



УДК 616.13-089:616.89

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-4-58-67

РАННИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ВТОРОГО ТИПА ПРИ СИМУЛЬТАННОМ И ГИБРИДНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ И БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

О.В. Малева, О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Впервые проведена сравнительная оценка двух хирургических стратегий реваскуляризации сонных и коронарных артерий, симультанного и гибридного вмешательства, с позиции клинических и неврологических осложнений. Выявлены преимущества и недостатки каждой тактики.

Цель

Сравнить ранние неврологические исходы второго типа при различных стратегиях хирургического вмешательства (симультанном и гибридном) у пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы

Оценены ранние неврологические исходы второго типа у 43 пациентов, подвергшихся сочетанной операции в объеме каротидной эндартерэктомии и коронарного шунтирования при использовании искусственного кровообращения и гибриднему вмешательству в объеме чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарных артерий и каротидной эндартерэктомии. Использованы демографические, клинические, инструментальные методы исследования. Нейропсихологическое исследование включало Краткую шкалу оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination), Батарейку лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery). Оценку памяти, внимания и нейродинамики проводили на программно-аппаратном комплексе Status-PF за 2–3 дня и через 5–7 дней после вмешательства. Послеоперационную когнитивную дисфункцию диагностировали при снижении исходных показателей памяти, внимания и нейродинамики на 20% в 20% пройденных тестов.

Результаты

У пациентов, перенесших гибридное вмешательство, в раннем послеоперационном периоде улучшались показатели внимания и памяти. У больных группы симультанного лечения достоверно увеличивалась скорость сложной зрительно-моторной реакции. Выявлены значимые межгрупповые различия по показателям внимания. Так, пациенты после гибридной хирургии прорабатывали большее количество знаков на первой и четвертой минутах теста корректурной пробы Бурдона, также в данной группе преобладало общее количество переработанных знаков указанного теста. Скорость выполнения теста работоспособности головного мозга также была выше у больных после гибридного вмешательства. Частота развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции в группе симультанной операции составила 60%, в группе гибридного вмешательства – 11% ($p = 0,006$), при оценке шансов ($OR \pm SE$) $12,5 \pm 3,2$.

Заключение

Гибридное вмешательство показало преимущество с позиции ранних когнитивных расстройств по сравнению с симультанной операцией, что позволяет учитывать данное обстоятельство при выборе хирургической тактики у пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий при исходном дефиците когнитивных функций.

Ключевые слова

Мультифокальный атеросклероз • Симультанная операция • Гибридная операция • Каротидная эндартерэктомия • Послеоперационная когнитивная дисфункция

Поступила в редакцию: 20.09.2021; поступила после доработки: 16.10.2021; принята к печати: 23.11.2021

SECONDARY NEUROLOGICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH BRACHIOCEPHALIC AND CORONARY ARTERY DISEASE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER SIMULTANEOUS AND HYBRID SURGICAL TREATMENT

O.V. Maleva, O.A. Trubnikova, I.V. Tarasova, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• This paper reports for the first time a comparative assessment of methods of carotid and coronary artery revascularization – simultaneous and hybrid surgical treatment, focusing on the clinical and neurological complications. Advantages and disadvantages of each treatment strategy have been identified.

Aim To compare secondary neurological outcomes in patients with brachiocephalic and coronary artery disease in the early postoperative period after different surgical treatment strategies (simultaneous and hybrid).

Methods Secondary neurological outcomes were evaluated in 43 patients with coronary and brachiocephalic artery disease in the early postoperative period after (1) carotid endarterectomy and on-pump coronary artery bypass surgery; (2) percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy. Demographic, clinical, instrumental data were collected. Neuropsychological assessment was performed using the Mini-Mental State Examination and Frontal Assessment Battery. Memory, attention and neurodynamics were measured using the "Status-PF" software at days 2–3 before the surgery and at days 5–7 after it. The presence of postoperative cognitive dysfunction was estimated on the basis of criteria defined as a 20% decline on 20% of the tests. Statistical analysis was performed using the software package "Statistica 10.0".

Results Patients who underwent hybrid intervention demonstrated improved attention and memory in the early postoperative period. Complex visual-motor reaction significantly increased in patients after simultaneous surgery. Attention differed significantly in both groups. Thus, patients from the hybrid group processed more characters per 1 and 4 minutes while completing the Bourdon proof reading test. The total number of processed characters prevailed in the hybrid group. Cognitive processing speed was higher in the hybrid group according to the brain performance test. The incidence of early postoperative cognitive dysfunction was 60% in patients after simultaneous surgery and 11% in patients after hybrid surgery ($p = 0.006$, $OR \pm SE 12.5 \pm 3.2$).

Conclusion Hybrid intervention has shown its superiority over simultaneous intervention in terms of low rate of early cognitive impairment, thereby confirming the necessity to take into account the obtained results while selecting the optimal surgical treatment in patients with coronary and brachiocephalic artery disease present with cognitive deficits at baseline.

Keywords Polyvascular disease • Simultaneous surgery • Hybrid surgery • Carotid endarterectomy • Postoperative cognitive dysfunction

Received: 20.09.2021; received in revised form: 16.10.2021; accepted: 23.11.2021

Список сокращений

ВСА	– внутренние сонные артерии	ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ИК	– искусственное кровообращение	ПНП	– подвижность нервных процессов
КО	– количество ошибок	ПОКД	– послеоперационная когнитивная дисфункция
КП Бурдона	– корректурная проба Бурдона	РГМ	– работоспособность головного мозга
КШ	– коронарное шунтирование	СЗМР	– сложная зрительно-моторная реакция
КЭЭ	– каротидная эндактерэктомия	СЭ	– средняя экспозиция
МФА	– мультифокальный атеросклероз	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Благодаря современным методам диагностики увеличилась частота выявления мультифокального атеросклероза (МФА), прежде всего коронарной и брахицефальной локализаций. Своевременная диагностика МФА с клинически значимым поражением коронарных и внутренних сонных артерий (ВСА) требует выбора у таких пациентов оптимальной хирургической стратегии, определения этапности и сроков операции. В России, как правило, руководствуются европейскими клиническими рекомендациями по реваскуляризации миокарда, согласно которым пациенты, имеющие сочетание стабильной ишемической болезни сердца и симптомных стенозов ВСА со степенью сужения от 50 до 99%, являются кандидатами для проведения каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) до реваскуляризации миокарда (класс Ia, уровень доказательности В) [1]. Однако чаще всего клинико-анатомическая тяжесть ишемической болезни сердца сопоставима с тяжестью каротидного атеросклероза, что затрудняет выбор хирургической стратегии. Данные литературы о результатах гибридных и симультанных операций на сонных и коронарных артериях при МФА немногочисленны, поэтому исследования в данном направлении остаются актуальными по настоящее время [2–4].

Учитывая продолжающийся в кардиохирургии поиск методик с акцентом на минимизацию операционной травмы, все чаще применяют гибридные вмешательства в объеме стентирования коронарных артерий и КЭЭ. Данная операция предполагает поэтапную, как правило в течение суток, реваскуляризацию двух указанных сосудистых бассейнов. Целью гибридной стратегии является полная или частичная реваскуляризация коронарных артерий и КЭЭ с минимальными рисками для пациента. На сегодняшний день сердечно-сосудистые и неврологические последствия гибридного вмешательства на экстракраниальных и коронарных артериях изучены недостаточно, что является перспективным направлением для дальнейших научных и клинических исследований.

Другим способом реваскуляризации миокарда и сонных артерий служит симультанное вмешательство, которое включает прямую реваскуляризацию миокарда и КЭЭ. Такой способ более распространен, хорошо изучен с позиции клинических исходов и, по данным литературы, используется чаще. Как любой метод, имеет преимущества и недостатки [3, 5].

Современными требованиями к хирургическим способам лечения МФА коронарных и сонных артерий являются не только профилактика сердечно-сосудистых осложнений, увеличение продолжительности жизни и экономические эффекты, но и улучшение качества жизни пациента и формирование приверженности мерам вторичной профи-

лактики. Приверженность не может быть высокой без достаточного уровня когнитивных функций.

С учетом дефицита данных по оценке неврологических исходов второго типа при различных вариантах реваскуляризации головного мозга и сердца целью исследования явилась сравнительная оценка ранних неврологических исходов второго типа при симультанном и гибридном хирургических вмешательствах у пациентов с МФА коронарных и брахицефальных артерий.

Материалы и методы

Дизайн проспективного наблюдательного исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (Кемерово, Россия). Все пациенты находились в стационарных условиях нейрохирургического отделения Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша и кардиохирургического отделения НИИ КПССЗ.

Обязательными критериями включения в исследование явились: пациенты с клинически или гемодинамически значимым МФА коронарных артерий и ВСА, направленные на гибридное или симультанное хирургическое вмешательство на коронарных артериях и каротидной бифуркации (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарной артерии и односторонняя КЭЭ из ВСА, а также коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и односторонняя КЭЭ из ВСА), готовые и способные пройти все исследования, предусмотренные протоколом исследования; подписанное информированное добровольное согласие на участие в одноцентровом проспективном исследовании, которое включало оценку клиническо-демографических, неврологических и когнитивных показателей до операции и в раннем послеоперационном периоде. Критерии невключения: несоответствие хотя бы одному из перечисленных критериев включения. Показания к хирургической стратегии и риски определяли участники мультидисциплинарной бригады (сердечно-сосудистый и эндоваскулярный хирурги, кардиолог, анестезиолог, невролог). Кроме необходимых методов диагностики с целью оценки дооперационного и послеоперационного неврологического статуса использована общепринятая в клинической практике Модифицированная шкала Рэнкина, так как часть исследуемых больных имели перенесенный инсульт. Нейропсихологическое исследование включало Краткую шкалу оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), Батарейку лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery (FAB)). Для исключения возможной депрессии, как замаскированной причины когнитивных нарушений, пациенты заполняли опросник самооценки депрессии (Beck

Depression Inventory (BDI)). Больных с признаками депрессии исключали из исследования.

Оценка когнитивных функций до симультанного вмешательства, за 2–3 дня, и в раннем послеоперационном периоде, на 5–7-й день, проведена на программно-аппаратном комплексе Status-PF в первой половине дня, в хорошо освещенном кабинете с наблюдением тишины. Исследовали функцию внимания с помощью корректурной пробы Бурдона (КП Бурдона). Учитывали количество переработанных знаков на 1-й (КП Бурдона, 1-я минута) и 4-й (КП Бурдона, 4-я минута) минутах теста, общее количество переработанных знаков (проба Бурдона, ВПЗ), количество совершенных ошибок (КП Бурдона, ВСО), также оценивали коэффициент и объем внимания. Оценка функции кратковременной памяти выполнена с помощью заданий «Запоминания 10 чисел», «Запоминания 10 слов» и «Запоминания 10 бессмысленных слогов». Нейродинамическое исследование включало время реакции сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР СЭ), количество ошибок (СЗМР КО), время реакции подвижности нервных процессов (ПНП СЭ), время выполнения задания (ПНП ВВЗ), количество ошибок (ПНП КО), пропущенное количество сигналов (ПНП ППС).

Исследование работоспособности головного мозга (РГМ) состояло из оценки скорости реакции (РГМ СЭ), количества ошибок (РГМ КО) и пропущенных сигналов (РГМ ППС) при их выполнении. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) диагностирована при снижении исходных показателей памяти, внимания и нейродинамики на 20% в 20% пройденных тестов.

Клиническая характеристика пациентов

Группу исследования составили 43 пациента с МФА коронарных и внутренних сонных артерий: 18 мужчин, направленных на гибридную реваскуляризацию миокарда методом ЧКВ со стентированием и одностороннюю КЭЭ, и 25 мужчин, которым определена тактика в пользу одноэтап-

ного КШ в условиях ИК и КЭЭ. Способ реваскуляризации миокарда определяли с учетом степени поражения коронарного русла по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), тяжесть которого ожидаемо преобладала в группе симультанного вмешательства. Значимость стенозов сонных артерий подтверждена цветным дуплексным сканированием и многосрезовой спиральной компьютерной томографией или селективной ангиографией. Средний процент стеноза ВСА у пациентов группы симультанного вмешательства составил $80,5 \pm 10,1$, у больных группы гибридного вмешательства – $79,1 \pm 10,5$. Группе пациентов с гибридным вмешательством в течение суток первым этапом выполнено ЧКВ со стентированием одной коронарной артерии, вторым этапом – односторонняя КЭЭ. Среди обследованных данной группы 10 (56%) пациентов ранее перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 8 (44%) имели бессимптомное течение атеросклероза ВСА. В группе симультанного вмешательства симптомный атеросклероз ВСА отмечен у 12 (48%) больных, отсутствие – у 13 (52%) пациентов. Для оценки тяжести соматической патологии у обследованных пациентов подсчитан индекс коморбидности Чарльсона, который был сопоставим в группах симультанного и гибридного вмешательств. Проведена сравнительная оценка среднего балла EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) с учетом возможного выполнения прямой реваскуляризации миокарда пациентам с гибридной стратегией, который не отличался между сравниваемыми группами (табл. 1).

Неврологический и когнитивный статус пациентов

Так как часть больных имели в анамнезе ОНМК, степень инвалидизации после инсульта оценена с помощью Модифицированной шкалы Рэнкина. Средний балл по шкале Рэнкина не различался между группами

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой выборки пациентов
Table 1. Clinical characteristics of the study population

Показатель / Parameter	Группа КШ + КЭЭ / Group CABG + CEA (n = 25)	Группа ЧКВ КА + КЭЭ / Group PCI + CEA (n = 18)	p
Возраст, лет / Age, years	64,7±7,5	66±6,5	>0,05
ОНМК в анамнезе / Stroke, n (%)	12 (48)	10 (56)	>0,05
SYNTAX, баллы / score	22,3±8,7	11,2±5,4	0,001
Степень стеноза ВСА по NASCET / Stenosis ICA of NASCET, %	80,5±10,1	79,1±10,5	>0,05
EuroScore II, баллы / score	4,3±2,5	3,3±2,1	>0,05
Индекс Чарльсона / Charlson comorbidity index	6,7±1,6	6,1±1,6	>0,05

Примечание: ВСА – внутренние сонные артерии; КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; ICA – internal carotid artery; PCI – percutaneous coronary intervention.

и свидетельствовал об отсутствии существенных, но о наличии легких нарушений жизнедеятельности. Сравнимые группы пациентов не имели различий по данным шкал MMSE, FAB и BDI (табл. 2).

Оперативное вмешательство

Гибридное оперативное вмешательство всем исследуемым пациентам проведено по следующей схеме: первым этапом выполнено ЧКВ со стентированием коронарной артерии, вторым этапом – односторонняя КЭЭ в условиях комбинированной анестезии. С целью предоперационной подготовки, профилактики тромботических осложнений накануне вмешательства применено 600 мг клопидогрела перорально. Сочетанное оперативное вмешательство всем участникам исследования проведено по следующей схеме: сначала выполнена КЭЭ, затем – КШ в условиях ИК по общепринятой стандартной методике. Из периоперационных параметров возможно сравнение только по показателю длительности пережатия сонной артерии, которая в группе гибридного вмешательства оказалась выше. В группе симультанной операции время ИК и пережатия

аорты, температура перфузии не отличались от продолжительности ИК при стандартном изолированном КШ в учреждении. В обеих группах выполнена полная реваскуляризация миокарда, количество реваскуляризованных артерий в группе симультанного вмешательства закономерно выше (табл. 3).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные клинико-anamнестические и нейропсихологические показатели представлены в виде медианы. Для установления различий между показателями в исследуемых группах и оценки внутригрупповой динамики использовали непараметрические методы.

Результаты

В группе симультанного вмешательства зарегистрированы следующие послеоперационные события: два пациента подверглись рестернотомии по поводу избыточного поступления крови по дренажам в первые сутки послеоперационного периода, кроме того, данная клиническая ситуация потребовала

Таблица 2. Исходный неврологический и когнитивный статус исследуемой выборки пациентов
Table 2. Baseline neurological and cognitive status of the study population

Показатель / Parameter	Группа КШ + КЭЭ / Group CABG + CEA (n = 25)	Группа ЧКВ КА + КЭЭ / Group PCI + CEA (n = 18)	p
Шкала Рэнкина (для пациентов с ОНМК), баллы / Rankin scale (for patients with stroke), score	10 (56%) 2,1±1,7*	8 (44%) 2,2±1,3**	>0,05
MMSE, баллы / score	26,4±1,7	25,0±2,9	>0,05
FAB, баллы / score	15,8±1,7	13,8±3,5	>0,05
BDI, баллы / score	5,09±3,9	5,6±6,0	>0,05

Примечание: * – для пациентов, перенесших ОНМК в группе симультанного вмешательства; ** – для пациентов, перенесших ОНМК в группе гибридного вмешательства; КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BDI – опросник самооценки депрессии Бека; FAB – батарея лобной дисфункции; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса.

Note: * – patients with stroke after CEA and on-pump CABG; ** – patients with stroke after PCI and CEA; BDI – Beck Depression Inventory; CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; FAB – Frontal Assessment Battery; MMSE – Mini-Mental State Examination; PCI – percutaneous coronary intervention.

Таблица 3. Интраоперационные параметры исследуемой выборки пациентов
Table 3. Intraoperative variables of the study population

Показатель / Parameter	Группа КШ + КЭЭ / Group CABG + CEA (n = 25)	Группа ЧКВ КА + КЭЭ / Group PCI + CEA (n = 18)	p
Время пережатия сонной артерии, мин / Carotid artery, clamping time, min	24,7±5,4	27,3±5,6	0,05
Длительность ИК, мин / Cardiopulmonary bypass duration, min	81,5±25,3	–	–
Длительность пережатия аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min	51,7±15,8	–	–
Температура перфузии, °C / Perfusion temperature, °C	35,6±0,3	–	–
Количество шунтов/стентированных артерий / Number of shunts/stenting of the artery	2,5±0,6	1±0,2	0,003

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; PCI – percutaneous coronary intervention.

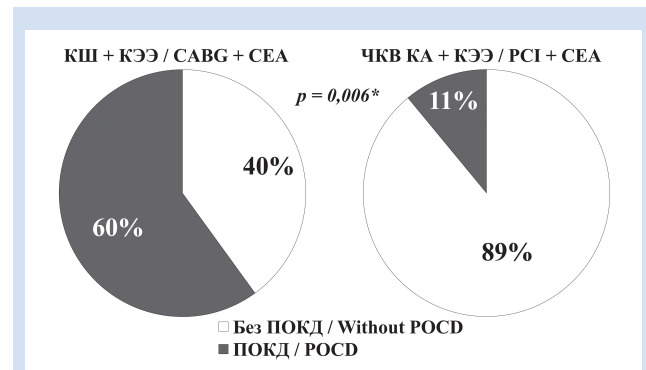
кровезамещения. Большая часть больных имели гидроторакс или гидроперикард, не требующий пункции или дренирования. Послеоперационный локальный диастаз грудины сформирован у трех пациентов, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 13. Послеоперационная пневмония развилась у трех больных группы симультанного вмешательства, также у всех пациентов данной группы отмечена послеоперационная анемия легкой и средней степени тяжести. Указанные осложнения ожидаемы и закономерны для пациентов кардиохирургического профиля. Среди участников исследования не зафиксирован ни одного случая периоперационного инсульта и инфаркта миокарда.

В группе гибридной хирургии в раннем послеоперационном периоде обнаружены следующие осложнения: у двух пациентов сформировалась послеоперационная гематома области вмешательства на сонной артерии, которая потребовала ревизии. Других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальный период не зарегистрировано (табл. 4).

Далее проведен углубленный анализ когнитивных функций, исследование которых каждый пациент прошел до (за 1–2 дня) и после (на 5–7-е сут) операции. В раннем послеоперационном периоде у больных группы гибридной реваскуляризации повышался объем внимания. Кроме того, в динамике участники группы гибридного вмешательства запомнили большее количество слогов по сравнению с дооперационным периодом. У пациентов группы симультанного лечения достоверно увеличивалась скорость реакции в тесте СЗМР. Других достоверных внутригрупповых различий между дооперационным и послеоперационным периодами не выявлено. Определены значимые межгрупповые различия по показателям внимания. Так, пациенты после гибридной стратегии лечения прорабатывали

большее количество знаков на первой и четвертой минутах теста корректурной пробы Бурдона, также в группе преобладало общее количество переработанных знаков данного теста. Скорость выполнения теста РГМ была выше у пациентов группы гибридного вмешательства (табл. 5).

Для оценки неврологических исходов второго типа проведен индивидуальный анализ частоты развития ПОКД в обеих группах лечения. Несмотря на положительную динамику показателя скорости СЗМР, в группе после симультанной операции ранняя ПОКД развилась у 15 (60%) пациентов, в группе гибридного вмешательства – у 2 (11%) больных ($p = 0,006$), оценка шансов ($OR \pm SE$) составила $12,5 \pm 3,2$ (рисунок).



Частота развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших симультанное и гибридное вмешательство на сонных и коронарных артериях

Примечание: * – различия между группами по частоте развития ранней ПОКД; КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

The incidence of early POCD in patients undergoing simultaneous and hybrid revascularization of the carotid and coronary arteries
Note: * – differences between groups in the frequency of early POCD; CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; POCD – postoperative cognitive dysfunction; PCI – percutaneous coronary intervention.

Таблица 4. Клинические осложнения в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших симультанное и гибридное вмешательство на сонных и коронарных артериях

Table 4. Early clinical complications in patients undergoing simultaneous and hybrid revascularization of the carotid and coronary arteries

Показатель / Parameter	Группа КШ + КЭЭ / Group CABG + CEA (n = 25)	Группа ЧКВ КА + КЭЭ / Group PCI + CEA (n = 18)	P
Кровотечение/рестернотомия / Bleeding/resternotomy, n (%)	2 (8)	–	–
Гидроторакс/гидроперикард / Hydrothorax/hydropericardium, n (%)	23 (92)	–	–
Диастаз грудины / Diastasis of the sternum, n (%)	3 (12)	–	–
Пароксизмальная форма ФП / Atrial fibrillation, paroxysm, n (%)	–	–	–
Пневмония / Pneumonia, n (%)	3 (12)	–	–
Анемия / Anemia, n (%)	19 (75)	–	–
Послеоперационная гематома зоны КЭЭ, ревизия / Hematoma of the CEA, revision, n (%)	0 (0)	2 (11)	>0,05

Примечание: КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; PCI – percutaneous coronary intervention.

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде наблюдения в группе пациентов с симультанным вмешательством не выявлено значимых ухудшений показателей памяти, внимания и нейродинамики, при этом ранняя ПОКД отмечена у 60% данных больных. Пациенты, перенесшие гибридное вмешательство, продемонстрировали преимущества в сравнении с больными группы симультанного лечения по показателям памяти, внимания и нейродинамики в раннем послеоперационном периоде, а также имели низкий процент развития ранней ПОКД.

Обсуждение

Ранее проведенные в НИИ КПССЗ исследова-

ния разных хирургических стратегий при МФА коронарных и сонных артерий продемонстрировали плюсы и минусы гибридного и симультанного вмешательств с клинической точки зрения [4, 6]. Однако до сих пор не оценены когнитивные функции у пациентов с разной хирургической тактикой как в нашей практике, так и по данным литературы. Существующие в настоящее время клинические рекомендации также не отражают доказательной базы для выбора хирургической стратегии с позиции клинических и неврологических преимуществ. В представленном исследовании реваскуляризация миокарда методом ЧКВ со стентированием коронарных артерий применена преимущественно

Таблица 5. Показатели памяти, внимания и нейродинамики у пациентов, перенесших симультанное и гибридное вмешательства на сонных и коронарных артериях
Table 5. Indicators of memory, attention and neurodynamics in patients undergoing simultaneous and hybrid revascularization of the carotid and coronary arteries

Показатель / Parameter	Группа КШ + КЭЭ / Group CABG + CEA (n = 25)		Группа ЧКВ КА + КЭЭ / Group PCI + CEA (n = 18)		P
	До операции / Before operation (1)	После операции / After operation (2)	До операции / Before operation (3)	После операции / After operation (4)	
СЗМР СЭ, мс / VMRT, ms	665,6±106,2	626,7±116,4	734,6±191,9	583,0±97,3	¹⁻³ >0,05 ¹⁻² = 0,03
СЗМР КО, количество / VMRT number of errors	2,5±3,4	2,3±2,9	3,0±3,8	1,25±1,5	¹⁻³ >0,05
ПНП ВВЗ, мс / FMNP total time, ms	83,4±12,6	84,5±26,07	92,2±29,02	74,2±5,7	¹⁻³ >0,05
ПНП СЭ, мс / FMNP, ms	493,2±59,4	487,6±58,4	516±94,3	435,0±42,1	¹⁻³ >0,05
ПНП КО, количество / FMNP number of errors	25,3±8,8	25,6±8,3	25,8±10,9	26,7±6,8	¹⁻³ >0,05
ПНП ППС, количество / FMNP, missed signals	18,1±9,9	18,04±9,6	18,1±14,5	14,2±7,8	¹⁻³ >0,05
ОВ, количество / Attention span	6,02±5,5	5,2±1,6	3,4±2,3	6,0±2,7	¹⁻³ >0,05 ³⁻⁴ = 0,05
КП Бурдона, 1-я минута, количество / Bourdon's test, first minute	65,3±27,02	68,1±24,4	79,5±19,1	104,3±41,8	¹⁻³ >0,05 ²⁻⁴ = 0,02
КП Бурдона, 4-я минута, количество / Bourdon's test, fourth minute	84,6±29,5	85,06±24,8	103,3±35,7	129,0±31,2	¹⁻³ >0,05 ²⁻⁴ = 0,005
КП Бурдона, ВПЗ, мс / Bourdon's test, total number of characters	308,4±95,6	307,3±94,1	354,8±68,2	446,6±152,1	¹⁻³ >0,05 ²⁻⁴ = 0,02
КП Бурдона, ВСО, количество / Bourdon's test, number of errors	8,4±5,4	8,6±5,8	9,8±4,07	12,0±5,1	¹⁻³ >0,05
КВ, количество / Attention index	34,7±15,8	34,4±16,2	33,7±17,07	34,9±18,2	¹⁻³ >0,05
РГМ СЭ, мс / BP, ms	468,7±46,6	480,1±52,5	464,28±66,8	417,0±30,6	¹⁻³ >0,05 ²⁻⁴ = 0,02
РГМ КО, количество / BP number of errors	105,9±27,5	101,6±31,9	98,5±48,4	127,0±34,9	¹⁻³ >0,05
РГМ ППС, количество / BP, missed signals	66,5±42,6	68,9±44,9	64,7±69,3	61,0±42,6	¹⁻³ >0,05
Запоминание 10 чисел, количество / 10 numbers memorizing test	4,6±1,7	4,01±1,62	3,6±1,9	4,6±0,5	¹⁻³ >0,05
Запоминание 10 бессмысленных слогов, количество / 10 syllables memorizing test	3,09±1,4	3,1±1,4	2,7±1,3	4,1±1,6	¹⁻³ >0,05 ³⁻⁴ = 0,05
Запоминание 10 слов, количество / 10 words memorizing test	4,2±1,3	4,3±1,4	4,4±1,6	4,8±1,7	¹⁻³ >0,05

Примечание: ВВЗ – время выполнения задания; ВПЗ – всего переработано знаков; ВСО – всего совершенных ошибок; КА – коронарные артерии; КВ – коэффициент внимания; КО – количество ошибок; КП – корректурная проба Бурдона; КШ – коронарное шунтирование; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ОВ – объем внимания; ПНП – подвижность нервных процессов; ППС – пропущено положительных сигналов; РГМ – работоспособность головного мозга; СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция; СЭ – средняя экспозиция; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: BP – brain performance; CABG – coronary artery bypass surgery; CEA – carotid endarterectomy; FMNP – functional mobility of the nervous processes; PCI – percutaneous coronary intervention; VMRT – complex visual-motor reaction time.

при однососудистом поражении коронарного русла, а также с учетом технической возможности выполнения ЧКВ, тогда как в группу КШ были отобраны пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, что подтверждено более высоким баллом по шкале SYNTAX.

На сегодняшний день в рамках научных исследований зачастую оценивают состояния когнитивных функций после «открытых» кардиохирургических операций, тогда как подобные исследования у пациентов после малоинвазивных операций нераспространенное явление. Так как ЧКВ не имеет компонентов ИК и направлена на минимизацию хирургической травмы, негативное влияние на когнитивные функции малоизучено.

При гибридном способе реваскуляризации миокарда и головного мозга зафиксировано ожидаемо меньшее количество клинических осложнений и отсутствие неврологических осложнений второго типа в раннем послеоперационном периоде. Известно, что одной из причин неврологических осложнений при ЧКВ является эмболия. Источниками эмболии при ЧКВ коронарных артерий служат воздух, формирование тромба внутри катетера или на его поверхности, дислокация атероматозных частиц артерий и аорты. Поэтому ЧКВ могут осложняться «тихими» инфарктами головного мозга (без острых неврологических симптомов) в ранние сроки после вмешательства, что способствует формированию когнитивных дисфункций в отдаленном периоде [7]. Следовательно, отсутствие значимых изменений когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде не исключает риска формирования поздней ПОКД.

Более распространенными являются исследования когнитивного статуса при изолированной КЭЭ, которые подтверждают пользу или нейтральный эффект на когнитивный статус [2, 8, 9]. С другой стороны, с учетом исходной ишемии головного мозга на фоне церебрального атеросклероза, исходного снижения когнитивных функций, риска усугубления данных состояний на фоне пережатия сонной артерии и неизбежного использования препаратов для общей анестезии процедура КЭЭ небезопасна. При анализе эффективности гибридного вмешательства важно учитывать не только профилактику клинических осложнений, но и возможное положительное влияние на профилактику неврологических осложнений второго типа.

Первичным ожидаемым благоприятным исходом КШ в комбинации с КЭЭ является предотвращение ОНМК и острого коронарного события, что подтверждено в настоящем исследовании. Однако данное вмешательство сопровождалось развитием ранней ПОКД у большинства пациентов. Описанная ситуация объяснима как позицией компонентов ИК, так и процедурой КЭЭ. Так, из-

вестно, что при КЭЭ потенцируется ишемическое нейрональное повреждение вследствие ухудшения мозгового кровотока при временном пережатии общей сонной артерии, что ухудшает когнитивные показатели; кроме того, КЭЭ характеризуется высоким риском церебральной микро- и макроэмболии [10, 11]. Однако идентичную КЭЭ выполняют больным при гибридном вмешательстве, поэтому остается открытым вопрос о вкладе КЭЭ в послеоперационный когнитивный статус больных, так как большинство пациентов этой группы не имели когнитивных ухудшений в раннем послеоперационном периоде. Вероятнее всего, худшие показатели когнитивных функций у больных с симультанным вмешательством обусловлены ИК. Сравнительная оценка ранних послеоперационных исходов у пациентов с МФА, подверженных разным хирургическим стратегиям, показала разные клинические и неврологические исходы, преимущества и недостатки.

Несмотря на возможные негативные последствия оперативных вмешательств, потребность в реваскуляризации сердца и головного мозга будет ожидаемо увеличиваться, при этом при выборе хирургической помощи таким больным следует учитывать, что симультанное вмешательство более предпочтительно при многососудистом, а гибридные технологии – при изолированном поражении коронарных артерий.

Таким образом, пациенты с МФА коронарных и брахиоцефальных артерий, перенесшие реваскуляризацию сердца и головного мозга способом симультанным и гибридным методами, имеют различные исходы когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде. Из негативных последствий симультанного вмешательства можно выделить развитие ранней ПОКД, что закономерно, так как вмешательство сопровождается ИК. Отсутствие ранней ПОКД в группе гибридного вмешательства является положительным исходом, но не исключает развитие отсроченной дисфункции, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

У пациентов с МФА гибридный метод реваскуляризации сосудистых бассейнов показал меньшую частоту ранних когнитивных расстройств по сравнению с симультанным, что позволяет учитывать данное обстоятельство при выборе хирургической тактики при исходном дефиците когнитивных функций у данной категории больных.

Конфликт интересов

О.В. Малева заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Иванов и

О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование проводилось при поддержке

фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири», номер государственной регистрации 0546-2015-0012.

Информация об авторах

Малева Ольга Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7980-7488

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Тарасова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

МОВ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТОА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТИВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИСВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Maleva Olga V., Senior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7980-7488

Trubnikova Olga A., Ph.D, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Tarasova Irina V., Ph.D, Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Ivanov Sergej V., M.D., Ph.D., Leading Researcher at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Contribution Statement

MOV – data collection, analysis and interpretation, contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TOA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TIV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ISV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Гаврилова О.В., Стаховская Л.В., Буклина С.Б., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Беляев А.Ю., Ахметов В.В., Скворцова В.И. Когнитивные функции у больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головы до и после каротидной эндартерэктомии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 4:18-22.
3. Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Плотников М.П., Андриянова А.В., Шипулин В.М. Анализ результатов хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 3: 35-42.
4. Тарасов Р.С., Иванов С.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Зинец М.Г., Барбараш Л.С. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 4: 15-24.
5. Лысенко А. В., Белов Ю. В., Стоногин А. В. Одномоментная реконструкция брахицефальных артерий и коронарное шунтирование. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 3:10-18. doi.org/10.17116/hirurgia2015310-18.
6. Малева О.В., Трубникова О.А., Сырова И.Д., Головин А.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Ранние неврологические исходы после коронарного шунтирования в сочетании с каротидной эндартерэктомией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019; 12: 386-394. doi: 10.17116/kardio201912051386.
7. Bendszus M., Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):364-72. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70412-4.
8. Виноградов Р.А., Тимченко Л.В., Торгашова А.Н., Бондарович К.А., Капран Т.И., Селедцов В.В. Динамика высших психических функций у больных со стенозирующим поражением внутренних сонных артерий до и после хирургической реваскуляризации головного мозга. *Неотложная медицинская помощь. Журнал имени Н.В. Склифосовского* 2017; 221-227. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-221-227.
9. Schröder J., Heinze M., Günther M., Cheng B., Nickel A., Schröder T., Fischer F., Kessner S.S., T. Magnus, Fiehler J., Larena-Avellaneda A., Gerloff C., Thomall G. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis. *Neuroimage. Clinical.* 2019; 22: 101779. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101779.
10. Евсеев М.А., Чумаченко Е.Д., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л. Безопиатная анестезия при вмешательствах на экстракраниальных артериях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7: 94-101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101.
11. Шмелёв В.В., Неймарк М.Н. Маркеры нейрональной ишемии, неврологические осложнения и их коррекция при каротидной эндартерэктомии в зависимости от вида анестезии. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 1: 13-17.

REFERENCES

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Gavrilova O.V., Stakhovskaya L.V., Buklina S.B., Usachev D.Yu., Lukshin V.A., Belyaev A.Yu., Akhmetov V.V., Skvortsova V.I. Cognitive functions in patients with stenotic lesions of the great arteries of the head before and after carotid endarterectomy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011; 4:18-22. (In Russian)
3. Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Plotnikov M.P., Andriyanova A.V., Shipulin V.M. Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 3: 35-42. (In Russian)
4. Tarasov R. S., Ivanov S. V., Kazantsev A. N., Burkov N.N., Anoufrieve A.I., Zinets M.G., Barbarash L.S. Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 4: 15-24. (In Russian)
5. Lysenko A.V., Belov YU.V., Stonogin A.V.. Simultaneous brachiocephalic arteries reconstruction and coronary artery bypass grafting. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015;(3):10-18. (In Russian) doi.org/10.17116/hirurgia2015310-18.
6. Maleva O.V., Trubnikova O.A., Syrova I.D., Golovin A.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Early neurological outcomes after simultaneous coronary artery bypass surgery and carotid endarterectomy. 2019; 12: 386-394. (In Russian) doi: 10.17116/kardio201912051386.
7. Bendszus M., Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):364-72. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70412-4.
8. Vinogradov R.A., Timchenko L.V., Torgashova A.N., Bondarovich K.A.1, Kapran T.I.1, Seledtsov V.V.1 Dynamics of higher mental function in patients with obliterating lesions of internal carotid arteries in surgical brain revascularization. *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2017; 221-227. (In Russian) doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-221-227
9. Schröder J., Heinze M., Günther M., Cheng B., Nickel A., Schröder T., Fischer F., Kessner S.S., T. Magnus, Fiehler J., Larena-Avellaneda A., Gerloff C., Thomall G. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis. *Neuroimage. Clinical.* 2019; 22: 101779. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101779.
10. Evseev M.A., Chumachenko E.D., Plotnikov G.P., Shukevich D.L. Opioid-free anesthesia for extracranial bypass surgeries in patients with polyvascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7: 94-101. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101.
11. Shmelev V.V., Neymark M.I. Markers of ischemic neuronal damage, neurological complications of carotid endarterectomy and their management depending on anesthesia type. *Kazan medical journal.* 2013; 1: 13-17. (In Russian)

Для цитирования: Малева О.В., Трубникова О.А., Тарасова И.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Ранние неврологические исходы второго типа при симультанном и гибридном вмешательствах у пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных и брахицефальных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(4): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-58-67

To cite: Maleva O.V., Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Secondary neurological outcomes in patients with brachiocephalic and coronary artery disease in the early postoperative period after simultaneous and hybrid surgical treatment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(4): 58-67. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-58-67