровообращения системный воспалительный ответ (СВО) способствует развитию множества побочных реакций в послеоперационном периоде [17–19]. Существует ряд специфических факторов, оказывающих системное влияние, и характерных для кардиохирургических вмешательств: контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, хирургическая травма, ишемически-реперфузионные повреждения, вызывающие развитие системного воспалительного ответа (активация системы комплемента, выброс цитокинов, активация лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии, эндотелинов, избыточное образование кислородных радикалов и оксида азота), гипотермия, гемодилюция, вследствие использования растворов для кардиopleгии и первичного заполнения контура ИК, а также нарушения в сосудистом тоне [20–23].

## Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование являлись: плановое оперативное вмешательство, возраст более 18 лет, информированное согласие на исследование, отсутствие интраоперационных хирургических осложнений.

Обследовали 205 пациентов (141 мужчина и 64 женщины) в возрасте 41–76 лет ( $56,16 \pm 2,91$  лет). Клиническая тяжесть исходного состояния больных соответствовала II–IV функциональному классу ИБС по классификации NYHA. 121 пациент (59,02%) ранее перенесли инфаркт миокарда.

Всех пациентов оценили по Монреальской шкале когнитивных функций (МОСА тест) за трое суток до операции и на седьмые сутки послеоперационного периода. Оценивали различные когнитивные сферы: внимание и его концентрацию, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время проведения МОСА теста составляло примерно 10 минут. Всем пациентам провели перфузионную томографию головного мозга с контрастом за трое суток до операции и на седьмые сутки послеоперационного периода для исключения органического поражения головного мозга.

Забор крови для исследования провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интер-

results of neuropsychological testing and cerebral perfusion in patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG), some authors, suggested that disturbance of brain perfusion may represent a key factor in the pathogenesis of cognitive dysfunction after surgery using extracorporeal circulation [8, 9, 11, 15, 16].

Systemic inflammatory response (SIR), which develops during the extracorporeal circulation, contributes to the development of many adverse reactions in the post-operative period [17–19]. There are a number of specific factors having systemic influence, which are characteristic of cardiac surgery: blood contact with the foreign surface of the contours of the extracorporeal circulation apparatus, surgical trauma, and reperfusion injury. They cause the development of a systemic inflammatory response (activation of the complement system, cytokine release, WBC activation, expression of adhesion molecules, endothelins, excessive formation of oxygen radicals and nitric oxide), hypothermia, hemodilution due to the use of solutions for cardioplegia and primary filling of the CPB circuit, as well as disorders in vascular tone [20–23].

## Materials and Methods

The inclusion criteria were the following: elective surgery, age over 18 years, the informed consent, absence of intraoperative surgical complications.

A total of 205 patients (141 men and 64 women) aged 41–76 years ( $56.16 \pm 2.91$  years) were examined. The clinical severity of the initial condition of patients corresponded to the II–IV functional class of IHD according to the NYHA classification. 121 patients (59.02%) had a history of myocardial infarction.

All patients were assessed according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) three days before surgery and on the seventh day of the post-operative period. Different cognitive spheres were evaluated: attention and its concentration, executive functions, memory, speech, visual and constructive skills, abstract thinking, counting and orientation. The duration of the MoCA test was approximately 10 minutes. All patients underwent enhanced CT perfusion imaging of the brain three days before surgery and on the seventh day of the post-operative period to exclude organic brain damage.

Blood sampling for proinflammatory cytokines assays (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ; interleukin-6, IL-6; interleukin-8, IL-8; cortisol) were performed from the superior vena cava before surgery and a day after surgery. For neuron specific enolase (NSE) assay, venous blood sampling was performed from the superior vena cava three days before surgery and one week after surgery. The concentration of biomarkers was determined by ELISA using a BioHimMak reagent kit on a BioChem biochemical analyzer.

Surgery in all patients was performed under general balanced anesthesia based on sevoflurane. Patients underwent bypass grafting surgery of 1–4 ( $2.63 \pm 0.74$ ) coronary arteries.

All the patients were randomly divided into three groups: BH – patients operated on a beating heart (67 people), CCPB – patients operated with classical CPB (79 people), MECC – patients operated using minimized extracorporeal circuit (59 people).

лейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и кортизола проводили из верхней полой вены до операции и через сутки после проведенного оперативного вмешательства. Для исследования нейроспецифической енолазы (NSE) забор венозной крови выполняли из верхней полой вены за трое суток до операции и через неделю после оперативного вмешательства. Концентрацию биомаркеров определяли методом ИФА с помощью набора реактивов BioHimМак на биохимическом анализаторе BioChem.

Все больные оперированы в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлорана. Пациентам выполняли шунтирование 1–4 (2,63±0,74) коронарных артерий.

Все пациенты случайным образом были разделены на три группы: РС – пациенты, оперированные на работающем сердце (67 человек), КИК – больные, оперированные в условиях классического ИК (79 человек), МЭКИК – пациенты, оперированные с использованием минимизированного экстракорпорального контура (59 человек).

Длительность ИК составила 36–160 мин (94,22±27,54 мин), пережатие аорты 19–110 мин (57,15±9,67 мин). Искусственное кровообращение с использованием мембранных оксигенаторов проводили в непальсирующем режиме с перфузионным индексом 2,4 л/(мин·м<sup>2</sup>) в условиях умеренной гипотермии (34–35 °С). Защиту миокарда в период пережатия аорты осуществляли методом фармако-холодовой кардиоopleгии.

Все данные, полученные в ходе исследования, статистически обработали с помощью программы StatPlus Pro. Вычисляли среднее арифметическое значение и ошибку среднего. Достоверность различий средних величин определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия средних значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Оценивая динамику МОСА теста, выявили отсутствие достоверных изменений показателя до операции и через 7 суток после операции в группах пациентов РС и МЭКИК (табл. 1), тогда как, ста-

The CPB duration was 36–160 min (94.22±27.54 min), the aorta was clamped for 19–110 min (57.15±9.67 min). Cardiopulmonary bypass using membrane oxygenators was performed in a nonpulsatile regimen with a perfusion index of 2.4 l/(min·m<sup>2</sup>) under moderate hypothermia (34–35°C). Protection of the myocardium during the period of aortic cross-clamping was carried out by pharmacological cold cardioplegia.

All data obtained during the study were statistically processed using StatPlus Pro software. The arithmetic mean and the error off the mean were calculated. The significance of differences between groups was determined by nonparametric Mann–Whitney test. Differences between groups were considered significant at a probability level of more than 95% ( $P < 0.05$ ).

## Results and Discussion

Evaluation of dynamics by MoCA test revealed no significant changes before surgery and 7 days after surgery in the BH and MECC groups of patients (table 1). CCPB group of patients, however, experienced a significantly decreased MoCA test values by 23% compared to the baseline values ( $P = 0.0202$ ).

The increase of NSE level after 7 days after surgery (table 1) did not exceed 7% and was statistically insignificant in the BH and MECC groups of patients. In the CCPB group of patients, a significant ( $P = 0.0047$ ) increase in the level of neuron specific enolase reached 43.19%.

A day after the surgery, all groups showed an increase in the concentration of cytokines (table 2). The highest levels of TNF $\alpha$  after surgery were found in the MECC group, where its level was 39.17±4.59 pg/ml. The level of IL-6 in this group of patients increased 70-fold a day after the surgery, while the increase in this parameter in other groups did not exceed 330%. The maximum level of IL-8 a day after surgery was 301.18±34.48 pg/ml in the MECC group of patients. Cortisol levels 24 hours after surgery were also in-

**Таблица 1. Показатели МОСА теста и NSE в группах пациентов на этапах исследования.**

**Table 1. MoCA test scoring and levels of NSE in the groups on the stages of study.**

Parameters	Groups	Values of parameters on study stages		Statistical value
		Before surgery	7 days after surgery	
MoCA test scoring	BH	26.4±1.82	26.1±1.39	Z=0.4178 P=0.6761
	CCPB	27.4±0.69	21.1±1.86	Z=2.3219 P=0.0202
	MECC	26.8±1.73	25.9±1.76	Z=0.1822 P=0.8554
NSE, ng/ml	BH	5.81±0.26	5.87±0.37	Z=-1.4876 P=0.1369
	CCPB	5.88±0.21	8.42±0.89	Z=-2.8268 P=0.0047
	MECC	5.92±0.31	6.32±0.51	Z=-1.6672 P=0.0954

**Note.** For Table 1, 2: Z – standardized value, Mann–Whitney test, rates before vs. 24 hours after surgery; P – significance level, Mann–Whitney test.

**Примечание.** Для табл. 1, 2: Parameters – параметры; Groups – группы; Values of ... on study stages – значения ... на этапах исследования; Before surgery – до операции; after surgery – после операции; Statistical value – статистические значения; BH – РС; CCPB – КИК; MECC – МЭКИК; z – значение статистики Манна–Уитни при сравнении показателя до и через 24 часа после операции; p – уровень значимости статистики Манна–Уитни; 7 days – 7-е сутки; scoring – баллы.



**Таблица 2. Показатели цитокинов в группах на этапах исследования.****Table 2. The cytokines levels in the groups on the stages of study.**

Parameters	Groups	Values of parameters on study stages		Statistical value
		Before surgery	7 days after surgery	
TNF $\alpha$ , pg/ml	BH	7.01 $\pm$ 0.79	10.85 $\pm$ 1.23	Z=-2.2316 P=0.0256
	CCPB	7.21 $\pm$ 0.89	39.17 $\pm$ 4.59	Z=-4.7124 P<0.0001
	MECC	6.65 $\pm$ 0.91	19.95 $\pm$ 2.17	Z=-4.490315 P<0.0001
IL-6, pg/ml	BH	1.89 $\pm$ 0.19	24.83 $\pm$ 2.62	Z=-5.995 P<0.0001
	CCPB	1.51 $\pm$ 0.23	118.43 $\pm$ 19.33	Z=-5.8108 P<0.0001
	MECC	1.8 $\pm$ 0.19	44 $\pm$ 5.03	Z=-5.41 P=0.0001
IL-8, pg/ml	BH	41.19 $\pm$ 3.42	86.88 $\pm$ 7.5	Z=-4.7976 P<0.0001
	CCPB	46.68 $\pm$ 5.34	301.18 $\pm$ 34.48	Z=-5.0859 P<0.0001
	MECC	47.14 $\pm$ 4.59	160.37 $\pm$ 12.18	Z=-4.6797 P=0.0001
Cortisol, nmol/l	BH	352.71 $\pm$ 29.78	690.69 $\pm$ 58.31	Z=-3.9578 P<0.0001
	CCPB	382.22 $\pm$ 35.7	1407.18 $\pm$ 131.43	Z=-5.0639 P<0.0001
	MECC	362.64 $\pm$ 32.41	838.67 $\pm$ 70.91	Z=-4.5715 P=0.0001

**Примечание.** 24 hours – 24 часа; TNF – ФНО; IL – ИЛ.

статистически значимое снижение этого показателя в группе пациентов КИК составило почти 23% по сравнению с исходным значением ( $p=0,0202$ ).

Прирост значения NSE через 7 суток после операции (табл. 1) в группах пациентов РС и МЭКИК не превышал 7% и был статистически незначим. В группе пациентов с классическим ИК достоверный ( $p=0,0047$ ) прирост значения нейроспецифической енолазы составил 43,19%.

Через сутки после операции во всех группах отмечали рост концентрации цитокинов (табл. 2). Наибольшие значения ФНО $\alpha$  после операции были выявлены в группе КИК, где значение этого показателя составило 39,17 $\pm$ 4,59 пг/мл. Концентрация ИЛ-6 в данной группе пациентов через сутки после операции увеличилась более чем в 70 раз, тогда как прирост этого показателя в остальных группах составил не более 330%. Максимальная концентрация ИЛ-8 через сутки после операции составила 301,18 $\pm$ 34,48 пг/мл в группе пациентов КИК. Содержание кортизола через 24 часа после операции также возросло во всех группах; наименьший прирост в 1,9 раза зарегистрировали в группе больных, оперированных на работающем сердце.

Повышенные концентрации цитокинов являлись причиной более высоких дозировок адреномиметиков, продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде в группе пациентов КИК (табл. 3). Соответственно время госпитализации данной группы пациентов в отделении реанимации превышало аналогичный показатель в других группах почти в два раза. Также в группе КИК частота возникновения тахика-

creased in all groups; the smallest increase (1.9 times) was recorded in the group of patients operated on a beating heart.

Elevated levels of cytokines caused higher dosages of adrenergic agonists, prolonged mechanical ventilation (MV) in the post-operative period in the CCPB patient group (table 3). The duration of the hospital stay in CCPB group of patients in the intensive care unit exceeded almost twice the same parameter in other groups. Also in the MECC group, the incidence of tachyarrhythmias (paroxysmal atrial fibrillation) within the post-operative period significantly exceeded the same criterion in the reference groups 0.84–2.42-fold ( $P=0.0054$ ).

In order to develop an optimal strategy for extracorporeal circulation, before the main stage of the surgery, we chose two parameters: estimated volumetric perfusion rate (VPR) and cardiac index (CI). The mean values of these parameters in the statistical population were 5 l/min and 2.5 l/(min $\cdot$ m<sup>2</sup>), respectively.

In our clinic, in patients with an estimated volumetric perfusion rate of more than 5 l/min and the technical ability to perform off-pump bypass surgery, we try to perform beating heart surgery (fig. a). If there is no such technical possibility, we carry out minimally invasive cardiopulmonary bypass.

Using the MECC systems, the surgery was performed in patients with low cardiac output of less than 2.5 l/(min $\cdot$ m<sup>2</sup>) and VPR of less than 5 l/min (fig. b). In patients with satisfactory cardiac output of more than 2.5 l/(min $\cdot$ m<sup>2</sup>) and VPR of less than 5 l/min, the surgery using standard CPB was performed (fig. b).

**Таблица 3. Результаты лечения.**  
**Table 3. The results of treatment in the groups.**

Parameters	ВН	ССРВ	МЕСС
The intensive care unit stay, hours	25.54±1.61 $Z_{1-2}=5.0482$ $P_{1-2}<0.0001$ $Z_{1-3}=-1.6976$ $P_{1-3}=0.0896$	47.53±3.4 $Z_{2-3}=-4.5408$ $P_{2-3}<0.0001$	22.42±1.73
The average dosage of noradrenaline in ICU, ng/(kg•min)	181.88±25.14 $Z_{1-2}=3.4545$ $P_{1-2}=0.0006$ $Z_{1-3}=1.3019$ $P_{1-3}=0.193$	381.35±44.54 $Z_{2-3}=-2.4836$ $P_{2-3}=0.013$	228.68±26.84
Duration of post-operative MV, hours	4.99±0.72 $Z_{1-2}=4.0349$ $P_{1-2}<0.0001$ $Z_{1-3}=0.7933$ $P_{1-3}=0.4276$	8.47±0.69 $Z_{2-3}=-3.2628$ $P_{2-3}=0.0011$	5.57±0.82
Arrhythmias, presence	0.07±0.05 $Z_{1-2}=2.7821$ $P_{1-2}=0.0054$ $Z_{1-3}=0.478$ $P_{1-3}=0.6326$	0.24±0.11 $Z_{2-3}=-2.0819$ $P_{2-3}=0.0374$	0.1±0.08

**Note.** Standardized value of Mann Whitney test when comparing rates:  $Z_{1-2}$  – between ВН and ССРВ groups;  $Z_{1-3}$  – between ВН and МЕСС groups;  $Z_{2-3}$  – between ССРВ and МЕСС groups. Significance level of Mann–Whitney test in comparing rates:  $P_{1-2}$  – between ВН and ССРВ groups;  $P_{1-3}$  – between ВН and МЕСС groups;  $P_{2-3}$  – between ССРВ and МЕСС groups

**Примечание.** The intensive care unit stay, hours – длительность госпитализации в отделении реанимации, часы; the average dosage of noradrenaline in ICU – средняя дозировка норадреналина в ОАиР; duration of post operative MV – длительность послеоперационной ИВЛ; arrhythmias, presence – аритмии, наличие. ВН – РС; ССРВ – КИК; МЕСС – МЭКИК. Значение статистики Манна–Уитни при сравнении показателя:  $z_{1-2}$  – между группами РС и КИК;  $z_{1-3}$  – между группами РС и МЭКИК;  $z_{2-3}$  – между группами КИК и МЭКИК. Уровень значимости статистики Манна–Уитни при сравнении показателя:  $p_{1-2}$  – между группами РС и КИК;  $p_{1-3}$  – между группами РС и МЭКИК;  $p_{2-3}$  – между группами КИК и МЭКИК.

ритмий (пароксизмы фибрилляции предсердий) в послеоперационном периоде достоверно ( $p=0,0054$ ) превышала в 0,84–2,42 раза аналогичный критерий в группах сравнения.

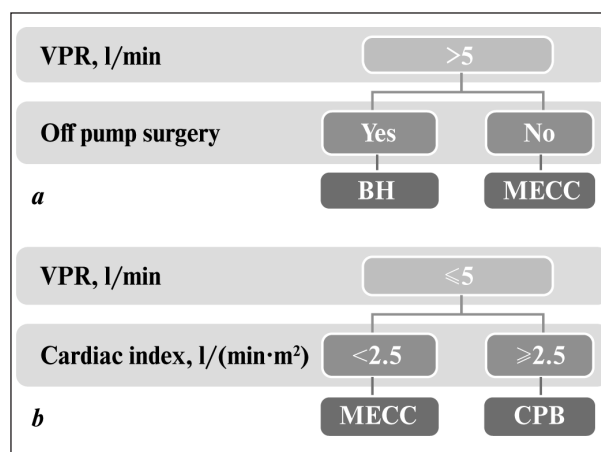
С целью выработки оптимальной стратегии проведения искусственного кровообращения еще до основного этапа операции нами были выбраны два параметра: расчетная объемная скорость перфузии (ОСП) и сердечный индекс (СИ). Средние значения данных показателей в генеральной совокупности составили 5 л/мин и 2,5 л/(мин•м<sup>2</sup>) соответственно.

В нашей клинике у пациентов с расчетной объемной скоростью перфузии более 5 л/мин и технической возможностью проведения шунтирования без использования ИК операции стараемся проводить на работающем сердце (рис. а). Если такой технической возможности нет, проводим искусственное кровообращение с использованием миниинвазивного контура.

У пациентов с низким сердечным выбросом менее 2,5 л/(мин•м<sup>2</sup>) и ОСП менее 5 л/мин (рис. б) проводим операции с использованием МЕСС-систем. Пациенты с удовлетворительным сердечным выбросом более 2,5 л/(мин•м<sup>2</sup>) и ОСП менее 5 л/мин оперируются с проведением стандартного ИК.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кардиохирургия с применением искусственного кровообращения активирует воспалительные



**Схема выбора методики обеспечения операции у пациентов при различной объемной скорости перфузии.**

**The choice pattern for surgery management in patients with different VPR.**

**Note.** a – VPR more than 5 l/min; b – VPR less than 5 l/min.

**Примечание.** a – ОСП более 5 л/мин; b – ОСП менее 5 л/мин. VPR – объемная скорость перфузии; Off pump surgery – возможно выполнить операцию на работающем сердце; Yes – да; no – нет; ВН – РС; МЕСС – МЭКИК; СРВ – ИК; Cardiac index – сердечный индекс.

### Conclusion

The results of the clinical study demonstrate that cardiac surgery using extracorporeal circulation activates inflammatory cascades and serves as

каскады и является триггером системной воспалительной реакции. Несмотря на рост показателей цитокинов через сутки во всех группах пациентов, наибольшие значения были зарегистрированы в группе с классическим искусственным кровообращением. Активация медиаторов воспаления ведет к удлинению времени госпитализации, более длительной послеоперационной ИВЛ, большей потребности в адrenomиметиках, возникновению пароксизмов фибрилляции предсердий. Оценивая динамику Монреальской шкалы когнитивных функций, выявили, что проведение операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце является наиболее благоприятным для сохранения когнитивных функций пациентов.

Полученные данные позволили выработать оптимальную стратегию проведения операции АКШ. Оценка объемной скорости перфузии и сердечного индекса еще до основного этапа операции позволяет выбрать наиболее безопасный алгоритм проведения оперативного вмешательства.

В целом, проведение операции на работающем сердце или использование минимизированного экстракорпорального контура минимально влияет на когнитивный потенциал пациентов, снижает проявления системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и улучшить результаты лечения.

#### Литература

1. *Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V.* Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (6): 1981–1992. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.063. PMID: 19463650
2. *Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C.* Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (1): 30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165. PMID: 21060326
3. *Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F., Gulletta E., Renzulli A.* Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (4): 897–904. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.010. PMID: 20018523
4. *Maisel W.H., Rawen J.D., Stevenson W.G.* Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (12): 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385
5. *Шевченко Ю.Л., Горюховатский Ю.И., Азизова О.А.* Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН; 2009: 276. ISBN 9-7859-45150-706
6. *Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C.* The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 215–252. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00030. PMID: 12131125
7. *Бокерия Л.А., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Воеводина В.М., Шумков К.В., Лукашкин М.А., Голухова Е.З.* Микроэмболия как главная причина церебральных осложнений при операциях с искусственным кровообращением. *Практич. ангиология.* 2009; 3 (1).
8. *Ahlgren E., Lundqvist A., Nordlund A., Aren C., Rutberg H.* Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23 (3): 334–340. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00807-2. PMID: 12614803
9. *Herrmann M., Ebert A.D., Galazky I., Wunderlich M.T., Kunz W.S., Huth C.* Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000; 31 (3): 645–650. DOI: 10.1161/01.STR.31.3.645. PMID: 10700498
10. *Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., Davydov D.M., Begachev A.V.* Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 50 (2): 266–274. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.001. PMID: 16198423

a trigger for a systemic inflammatory response In a post-operative period, this may lead to the development of a systemic inflammatory response. Next day after the surgery, patients in all groups experienced the increase in levels of cytokines, however, the highest levels were recorded in the group with classical cardiopulmonary bypass. Increase in inflammatory mediators might result in prolongation of hospitalization, longer post-operative MV, greater need in adrenergic agonists, and the occurrence of paroxysms of atrial fibrillation. Assessing the dynamics of the Montreal Cognitive Assessment scoring, it was found that the off-pump coronary artery bypass grafting was the most favorable for the preservation of cognitive functions of patients.

The data obtained allowed us to develop an optimal strategy for CABG surgery. Evaluation of the volume rate of perfusion and cardiac index before the main stage of the operation allows selection of the safest algorithm for surgery.

Thereby, the off-pump surgery or minimized extracorporeal circuit minimally affects the cognitive potential of patients, reduces manifestations of the systemic inflammatory response associated with a number of postoperative complications, and improves the results of treatment.

#### References

1. *Petäjä L., Salmenperä M., Pulkki K., Pettilä V.* Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (6): 1981–1992. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.063. PMID: 19463650
2. *Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C.* Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (1): 30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165. PMID: 21060326
3. *Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F., Gulletta E., Renzulli A.* Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (4): 897–904. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.010. PMID: 20018523
4. *Maisel W.H., Rawen J.D., Stevenson W.G.* Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (12): 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385
5. *Shevchenko Yu.L., Gorokhovatsky Yu.I., Azizova O.A.* Systemic inflammatory response in extreme surgical aggression. Moscow: RAEN; 2009: 276. ISBN 9-7859-45150-706. [In Russ.]
6. *Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C.* The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 215–252. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00030. PMID: 12131125
7. *Bokeria L.A., Polunina A.G., Lefterova N.P., Voevodina V.M., Shumkov K.V., Lukashkin M.A., Golukhova E.Z.* Microembolism as the main cause of cerebral complications in operations with cardiopulmonary bypass. *Prakticheskaya Angiologiya.* 2009; 3 (1). [In Russ.]
8. *Ahlgren E., Lundqvist A., Nordlund A., Aren C., Rutberg H.* Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23 (3): 334–340. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00807-2. PMID: 12614803
9. *Herrmann M., Ebert A.D., Galazky I., Wunderlich M.T., Kunz W.S., Huth C.* Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000; 31 (3): 645–650. DOI: 10.1161/01.STR.31.3.645. PMID: 10700498
10. *Bokeria L.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., Davydov D.M., Begachev A.V.* Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 50 (2): 266–274. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.001. PMID: 16198423
11. *Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., Yamauchi H., Lau W.T., Popper J., Stein A., Johnson D., Lee D., Petrovitch H., Dang C.R.* Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial.

11. Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., Yamauchi H., Lau W.T., Popper J., Stein A., Johnson D., Lee D., Petrovitch H., Dang C.R. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (1): 18–26. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00342-4. PMID: 12842506
12. Bruggemans E.F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth. Heart J.* 2013; 21 (2): 70–73. DOI: 10.1007%2Fs12471-012-0347-x. PMID: 23184600
13. Chernov V.I., Efimova N.Y., Efimova I.Y., Akhmedov S.D., Lishmanov Y.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (1): 74–81. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.10.001. PMID: 16337804
14. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 315–330. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.011. PMID: 16850780
15. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silcstein J.H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190
16. Feam S.J., Pole R., Wesnes K., Faragher E.B., Hooper T.L., McCollum C.N. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (6): 1150–1160. DOI: 10.1067/mtc.2001.114099. PMID: 11385383
17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтоков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 117 (4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10. PMID: 28617371
18. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52 (6): 493–500. PMID: 22143012
19. Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Coronary surgery without cardiomyotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.029. PMID: 15223402
20. Beghi C., Nicolini F., Agostinelli A., Borrello B., Budillon A.M., Bacciotini F., Friggeri M., Costa A., Belli L., Battistelli L., Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (4): 1396–1400. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.10.015. PMID: 16564279
21. Матвеев Ю.Г., Наджар М.Х., Редкобородая А.А., Шумаков Д.В., Шевченко О.П. Влияние биосовместимости перфузионного контура на биохимические критерии оценки системного воспалительного ответа. *Вестн. трансплантол. искусств. органов.* 2006; 2: 44–47.
22. van Boven W.J., Gerritsen W.B., Waanders F.G., Haas F.J., Aarts L.P. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion.* 2004; 19 (4): 239–246. DOI: 10.1191/0267659104pf746oa. PMID: 15376768
23. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O., Chauffert M., Gerhardt M.F., Deleuze P., Bical O.M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22 (4): 527–533. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00372-X. PMID: 12297167
- Ann. Thorac. Surg. 2003; 76 (1): 18–26. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00342-4. PMID: 12842506
12. Bruggemans E.F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth. Heart J.* 2013; 21 (2): 70–73. DOI: 10.1007%2Fs12471-012-0347-x. PMID: 23184600
13. Chernov V.I., Efimova N.Y., Efimova I.Y., Akhmedov S.D., Lishmanov Y.B. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (1): 74–81. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.10.001. PMID: 16337804
14. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 315–330. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.011. PMID: 16850780
15. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silcstein J.H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190
16. Feam S.J., Pole R., Wesnes K., Faragher E.B., Hooper T.L., McCollum C.N. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (6): 1150–1160. DOI: 10.1067/mtc.2001.114099. PMID: 11385383
17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтоков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017; 117 (4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10. PMID: 28617371
18. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic. J. Cardiol.* 2011; 52 (6): 493–500. PMID: 22143012
19. Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Coronary surgery without cardiomyotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.029. PMID: 15223402
20. Beghi C., Nicolini F., Agostinelli A., Borrello B., Budillon A.M., Bacciotini F., Friggeri M., Costa A., Belli L., Battistelli L., Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (4): 1396–1400. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.10.015. PMID: 16564279
21. Матвеев Ю.Г., Наджар М.Х., Редкобородая А.А., Шумаков Д.В., Шевченко О.П. Влияние биосовместимости перфузионного контура на биохимические критерии оценки системного воспалительного ответа. *Вестн. трансплантол. искусств. органов.* 2006; 2: 44–47. [In Russ.]
22. van Boven W.J., Gerritsen W.B., Waanders F.G., Haas F.J., Aarts L.P. Mini extracorporeal circuit for coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and alveolar function. *Perfusion.* 2004; 19 (4): 239–246. DOI: 10.1191/0267659104pf746oa. PMID: 15376768
23. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O., Chauffert M., Gerhardt M.F., Deleuze P., Bical O.M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22 (4): 527–533. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00372-X. PMID: 12297167

Received 16.07.18

Поступила 16.07.18