

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197>
УДК 616.131-005.755-008.331.1-036.12-089.168.1-06:616.831

Предикторы развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших легочную тромбэндартерэктомию

А.С. Клинова¹, О.В. Каменская¹, И.Ю. Логинова¹, С.С. Поротникова¹,
И.И. Волкова¹, Д.В. Хабаров^{1,2}, В.В. Ломиворотов¹, В.Н. Ломиворотов¹,
А.М. Чернявский¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речуновская, 15

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Цель: изучить клиничко-функциональные особенности, а также интра- и послеоперационные показатели больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде и выявить патофизиологические факторы, ассоциированные с данным нарушением.

Материал и методы. В исследование включены больные ХТЭЛГ, поступившие на оперативное лечение в виде легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ). 1-ю группу (38 человек) составили пациенты с развитием отрицательной динамики когнитивных функций по данным шкалы MMSE в раннем послеоперационном периоде, 2-ю группу (91 человек) – без отрицательной динамики когнитивных функций. Анализировались дооперационные клиничко-анамнестические данные, интраоперационные показатели, осложнения в ранний послеоперационный период и их взаимосвязь с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса.

Результаты. Средний возраст пациентов общей группы – 54,1 (44,3–68,1) года. 1-я группа характеризовалась более старшим возрастом ($p = 0,03$), большей долей пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) ($p = 0,02$), артериальной гипертензией (АГ) ($p = 0,04$), атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$ ($p = 0,04$) и более высоким индексом коморбидности Чарльсона ($p = 0,002$) в сравнении со 2-й группой. Интраоперационными факторами развития послеоперационных когнитивных нарушений явились более продолжительная остановка кровообращения (ОК) при ЛЭЭ и более выраженное снижение церебральной оксигенации во время ОК. Пациенты 1-й группы в сравнении со 2-й отличались большим количеством осложнений, включая легочно-сердечную недостаточность ($p = 0,02$), острую почечную недостаточность ($p < 0,001$) и фибрилляцию предсердий (ФП) ($p < 0,001$). Развитие отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с исходно сниженной когнитивной функцией – ОШ 2,3 (1,4–9,2 95% ДИ) ($p = 0,01$), а также с тремя и более ОК при ЛЭЭ – ОШ 3,2 (1,1–12,7 95% ДИ) ($p = 0,01$).

Заключение. Независимыми предикторами развития отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ явились исходные нарушения когнитивной функции (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также три и более ОК при ЛЭЭ.

Ключевые слова:	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, когнитивные нарушения
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	данная работа была выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031300225-8.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра.

Клинова Ася Станиславовна, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Для цитирования:

Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Волкова И.И., Хабаров Д.В., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М. Предикторы развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших легочную тромбэндартерэктомию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):188–197. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197>.

Predictors of the development of cognitive impairment in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy

Asya S. Klinkova¹, Oksana V. Kamenskaya¹, Irina Y. Loginova¹,
Svetlana S. Porotnikova¹, Irina I. Volkova¹, Dmitriy V. Habarov^{1, 2},
Vladimir V. Lomivorotov¹, Vladimir N. Lomivorotov¹, Alexander M. Chernyavskiy¹

¹ E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
2, Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the clinical and functional features, as well as intra- and postoperative indicators of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with the development of negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period and to identify pathophysiological factors associated with this disorder.

Material and Methods. The study included patients with CTEPH scheduled for pulmonary endarterectomy (PEA). The 1st group (38 people) consisted of patients with the development of negative dynamics of cognitive functions according to the MMSE scale in the early postoperative period, the 2nd group (91 people) – without negative dynamics of cognitive functions. Preoperative clinical, anamnestic data, intraoperative parameters, early postoperative complications and their relationship with the negative postoperative dynamics of cognitive status were analyzed.

Results. The average age of patients in the general group was 54.1 (44.3–68.1) years. The 1st group was characterized by older age ($p = 0.03$), a prevalence of patients with diabetes mellitus ($p = 0.02$), arterial hypertension ($p = 0.04$), atherosclerosis of the brachiocephalic arteries $\leq 50\%$ ($p = 0.04$) and higher level of Charlsson comorbidity index ($p = 0.002$) in comparison with the 2nd group. Intraoperative factors for the development of postoperative cognitive impairment were a longer circulatory arrest (CA) during PEA and a more pronounced decrease in cerebral oxygenation during CA. The 1st group of patients were characterized by a large number of complications, including pulmonary heart failure ($p = 0.02$), acute renal failure ($p < 0.001$) and atrial fibrillation ($p < 0.001$) in comparison with the 2nd group. The development of negative postoperative dynamics of cognitive status in CTEPH patients was associated with baseline reduced cognitive function – OR 2.3 (1.4–9.2 95% CI) ($p = 0.01$) and with the presence of three or more CA during PEA – OR 3.2 (1.1–12.7 95% CI) ($p = 0.01$).

Conclusion. Independent factors for the development of negative postoperative dynamics of cognitive status in patients with CTEPH were baseline impairment of cognitive function (< 20 points according to the MMSE scale), three or more CA during PEA, and the development of new-onset atrial fibrillation in the early postoperative period.

Keywords:	chronic thromboembolic pulmonary hypertension, cognitive impairment.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121031300225-8.
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Good Clinical Practice and with Helsinki declaration principles. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the E. Meshalkin National Medical Research Center.
For citation:	Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Loginova I.Y., Porotnikova S.S., Volkova I.I., Habarov D.V., Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N., Chernyavskiy A.M. Predictors of the development of cognitive impairment in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):187–196. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197 .

Введение

У больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) операция легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) улучшает ранний и отдаленный прогноз пациента [1]. Классический вариант операции ЛЭЭ проводится в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения (ОК) не более 20 мин. Данный подход обеспечивает органопroteкцию во время ОК [2]. Задачи кардиоанестезиологии на современном этапе расширяются и включают в себя не только анестезиологическое обеспечение кардиохирургических вмешательств, но и более широкий спектр лечебных и профилактических мер, направленных на защиту внутренних органов от повреждающих факторов и снижение количества послеоперационных осложнений, в том числе послеоперационной когнитивной дисфункции [3].

Несмотря на внедрение различных методов защиты головного мозга при ЛЭЭ, снижающих частоту инсульта, остается проблемой развитие послеоперационных когнитивных нарушений, осложняющих течение раннего послеоперационного периода, ухудшающих качество жизни и удлиняющих период реабилитации [4]. По данным литературы, нет однозначных выводов в пользу определенного метода защиты головного мозга при ОК у больных ХТЭЛГ. Одни авторы отмечали достоверное снижение количества послеоперационных неврологических нарушений при использовании антеградной перфузии головного мозга во время ОК на фоне умеренной гипотермии в сравнении с глубокой гипотермической ОК и краниocereбральной гипотермией [5]. Другие авторы не выявили зависимости развития неврологических нарушений от метода защиты головного мозга при ЛЭЭ [6, 7].

Актуальность нарушений когнитивных функций у пациентов после кардиохирургического вмешательства обусловлена сохраняющейся высокой частотой церебральных осложнений, возрастным снижением способности противостоять операционному стрессу, недостаточностью комплексных практических рекомендаций по профилактике поражения головного мозга [8]. Для разработки индивидуального подхода к ведению больных ХТЭЛГ с целью профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции необходимо изучить закономерности ее развития, учитывая дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы.

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности, а также интра- и послеоперационные показатели больных ХТЭЛГ с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде и выявить патофизиологические факторы, ассоциированные с данным нарушением.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование вошли 150 пациентов с ХТЭЛГ, поступивших на оперативное лечение в виде ЛЭЭ за период с марта 2016 по сентябрь 2021 г. Средний возраст больных составил 54,1 (44,3–68,1) года. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центра. Критерии включения: 1) пациенты с ХТЭЛГ, которым была выполнена плановая ЛЭЭ; 2) возраст > 18 лет.

Критерии исключения: 1) экстренное хирургическое вмешательство; 2) больные ишемической болезнью сердца, которым требуется оперативное лечение; 3) пациенты с зарегистрированным инсультом давностью менее 6 мес.

Блок-схема отбора пациентов в исследование представлена ниже на рисунке 1.

Диагноз ХТЭЛГ с оценкой объема поражения легочного русла был верифицирован по данным ангиопульмонографии с катетеризацией правых отделов сердца.

Хирургическое лечение проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК). Объемная скорость перфузии поддерживалась на уровне 2,5 л/мин/м². ЛЭЭ выполнялась в условиях ОК с перфузионным охлаждением организма до 18 °С и краниocereбральной гипотермией. Снижение температуры тела достигалось с помощью температурного градиента 7–8 °С. Поддержание газового состава крови во время охлаждения проводилось по методике α -stat. После завершения ЛЭЭ из правой легочной артерии начинался этап реперфузии продолжительностью около 50% времени ОК, затем осуществлялась ЛЭЭ из левой легочной артерии. После ЛЭЭ пациент медленно согревался в условиях ИК до достижения температуры носоглотки 36 °С.

Интраоперационно всем пациентам была произведена оценка кислородного обеспечения головного мозга с использованием билатеральной транскраниальной спектроскопии (церебральный оксиметр INVOS 5100 (Somanetics, USA)). Определяли уровень церебральной оксигенации (rSO₂, %) правого и левого полушарий. Вычислялась степень снижения rSO₂ по правому и левому полушариям при ЛЭЭ относительно предшествующих показателей на этапе ИК.

До операции и в ранний послеоперационный период (перед выпиской из клиники) у больных ХТЭЛГ проводилась оценка когнитивного статуса. Применялся мини-тест психического состояния здоровья (Mini-Mental State Examination, MMSE) – 30-балльная анкета, используемая для оценки когнитивных функций [9]. При наличии клинических симптомов острого нарушения церебрального кровообращения проводились магнитно-резонансная томография и электроэнцефалография. С целью дифференциальной диагностики с послеоперационным делирием использовались шкалы возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS score) [10] и CAM-ICU (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) [11].

Ретроспективно все пациенты с ХТЭЛГ были разделены на две группы: 1-я группа (38 человек) – с развитием отрицательной динамики когнитивных функций (снижение количества баллов по шкале MMSE, соответствующих более тяжелой степени когнитивных нарушений в сравнении с дооперационными показателями) в раннем послеоперационном периоде, 2-я группа (91 человек) – без отрицательной динамики когнитивных функций.

Статистический анализ результатов проведен с использованием статистического пакета программ STATISTICA 6.1 (USA). Количественные показатели описывались медианой (*Me*) и межквартильным интервалом (*Q1*; *Q3*), категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами. Для сравнения количественных показателей в независимых 1-й и 2-й группах использовался *U*-критерий Манна – Уитни.

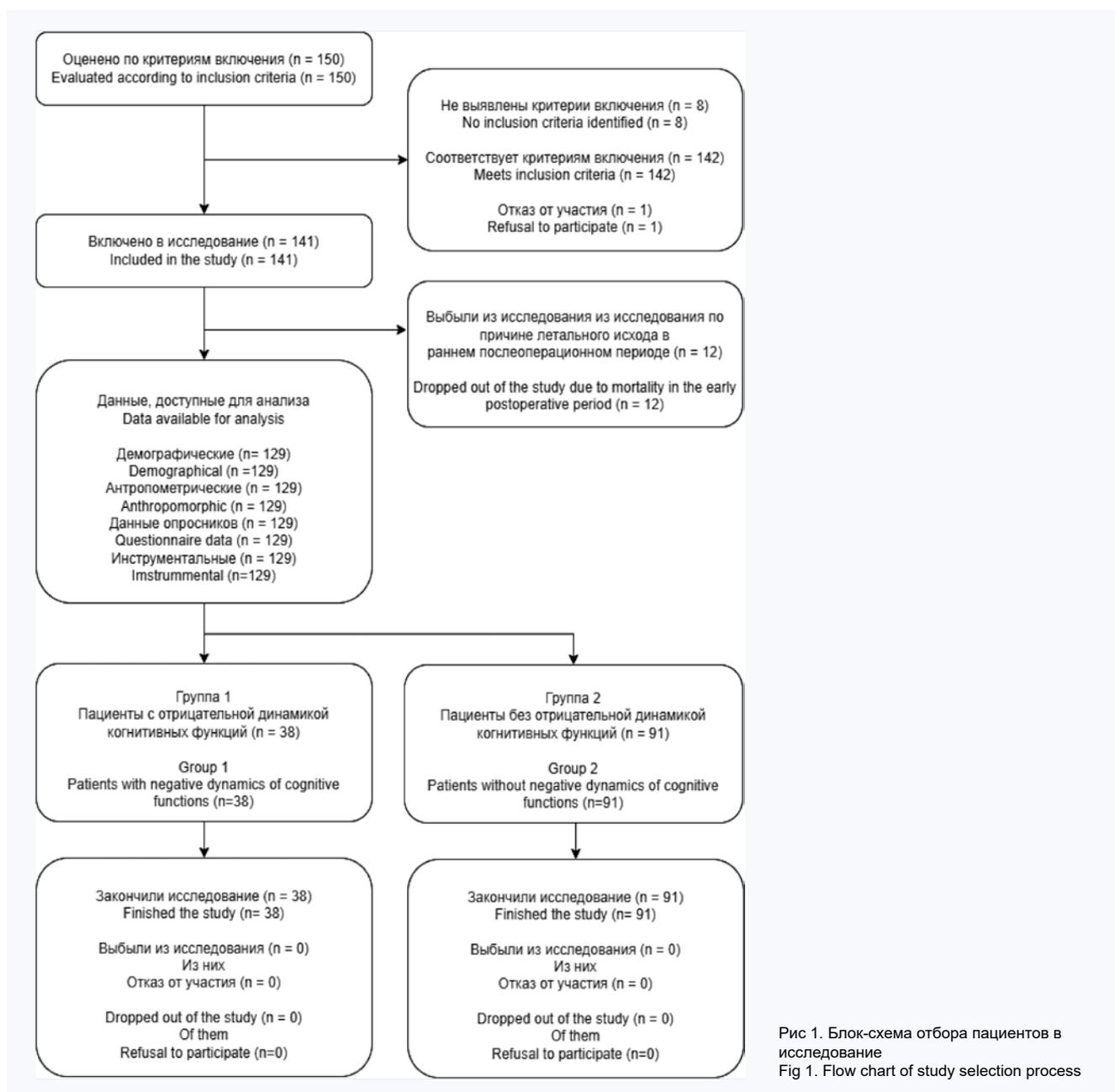


Рис 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование
Fig 1. Flow chart of study selection process

Для сравнения категориальных показателей в этих группах использовался χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Для выявления предикторов развития отрицательной динамики когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде были построены модели логистической регрессии. Для каждой потенциальной детерминанты вычислялось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ ОШ). В качестве порогового уровня значимости при проверке гипотез принимали значение $p = 0,05$.

Результаты

В таблице 1 отражена исходная клинично-функциональная характеристика больных ХТЭЛГ обеих групп.

Исходно 1-я группа больных ХТЭЛГ с ухудшением когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде отличалась от 2-й группы более старшим возрастом,

большой долей пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$ и более высоким индексом коморбидности Чарльсона.

В таблице 2 представлены интра- и послеоперационные показатели, а также осложнения у больных ХТЭЛГ обеих групп. Интраоперационные данные 1-й группы больных ХТЭЛГ характеризуются более продолжительной ОК в сравнении со 2-й группой. При этом в 1-й группе отмечено большее количество пациентов, которым выполнялись трехкратная ОК при ЛЭЭ, в то время как во 2-й группе больных превалировали две ОК. В 1-й группе также выявлена большая степень снижения уровня rSO_2 по правому полушарию головного мозга при ОК относительно предшествующих показателей rSO_2 во время ИК.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде (1-я группа) и без отрицательной динамики когнитивных функций (2-я группа)

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period (group 1) and without negative dynamics of cognitive functions (group 2)

Показатели Parameters		1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Возраст Age		56,5 (50,0; 66,5)	50,1 (40,0; 59,5)	0,03
Мужчины, n (%) Men, n (%)		27 (71,1)	59 (64,8)	0,63
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%) Functional class of chronic heart failure, n (%) (NYHA)	II	6 (15,8)	26 (28,6)	0,19
	III	28 (73,7)	61 (67,0)	0,59
	IV	1 (2,6)	1 (1,1)	0,89
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)		12 (31,6)	26 (28,6)	0,89
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)		7 (18,4)	4 (4,4)	0,02
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)		1 (2,6)	8 (8,8)	0,38
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)		18 (47,4)	26 (28,6)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий ≤ 50%, n (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries ≤ 50%, n (%)		11 (28,9)	11 (12,1)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий > 50%, n (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries > 50%, n (%)		0	2 (2,2)	0,89
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Хроническая болезнь почек, n (%) Chronic kidney disease, n (%)		9 (23,7)	10 (11,0)	0,11
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст., (Me, 25–75%) Mean pulmonary arterial pressure, (mm Hg), (Me, 25–75%)		49,3 (41,4; 59,5)	47,0 (39,2; 56,8)	0,62
Сопrotивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см-5, (Me, 25–75%) Pulmonary vascular resistance, dyn*s*cm ⁻⁵ , (Me, 25–75%)		830,2 (489,6; 1132)	882,9 (561,3; 1064)	0,57
Фракционное изменение площади правого желудочка (%), (Me, 25–75%) Right ventricular ejection fraction (%), (Me, 25–75%)		29,5 (25,4; 36,2)	29,9 (24,8; 35,1)	0,73
Фракция выброса левого желудочка (%), (Me, 25–75%) Left ventricular ejection fraction (%), (Me, 25–75%)		64,7 (59,8; 69,9)	65,4 (60,3; 70,8)	0,67
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона (баллы), (Me, 25–75%) Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (scores), (Me, 25–75%)		4,5 (4,0; 5,5)	3,0 (2,0; 4,0)	0,002

Таблица 2. Интра-, послеоперационные показатели и осложнения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде (1-я группа) и без отрицательной динамики когнитивных функций (2-я группа)

Table 2. Intra-, postoperative parameters and complications in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with the development of negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period (group 1) and without negative dynamics of cognitive functions (group 2)

Показатели Parameters		1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Интраоперационные данные Intraoperative data				
Время искусственного кровообращения, мин Cardiopulmonary bypass time, min		252,0 (230,0; 296,0)	250,5 (226,5; 273,7)	0,45
Время окклюзии аорты, мин Aortic occlusion time, min		118,5 (103,0; 140,0)	110,0 (98,2; 128,0)	0,07
Время остановки кровообращения, мин Circulatory arrest time, min		43,0 (34,0; 53,0)	37,0 (29,5; 41,0)	0,008
rSO ₂ левого полушария во время искусственного кровообращения rSO ₂ of the left hemisphere during cardiopulmonary bypass		74,0 (73,0; 85,0)	77,5 (70,0; 86,0)	0,79
rSO ₂ правого полушария во время искусственного кровообращения rSO ₂ of the right hemisphere during cardiopulmonary bypass		79,0 (69,0; 90,0)	72,5 (65,0; 87,0)	0,51
Минимальное значение rSO ₂ по левому полушарию на этапе остановки кровообращения The minimum value of rSO ₂ in the left hemisphere during circulatory arrest		46,0 (42,0; 50,0)	50,5 (46,0; 51,0)	0,35
Минимальное значение rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The minimum value of rSO ₂ in the right hemisphere during circulatory arrest		43,0 (36,0; 46,0)	46,0 (42,0; 58,0)	0,29

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Степень снижения rSO ₂ по левому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the left hemisphere during circulatory arrest	38,5 (31,0; 41,5)	30,8 (27,4; 37,0)	0,15
Степень снижения rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the right hemisphere during circulatory arrest	46,0 (37,3; 49,5)	34,0 (31,5; 38,0)	0,03
Две остановки кровообращения при ЛЭЭ, n (%) Two circulatory arrests during PEA, n (%)	26 (68,4)	79 (86,8)	0,01
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ, n (%) Three or more circulatory arrests during PEA, n (%)	12 (31,6)	12 (13,2)	0,01
Послеоперационные показатели и осложнения Postoperative parameters and complications			
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) Acute cerebrovascular accident, n (%)	1 (2,6)	0	0,65
Делирий, n (%) Delirium, n (%)	1 (2,6)	0	0,65
Сердечная недостаточность, n (%) Heart failure, n (%)	11 (28,9)	21 (23,1)	0,63
Легочно-сердечная недостаточность, n (%) Pulmonary heart failure, n (%)	11 (28,9)	10 (11,0)	0,02
Острая почечная недостаточность, n (%) Acute renal failure, n (%)	15 (39,5)	11 (12,1)	< 0,001
Впервые выявленная фибрилляция предсердий, n (%) New-onset atrial fibrillation, n (%)	17 (44,7)	7 (7,7)	< 0,001
Анемия средней степени тяжести, n (%) Moderate anemia, n (%)	10 (26,3)	11 (12,1)	0,04
Синдром полиорганной недостаточности, n (%) Multiple organ failure syndrome, n (%)	9 (23,7)	9 (9,9)	0,07
Искусственная вентиляция легких > 24 ч, n (%) Prolonged ventilation > 24 h, n (%)	24 (63,2)	21 (23,1)	< 0,001
Время госпитального периода после операции (дни), (Me, 25–75%) Length of hospital stay after surgery (days), (Me, 25–75%)	28,1 (20,0; 34,7)	17,5,0 (12,0; 21,3)	< 0,001

Примечание: rSO₂ – церебральная оксигенация, ЛЭЭ – легочная эндартерэктомию.Note: rSO₂ – cerebral oxygenation, PEA – pulmonary endarterectomy.

В раннем послеоперационном периоде 1-я группа больных ХТЭЛГ отличалась большим количеством пациентов с развитием легочно-сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, впервые выявленной фибрилляцией предсердий (ФП) и анемией средней степени тяжести в сравнении со 2-й группой. Более тяжелый послеоперационный период в 1-й группе больных сопровождался большей долей пациентов с продленной искусственной вентиляцией легких и более длительной госпитализацией по сравнению со 2-й группой.

Госпитальная летальность в общей группе больных ХТЭЛГ составила 12 человек. 5 летальных исходов в результате развития полиорганной недостаточности было зарегистрировано на 6–12-е сут после ЛЭЭ. 4 летальных исхода по причине легочно-сердечной недостаточности – на 12–15-е сут, 3 летальных случая в результате развития сердечной недостаточности – на 11–13-е сут после ЛЭЭ.

Анализ дооперационного когнитивного статуса пациентов с ХТЭЛГ в общей группе показал сниженный суммарный балл по шкале MMSE – 24,2 (18,5; 27,1), что соответствовало деменции легкой степени выраженности [12]. В раннем послеоперационном периоде у 38 больных ХТЭЛГ была выявлена отрицательная динамика когнитивных функций, согласно шкале MMSE – с 24,0 (19,8; 26,2) до 20,1 (17,5; 22,1) (p = 0,04). У остальных пациентов (91 человек) не наблюдалось снижения когнитивных функций: показатели шкалы MMSE в динамике составили 23,9 (19,4; 25,3) и 24,9 (22,3; 26,7) (p = 0,38).

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием отрицательной динамики когнитивных функций в ранний период после ЛЭЭ, был проведен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ.

В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа различных детерминант, ассоциированных с развитием отрицательной динамики когнитивных функций у больных ХТЭЛГ в ранний послеоперационный период. В качестве одной из потенциальных детерминант был взят дооперационный суммарный балл по шкале MMSE менее 20, являющийся показателем деменции умеренной степени выраженности и характеризующий клинически значимые более глубокие когнитивные расстройства [12].

По данным однофакторного регрессионного анализа, развитие отрицательной динамики когнитивных способностей в раннем послеоперационном периоде у больных ХТЭЛГ связано с более старшим возрастом, с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжестью коморбидности, с исходно низкими когнитивными функциями по данным шкалы MMSE, интраоперационными условиями и осложнениями в раннем послеоперационном периоде.

Результаты многофакторного анализа показали, что развитие послеоперационной отрицательной динамикой когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ ассоциировано с низкой дооперационной когнитивной функцией (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также с тремя и более ОК при ЛЭЭ.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием отрицательной динамики когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table 3. Factors associated with the development of negative dynamics of cognitive functions in the early postoperative period in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Предикторы Predictors	ОШ OR	95% ДИ ОШ 95% CI OR	p
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Возраст Age	1,2	(0,9; 1,3)	0,19
Мужской пол Male	1,1	(0,4; 2,7)	0,68
Женский пол Female	1,0	(0,5; 3,1)	0,75
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	5,3	(1,4; 15,3)	0,01
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2,7	(1,01; 5,4)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий ≤ 50% Atherosclerosis of brachiocephalic arteries ≤ 50%	3,3	(1,2; 8,7)	0,01
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона Age-adjusted Charlson Comorbidity Index	1,3	(1,1; 4,8)	0,02
Время остановки кровообращения, мин Circulatory arrest time, min	1,05	(1,01; 1,2)	0,009
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ Three or more circulatory arrests during PEA	5,0	(1,6; 9,4)	0,002
Степень снижения rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the right hemisphere during circulatory arrest	1,07	(1,03; 2,1)	0,02
Легочно-сердечная недостаточность в послеоперационном периоде Pulmonary heart failure in the postoperative period	1,03	(1,01; 3,4)	0,01
Острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде Acute renal failure in the postoperative period	7,2	(3,6; 9,8)	0,002
Анемия средней степени тяжести в послеоперационном периоде Moderate anemia in the postoperative period	1,9	(0,9; 7,2)	0,12
Искусственная вентиляция легких >24 ч Prolonged ventilation >24 h	3,9	(1,3; 12,5)	0,001
Время госпитального периода после операции, дни Length of hospital stay after surgery, days	1,5	(1,2; 1,8)	< 0,001
Дооперационный показатель шкалы MMSE < 20 баллов Preoperative MMSE score < 20 points	4,8	(2,3; 6,4)	< 0,001
Многофакторный анализ Multivariate analysis			
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ Three or more circulatory arrests during PEA	3,2	(1,1; 12,7)	0,01
Дооперационный показатель шкалы MMSE < 20 баллов Preoperative MMSE score < 20 points	2,3	(1,4; 9,2)	0,01

Примечание: rSO₂ – церебральная оксигенация, ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

Note: rSO₂ – cerebral oxygenation, PEA – pulmonary endarterectomy, CI – confidence interval, OR – odds ratio.

Обсуждение

Несмотря на достижения в хирургии ХТЭЛГ и анестезиологии, частота интраоперационного повреждения структур головного мозга, способствующих развитию когнитивных нарушений, остается высокой [13]. Исходная хроническая гипоксия у больных ХТЭЛГ в силу патофизиологических особенностей заболевания, а также интраоперационная ишемия головного мозга во время ОК являются одними из причин послеоперационных когнитивных дисфункций [14]. При этом другие возможные факторы, способные повлиять на развитие переходящих неврологических нарушений, остаются малоизученными. Актуальность данной проблемы объясняется влиянием когнитивного дефицита на течение послеоперационного периода и качество жизни больных ХТЭЛГ [15].

В настоящем исследовании были изучены клинико-функциональные особенности, интра- и послеоперационные показатели больных ХТЭЛГ с развитием отрицательной динамики когнитивных способностей в раннем послеоперационном периоде. Проведена сравнительная оценка данной группы больных с группой пациентов без отрицательной динамики когнитивного статуса, а также выявлены факторы, ассоциированные с данными послеоперационными нарушениями.

Как показало наше исследование, исходный профиль больных ХТЭЛГ с наличием отрицательной динамики когнитивного статуса, составивших 29,5% от общего количества, имеет ряд особенностей в отличие от пациентов без данных изменений. Так, больные ХТЭЛГ с отрицательной динамикой когнитивных функций характеризуются более старшим возрастом и, соответственно, более высокой

коморбидностью за счет сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (СД 2-го типа, АГ, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий). Возрастной фактор, а также сопутствующая сердечно-сосудистая патология у кардиохирургических больных снижают резервные возможности организма. Это приводит к нарушению адаптационно-регуляторных механизмов сосудов головного мозга, снижению его нейропластичности и увеличивает риск послеоперационных когнитивных нарушений [8], что подтверждается данными нашего исследования.

Хроническое кислородное голодание головного мозга на фоне ХТЭЛГ ведет к нарушениям высшей нервной деятельности, включая когнитивные способности [16]. В текущем исследовании наблюдалось исходное снижение когнитивных функций в обеих группах больных в виде деменции легкой степени по данным шкалы MMSE.

Несмотря на сниженный метаболизм нейронов головного мозга при глубокой гипотермии, техническая специфика ЛЭЭ с неоднократной ОК, значительным снижением перфузионного давления и объемной скорости церебрального кровотока с последующей реперфузией может привести к срыву работы ауторегуляции мозгового кровообращения и активации механизмов гипоксии [4]. В условиях ишемии и последующей реперфузии активность глиальных клеток обращается против собственных клеток центральной нервной системы. Транзиторное повреждение гематоэнцефалического барьера проходит в два этапа: 1) первичный этап – в первые 2–3 ч; 2) реперфузионное повреждение – спустя 2–48 ч.

Подобное повреждение стимулируется провоспалительными цитокинами и молекулами адгезии. Все перечисленное приводит к значимому нарушению взаимоотношений между астроцитами и микроваскулярным внеклеточным матриксом, что нарушает метаболизм нейронов [17]. Вышеизложенное согласуется с результатами нашего исследования, где в группе больных ХТЭЛГ с послеоперационной отрицательной динамикой когнитивного статуса отмечена большая доля пациентов с тремью и более ОК во время ЛЭЭ, более длительным временем ОК и большей степенью снижения rSO_2 во время ОК в сравнении группой без отрицательной динамики когнитивных способностей.

Когнитивная дисфункция после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК коррелирует с осложненным послеоперационным течением: сердечной недостаточностью, ФП, полиорганной недостаточностью и т. д., что удлиняет госпитализацию и восстановительный период [8]. В нашем исследовании группа больных ХТЭЛГ с развитием послеоперационной отрицательной динамики когнитивного статуса в сравнении с пациентами без данных изменений также отличалась большим количеством других сопутствующих осложнений, включая легочно-сердечную недостаточность, острую почечную недостаточность, ФП и анемию, что способствовало увеличению длительности искусственной вентиляции легких и госпитализации.

По данным многофакторного регрессионного анализа, развитие отрицательной динамики когнитивного статуса после оперативного лечения у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с низкой дооперационной когнитивной функцией (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также с более длительной ОК при ЛЭЭ.

ХТЭЛГ способствуют развитию церебральной гипоксии [14], что негативно отражается на когнитивном статусе больных, согласно нашему исследованию. По данным

литературы, у пациентов с дооперационным ослаблением когнитивной продуктивности может усугубляться выраженность послеоперационных когнитивных расстройств [18], что подтверждается результатами нашего исследования.

Несмотря на гипотермическую органопротекцию, длительное ИК, а также неоднократные ОК с реперфузией у больных ХТЭЛГ запускают каскад множественных негативных факторов, приводящих к нарушению ауторегуляции церебрального кровообращения и активации механизмов гипоксии [4]. Так, по данным нашего исследования, усугубление когнитивных расстройств в ранний послеоперационный период у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с выполнением трех и более ОК при ЛЭЭ. Как правило, это пациенты с обширным тромбозом ветвей легочной артерии, что требует больших технических и временных затрат.

Результаты нашего исследования показали значимость оценки динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ после оперативного лечения для своевременной профилактики данных нарушений. Многофакторность патологических воздействий, приводящих к усугублению когнитивных расстройств в послеоперационном периоде у больных ХТЭЛГ, требует разработки алгоритма одномоментного воздействия на разные звенья патофизиологических процессов (дооперационные, интра- и послеоперационные), что позволит усилить профилактический и лечебный эффекты. Целесообразно использование в рутинной практике клинических шкал для оценки когнитивных функций.

Ограничения исследования. Данное исследование является ретроспективным. Для более детального изучения выявленных предикторов когнитивных расстройств в послеоперационном периоде необходим дальнейший набор материала.

Заключение

У больных ХТЭЛГ частота развития отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде составила 29,5%.

Больные ХТЭЛГ с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивных функций характеризуются более старшим возрастом, большим количеством сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (СД, АГ, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$) и более высоким индексом коморбидности Чарльсона в сравнении с пациентами без отрицательной динамики когнитивных способностей.

Интраоперационными факторами развития отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ХТЭЛГ явились более длительная ОК во время ЛЭЭ и более выраженная церебральная десатурация во время ОК.

Больные ХТЭЛГ с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивных функций отличаются от пациентов без изменений когнитивного статуса большим количеством осложнений в раннем послеоперационном периоде, включая легочно-сердечную недостаточность, острую почечную недостаточность, ФП и анемию, что способствует увеличению длительности искусственной вентиляции легких и госпитализации.

Независимыми факторами развития отрицательной динамики когнитивного статуса после оперативного лечения у больных ХТЭЛГ явились исходные нарушения когнитивных функций (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также увеличение длительности ОК при ЛЭЭ.

Литература / References

1. Wilkens H., Konstantinides S., Lang I.M., Bunck A.C., Gerges M., Gerhardt F. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018;272S:69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
2. Чазова И.Е., Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему. *Кардиологический вестник.* 2019;14(2):14–23. [Chazova I.E., Karabasheva M.B., Danilov N.M., Matchin Yu.G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern view on the problem. *Russian Cardiology Bulletin.* 2019;14(2):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402114.
3. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(2):168–174. [Ivkin A.A., Grigoriyev E.V., Shukevich D.L. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2021;14(2):168–174. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114021168.
4. Цыренов Д.Д., Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В. и др. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;1(1):94–104. [Tsyrenov D.D., Akchurin R.S., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Vlasova E.E., Gazizov V.V. et al. Cardiological aspects of the perioperative management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary thromboendarterectomy. *Eurasian heart journal.* 2021;1(1):94–104. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-94-1044.
5. Kynta R.L., Rawat S., Mandal M., Saikia M.K. Pulmonary thromboendarterectomy without circulatory arrest. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2022;37(3):394–400. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0534.
6. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G., Kneeshaw J., Tsui S., Dunning J. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9800):1379–1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
7. Газизов В.В., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Цыренов Д.Д., Акчурин Р.С. Операция легочной тромбэндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с использованием двух температурных режимов. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2019;7(4):42–49. [Gazizov V.V., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Tsyrenov D.D., Akchurin R.S. Pulmonary thromboendarterectomy with two temperature regimens in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2019;7(4):42–49. (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-1198-2019-14005.
8. Ляшенко Е.А., Иванова Л.Г., Чимагомедова А.Ш. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(10–2):39–45. [Lyashenko E.A., Ivanova L.G., Chimagomedova A.Sh. Postoperative cognitive disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(10–2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnev-ro202012010239.
9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198.
10. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O’Neal P.V. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(10):1338–1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138.
11. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001;29(7):1370–1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012.
12. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации, 2020. [Cognitive disorders in the elderly and senile age. Clinical recommendations, 2020. (In Russ.). URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf (20.04.2023).
13. Korsholm K., Andersen A., Mellemkjær S., Nielsen D.V., Klaaborg K.E., Ilkjær L.B. et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(4):704–709. DOI: 10.1093/ejcts/ezx182.
14. Minatsuki S., Maki H., Hatano M., Komuro I. An analysis of mechanism of hypoxia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2016;35(4):S355. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.1020.
15. Kamenskaya O., Klinkova A., Loginova I., Chernyavskiy A., Lomivorotov V.V., Karaskov A. Factors affecting the quality of life before and after surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Qual. Life Res.* 2018;27(3):747–754. DOI: 10.1007/s11136-017-1712-4.
16. Brownlee N.N.M., Wilson F.C., Curran D.B., Lyttle N., McCann J.P. Neurocognitive outcomes in adults following cerebral hypoxia: A systematic literature review. *NeuroRehabilitation.* 2020;47(2):83–97. DOI: 10.3233/NRE-203135.
17. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Хуторная М.В., Цепочкина А., Радивилко А.С. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1(3):88–96. [Grigoriyev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Khutorная M.V., Tsepokina A.V., Radivilko A.S. Neuroinflammation in critical care: mechanisms and protective role of hypothermia. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2016;1(3):88–96. (In Russ.).
18. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):101–105. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoj A.V., Bragina S.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):101–105. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

Информация о вкладе авторов

Каменская О.В., Ломиворотов В.В. разработали концепцию и протокол данного исследования.
Поротникова С.С. организовала сбор данных и сформировала базу данных.
Логонова И.Ю. провела обработку базы данных и оценила предварительные результаты.
Клинкова А.С. проанализировала полученные данные и написала первую версию рукописи.
Логонова И.Ю., Ломиворотов В.В., Волкова И.И., Чернявский А.М. внесли существенный вклад в доработку исходного варианта рукописи.
Все авторы проверили и одобрили окончательный вариант рукописи.

Сведения об авторах

Клинкова Ася Станиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследова-

Information on author contributions

Kamenskaya O.V. and Lomivorotov V.V. developed the concept and protocol of this study.
Porotnikova S.S. organized data collection and created a database.
Loginova I.Yu. processed the database and evaluated the preliminary results.
Klinkova A.S. analyzed the data and wrote the first version of the manuscript.
Loginov I.Yu., Lomivorotov V.N., Volkov I.I. and Chernyavsky A.M. made a significant contribution to the revision of the original version of the manuscript.
All authors reviewed and approved the final manuscript.

Information about the authors

Asya S. Klinkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the

довательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: klinkovaas@ngs.ru.

Каменская Оксана Васильевна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Логинова Ирина Юрьевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Поротникова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0061-2205.
E-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru.

Волкова Ирина Ивановна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6575-9008.
E-mail: i_volkova@meshalkin.ru.

Хабаров Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0001-7622-8384.
E-mail: hdv@ngs.ru.

Ломиворотов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru.

Ломиворотов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор отдела высшего и дополнительного профессионального образования, институт высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2399-563X.
E-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Клинкова Ася Станиславовна**, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: klinkovaas@ngs.ru.

Oksana V. Kamenskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Irina Y. Loginova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Svetlana S. Porotnikova, Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0061-2205.
E-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru.

Irina I. Volkova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6575-9008.
E-mail: i_volkova@meshalkin.ru.

Dmitriy V. Habarov, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Scientist Research, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Research Scientist, Laboratory of Operative Surgery and Lymphatic Detoxification, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7622-8384.
E-mail: hdv@ngs.ru.

Vladimir V. Lomivorotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru.

Vladimir N. Lomivorotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2399-563X.
E-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru.

Alexander M. Chernyavskiy, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Asya S. Klinkova**, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Received January 26, 2023

Поступила 26.01.2023