

Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование

Е.А.Сергеев, Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников ✉, Т.А.Бродская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 690920, Россия, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

Резюме

Интраоперационная защита легких при операциях с искусственным кровообращением (ИК) является актуальной задачей клинической медицины. **Целью** исследования явилась оценка эффективности интраоперационного введения будесонида через небулайзер для коррекции волемического статуса легких и транспорта кислорода (ТК) у больных с коморбидностью ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при коронарном шунтировании (КШ) с ИК. **Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ, поступивших на плановое КШ с ИК. В 1-ю группу вошли 20 больных, которым в процессе ИК проводилась малообъемная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с ингаляцией будесонида, во 2-ю — 20 больных, которым ИК выполнялось с отключением ИВЛ. Показатели легочной волеми регистрировали методом транспульмональной термодилуции на трех этапах: до начала ИК, после его завершения и через сутки после КШ. **Результаты.** Установлено, что после отхода от ИК у лиц 1-й группы индекс внесосудистой воды в легких (ВСВЛ) снижался на 23 %, а у больных 2-й группы он увеличивался на 24 %. Через сутки после КШ эти различия сохранялись. После завершения ИК и через сутки после него у больных, получавших будесонид, индекс проницаемости легочных сосудов достоверно снижался, а у лиц из 2-й группы он возрастал с максимальным подъемом на 2-м этапе исследования. Показатели индекса доставки и коэффициента утилизации кислорода в динамике наблюдения у всех больных находились в референсном диапазоне, а индекс его потребления не достигал нижней границы физиологической нормы. В этой когорте больных на 2-м и 3-м этапах исследования фиксировался максимальный уровень фракции легочного шунта крови (16 и 12 % соответственно) и значительное снижение индекса оксигенации (240–290 у. е.). Продолжительность послеоперационной ИВЛ во второй группе была достоверно больше, а длительность госпитального лечения в группах сравнения существенно не различалась. **Заключение.** Протективные эффекты сочетания аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ проявлялись снижением проницаемости легочных капилляров, объема ВСВЛ, улучшением оксигенирующей функции легких, сокращением числа респираторных осложнений и длительности ИВЛ в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, коронарное шунтирование, будесонид, защита легких.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

Финансирование. Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Для цитирования: Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бродская Т.А. Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 687–695. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-687-695

Budesonid as a means of intraoperative lung protection during coronary bypassing in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: a pilot study

Evgeniy A. Sergeev, Boris I. Gel'tser, Vladimir N. Kotel'nikov ✉, Tat'yana A. Brodskaya

Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: pos. Ayaks 10, o. Russkiy, 690920, Vladivostok, Russia

Abstract

Lung protection during surgeries with artificial circulation (AC) is a vital task in clinical medicine. **The aim.** Evaluation of the effectiveness of intraoperative administration of nebulized budesonide for correcting the volume status of the lungs and oxygen transport in patients with concomitant coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during coronary artery bypass grafting (CABG)

with artificial circulation (AC). **Methods.** The pilot clinical study included 40 patients with concomitant CHD and COPD who were admitted for scheduled CABG with AC. The first groups consisted of 20 patients who underwent low-volume artificial lung ventilation (AVL) with inhalation of nebulized budesonide in the process of AC; the second group consisted of 20 patients who underwent AC according to a routine technique with AVL off. Lung volumetric status parameters were recorded by transpulmonary thermodilution using the Pulsion PiCCO in three stages: before the onset of AC, after its completion and one day after AC. **Results.** It was established that after withdrawal from AC, indices of extravascular water in the lungs (IEWL) decreased by 23% in the first group and increased by 24% in the second group. After the completion of AC and a day after it, IEWL significantly decreased in patients receiving budesonide and increased with a maximum rise at the second stage of the study in the second group. The index of oxygen delivery and utilization over time was within the reference range in all patients. The index of oxygen consumption did not reach the physiologically normal lower limit. The maximum level of pulmonary bypass blood fraction (16 and 12%, respectively) and a significant decrease in oxygenation index (240 – 290 c. u.) were recorded in this cohort of patients at the 2nd and 3rd stages of the study. The duration of postoperative ventilation was significantly longer in the second group, while the duration of in-hospital treatment did not differ significantly before the groups. **Conclusion.** The protective effects of the combination of aerosol therapy with budesonide and low-volume AVL were manifested by a decrease in the permeability of the pulmonary capillaries, the volume of IEWL, an improvement in the oxygenating function of the lungs, a decrease in the number of respiratory complications and the postoperative duration of AVL.

Key words: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, budesonide, lung protection.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical expertise. The study protocols were approved by the local ethics committee of School of Medicine of the Far Eastern Federal University under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, and were in line with the Declaration of Helsinki of the World Association «Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans.» Informed consent for the study was obtained from each patient.

Funding. This work was supported in part by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No.19-29-01077.

For citation: Sergeev E.A., Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Brodskaya T.A. Budesonid as a means of intraoperative lung protection during coronary bypassing in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 687–695 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-687-695

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) относится к наиболее частым вариантам неслучайного сочетания болезней. Среди больных старших возрастных групп сочетание ХОБЛ и ИБС достигает 62 %, а уровень смертности в этой когорте превышает 50 % [1]. Коронарное шунтирование (КШ) относится к ведущим технологиям реваскуляризации миокарда, позволяющим увеличить продолжительность и качество жизни больных. В ряде работ показано, что коморбидность ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным фактором, ограничивающим результативность КШ на различных горизонтах наблюдения [2]. К одной из причин респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ относят острые повреждения легких (ОПЛ), ассоциированные с искусственным кровообращением (ИК), вероятность развития которых у больных ХОБЛ существенно выше, чем среди лиц без легочной патологии [3]. Патфизиологические эффекты ИК связаны с системным воспалительным ответом клеток крови на контакт с контуром экстракорпорального кровообращения, что приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и альвеолярной ткани [4]. Установлено, что при сочетании ХОБЛ и ИБС сразу после завершения ИК и через 1 сутки после операции проницаемость легочных капилляров и объем внесосудистой жидкости в легких были значимо выше, чем у больных ИБС с другими вариантами коморбидности [5]. В настоящее время общепринятым подходом при выполнении КШ в условиях ИК является отключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), поскольку их механическое движение затрудняет работу кардиохирургов. Отсутствие вентиляции легких относят к ключевым факторам их микроателектазирования и нарушения биомеханических свойств в послеоперационном периоде. Кроме того, ишемия легких

после прекращения их кровоснабжения через легочную артерию в период ИК является дополнительным триггером респираторной дисфункции. Реперфузия ишемизированных легких запускает патофизиологические процессы, проявляющиеся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы легких, микротромбообразованием, снижением функциональной активности сурфактанта [3]. Выраженность ОПЛ после КШ с ИК может варьировать от субклинических проявлений до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который встречается у 2 % больных [5]. Таким образом, патогенез ОПЛ при ИК обусловлен комбинацией воспалительных, ишемических и реперфузионных факторов, реализация которых при сочетании ИБС и ХОБЛ ассоциируется с более высоким риском респираторных осложнений и необходимостью совершенствования технологий их профилактики. Ранее было показано, что применение перед ИК метилпреднизолона ограничивало интенсивность системной воспалительной реакции (СВР), но не влияло на уровень легочного шунта и биомеханические параметры легких [4]. Использование ИВЛ малыми дыхательными объемами (ДО) при проведении ИК улучшало оксигенирующую функцию легких в раннем послеоперационном периоде [6]. Вместе с тем работ, в которых представлены данные об интраоперационном применении ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) для профилактики ОПЛ, индуцированных факторами кардиохирургического стресса, не обнаружено, что побудило авторов к более детальному исследованию этой проблемы.

Целью исследования явилась оценка эффективности интраоперационного введения будесонида через небулайзер для коррекции волемического статуса легких и транспорта кислорода у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при КШ с ИК.

Материалы и методы

В пилотное клиническое исследование включены 40 больных ИБС (34 мужчины и 6 женщин) с медиканой (*Me*) возраста 66 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 58–76), в 2020–2021 гг. поступивших в Медицинский центр Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) для планового КШ. Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом Школы медицины ДВФУ и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования. У всех больных на догоспитальном этапе выявлена ХОБЛ II–III стадий стабильного течения. Методом случайной выборки пациенты распределены на две группы:

- 1-я ($n = 20$) — пациенты, у которых в процессе ИК проводилась ИВЛ с ДО 6–8 мл / кг (пиковое давление на вдохе — ≤ 15 мбар; положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 3–5 мбар; соотношение вдоха и выдоха — 1 : 1; частота дыхания — 5–8 в минуту) в сочетании с аэрозольной терапией будесонидом в дозировке 1 000 мкг. Для введения препарата использовался мембранный небулайзер (*Aeroneb Pro*, *Aerogen*, Ирландия), встроенный в контур наркозно-дыхательного аппарата (*Dräger Primus*, Германия) через Y-образный переходник. Ингаляция препарата начиналась за 5–7 мин до ИК и продолжалась до снятия зажима с аорты (*Me* — 63,8 мин);
- 2-я ($n = 20$) — пациенты, у которых КШ проводилось по рутинной методике с отключением ИВЛ. Больные ХОБЛ до КШ получали стандартную бронхолитическую терапию β_2 -агонистами длительного действия, антихолинергическими препаратами или их фиксированными комбинациями, согласно рекомендациям Российского респираторного общества [7]. Всем больным до КШ проводилось спирометрическое исследование на аппарате *Spirolab-III* (Италия).

У больных обеих групп диагностированы хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III функциональных классов по классификации NYHA и контролируемая артериальная гипертензия III стадии. Основные показатели дооперационного клинико-функционального статуса больных представлены в табл. 1.

Волемический статус легких исследовали методом транспульмональной термодилуции с использованием модуля *Pulsion PiCCO Plus* (Германия) после катетеризации плечевой артерии на трех этапах: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (1-й этап); после завершения ИК и инактивации гепарина (2-й этап); через 24 ч после оперативного вмешательства (3-й этап). Регистрировали внесосудистую воду легких (ВСВЛ) и ее индекс (ИВСВЛ), а также легочный объем крови (ЛОК), рассчитываемый как ГКДО — ВСВЛ, где ГКДО — глобальный конечный диастолический объем. Индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) определяли по отношению ВСВЛ / ЛОК [8]. Для вычисления параметров транспорта кислорода определяли газовый состав артериальной и смешанной венозной крови на газоана-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных до коронарного шунтирования; *Me* (95%-ный ДИ)

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients before bypass surgery; *Me* (95% CI)

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 20	
Возраст, годы	67,6 (59,6–76,2)	65,4 (58,0–74,3)	0,27
Мужчины, <i>n</i> (%)	18 (90)	16 (80)	0,08
Индекс курения, пачко-лет	38,7 (26,5–50,7)	39,8 (27,0–48,8)	0,074
ИМТ, кг / м ²	28,6 (23,50–30,24)	27,5 (25,5–29,4)	0,062
АГ, <i>n</i> (%)	18 (90)	20 (100)	0,07
ФП, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (10)	0,74
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (25)	2 (10)	0,026
ОФВ ₁ , % _{дож.}	65,4 (60,7–68,1)	67 (61,4–69,6)	0,08
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	64 (59–73)	68 (61–76)	0,072
СД 2-го типа, <i>n</i> (%)	7 (35)	3 (15)	0,017
ФВ ЛЖ, %	47,8 (40,2–60,4)	55,7 (48,0–63,4)	0,028
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт. ст.	36,5 (29,8–38,2)	38,3 (33,8–42,8)	0,24
СКФ, мл / мин / 1,73 м ²	68,7 (60,4–81,4)	70,2 (66,7–85,6)	0,054
ИК, мин	86,7 (77,5–94,8)	85,5 (71,7–99,3)	0,15
Пережатие аорты, мин	63,8 (66–69)	67,7 (65–74)	0,34

Примечание: *Me* — медиана; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ИМ — инфаркт миокарда; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СД — сахарный диабет; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ — эхокардиография; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИК — искусственное кровообращение.

лизаторе (*Radiometer ABL-800*, Дания). Фиксировали следующие показатели:

- PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови;
- PaCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови;
- SvO_2 — сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия;
- ctvO_2 — концентрацию кислорода в смешанной венозной крови;
- ctaO_2 — концентрацию кислорода в артериальной крови;
- индекс доставки кислорода DO_2I (сердечный индекс (СИ) $\times \text{ctaO}_2$);
- VO_2I (индекс потребления кислорода) (СИ $\times (\text{ctaO}_2 - \text{ctvO}_2)$).

Коэффициент утилизации кислорода (O_2ER) рассчитывался следующим образом:

$$\text{VO}_2 / \text{DO}_2 \times 100 \%,$$

где VO_2 — потребление, а DO_2 — доставка кислорода.

Легочный шунт крови (Qs / Qt) определяли по формуле:

$$\text{Qs} / \text{Qt} = (\text{CcO}_2 - \text{ctaO}_2) / (\text{CcO}_2 - \text{ctvO}_2),$$

где CcO_2 — концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови.

В свою очередь, для расчета CcO_2 использовалась следующая формула:

$$\text{CcO}_2 = [(\text{ctaO}_2) \times (1,33) \times (\text{SaO}_2)] + [(\text{PaO}_2) \times (0,00314)],$$

где SaO_2 — сатурация кислородом крови; 1,33 — коэффициент Гюфнера; 0,00314 — показатель свободного растворенного кислорода в плазме крови.

Индекс оксигенации (ИО) рассчитывался как отношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, где FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения *Statistica 10* (*StatSoft, Inc.*, США) и *Excel (Microsoft Office, 2018)* в среде операционной системы *Windows 10*. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных и категориальных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательной статистики — *Me* и 95%-ного ДИ. Межгрупповой сравнительный анализ проводился с помощью *U*-критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении показателей клинико-функционального статуса больных до КШ выявлена более

заметная, по сравнению с показателями больных 2-й группы, распространенность среди лиц 1-й группы сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе, а также достоверно меньшее значение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (см. табл. 1). Анализ индикаторов волемического статуса легких показал, что уровень ВСВЛ на 1-м этапе измерения у обследованных 1-й группы был значимо выше, чем у пациентов, которым КШ проводилось по рутинной методике. Такой результат можно объяснить более выраженным ограничением сократительной функции ЛЖ у этой когорты больных (табл. 2). При этом ИВСВЛ в группах сравнения не имел статистически значимых различий. Ранее было показано, что клиническая интерпретация абсолютных значений ВСВЛ менее информативна, чем таковая ИВСВЛ, а данный индекс является более чувствительным маркером для выявления субклинических признаков свободной жидкости в легких [8, 9]. После отхода от ИК у лиц, получавших ингаляции будесонида, ИВСВЛ снижался на 23 %, а у обследованных 2-й группы фиксировался его прирост на 24 %. Через сутки после КШ эта тенденция усиливалась и различие между группами достигало 50 %. До операции значения ЛОК в группах сравнения достоверно не различались и в 1,5 раза превышали верхнюю границу нормативных значений. После отхода от ИК уровень ЛОК в группах сравнения существенно не изменялся, а через сутки после КШ отмечено снижение этого параметра на 6–8 % от исходных значений. На 1-м этапе исследования межгрупповые различия показателя ИПЛС не фиксировались, а после отхода от ИК и через 24 ч после него динамика его изменений была разнонаправленной. Так, среди пациентов, получавших будесонид, этот индикатор снижался, а у лиц 2-й группы — возрастал с максимальным подъемом на 2-м этапе измерения. Следует отметить, что ИПЛС, в отличие от ИВСВЛ, у всех обследованных находился в нормативном диапазоне (1–3 у. е.). Этот факт может указывать на то, что в период реперфузии одной из причин увеличения внесосудистой воды является контракtilная дисфункция «оглушенного» миокарда, усугубляющая нарушения кровообращения в малом круге. При оценке доставки кислорода к тканям было отмечено, что во всех точках измерения показатель DO_2I у больных обеих групп находился в референсном диапазоне. После отхода от ИК среди пациентов, получавших будесонид, прирост этого показателя составлял 17 %, а через сутки после КШ — 24 %. У больных 2-й группы, напротив, на 2-м этапе исследования DO_2I снижался на 33 % от исходного уровня с последующим подъемом на 9 % через сутки после операции. Показатель VO_2I у всех обследованных не достигал нижней границы физиологической нормы в любой точке измерения. Его более заметное снижение регистрировалось после отхода от ИК у больных, которым не обеспечивалась защита легких. Значения O_2ER на всех этапах наблюдения не выходили за пределы нормативных значений (20–30 %) благодаря оптимальному соотношению расчетных компонентов (VO_2I и DO_2I). После отхода от ИК у больных 2-й группы отмечено более заметное

Показатели легочной волеми и транспорта кислорода у коморбидных больных ишемической болезнью легкого до и после коронарного шунтирования; Me (95%-ный ДИ)

Таблица 2

Pulmonary volemic status and oxygen transport in patients with comorbid IHD and COPD before and after bypass surgery; Me (95% CI)

Показатель (нормативный диапазон)	Группа	I этап	II этап	III этап	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅	p ₁₋₆	p ₂₋₅	p ₂₋₆
ВСВЛ, мл	1-я	913,33 (895,7–1200,9) ¹	779,2 (658,2–900) ²	571 (531,8–950,2) ³	0,042	0,038	0,0083	0,044	0,028	0,46	0,037	0,038
	2-я	773,51 (696,2–850,8) ⁴	986,6 (857,2–1100,2) ⁵	815,8 (734,3–956,6) ⁶								
ИВСВЛ, мл / кг (3–7)	1-я	12,1 (8,4–13,2) ¹	9,8 (9,6–11,2) ²	8,3 (7,2–12,5) ³	0,037	0,045	0,024	0,064	0,03	0,06	0,023	0,018
	2-я	11,6 (9–12,4) ⁴	14,5 (10,8–15,7) ⁵	12,5 (11,3–14,6) ⁶								
ЛОК, мл (170–250)	1-я	371,2 (331,8–570,5) ¹	363,3 (349–417) ²	346,5 (298–476) ³	0,3	0,12	0,08	0,18	0,074	0,018	0,073	0,086
	2-я	368 (317,6–434,2) ⁴	370,7 (328,7–419,6) ⁵	342,2 (308,5–426,7) ⁶								
ИПГС, у. е. (1–3)	1-я	2,4 (2,1–2,8) ¹	1,8 (1,2–2) ²	1,64 (1,2–1,7) ³	0,04	0,065	0,015	0,084	0,03	0,08	0,026	0,012
	2-я	2,1 (1,8–2,4) ⁴	2,7 (2,5–3,2) ⁵	2,5 (2–3,2) ⁶								
DO ₂ ¹ , мл / м ² × мин (420–720)	1-я	52,2 (480,8–570,6) ¹	609 (568,4–704,6) ²	646,2 (513,4–708,2) ³	0,056	0,011	0,011	0,1	0,011	0,09	0,012	0,07
	2-я	633 (580,02–683,4) ⁴	475,8 (389–562,8) ⁵	541 (479,4–542,8) ⁶								
VO ₂ ¹ , мл / м ² × мин (200–250)	1-я	178,8 (149,7–194,3) ¹	156 (135,6–206,5) ²	186,7 (140,6–241,2) ³	0,06	0,045	0,075	0,025	0,03	0,042	0,031	0,048
	2-я	186,7 (151,2–212,7) ⁴	143,8 (105,8–159,5) ⁵	170,2 (119,3–221) ⁶								
O ₂ ER, % (20–30)	1-я	28 (23–30) ¹	26 (23–29) ²	27 (22–33) ³	0,1	0,1	0,3	0,07	0,24	0,15	0,08	0,06
	2-я	29 (24–30) ⁴	23 (20–27) ⁵	29 (25–32) ⁶								
Qs / Qt, % (3–7)	1-я	5,7 (4–6) ¹	6,7 (5,8–7,4) ²	5,4 (4,8–6,5) ³	0,07	0,04	0,15	0,08	< 0,001	0,015	0,043	< 0,0001
	2-я	6,2 (5–7) ⁴	16 (12–20) ⁵	12 (10–15) ⁶								
PaO ₂ , мм рт. ст. (80–110)	1-я	95,4 (81,4–97,4) ¹	181,1 (147,69–196,2) ²	94,2 (82,3–110,2) ³	0,09	0,1	0,1	0,2	0,045	0,022	0,03	0,042
	2-я	90,3 (81,5–98,6) ⁴	119,25 (105,3–133,2) ⁵	61,3 (50,1–69,6) ⁶								
PaCO ₂ , мм рт. ст. (34–45)	1-я	43,99 (40,73–47,26) ¹	39,95 (35,66–44,24) ²	38,68 (34,55–42,82) ³	0,06	0,06	0,06	0,06	0,005	0,1	0,07	0,13
	2-я	43,5 (42,22–45,78) ⁴	38,65 (37,15–40,15) ⁵	42,77 (37,9–47,63) ⁶								
PaO ₂ / FIO ₂ , у. е. (> 300)	1-я	465,3 (340,4–451,3) ¹	375 (110,35–499,6) ²	448,6 (318,3–527,1) ³	0,07	0,006	0,09	0,005	0,0002	0,051	0,03	0,003
	2-я	435,2 (417,4–493,1) ⁴	241,7 (210,7–267,6) ⁵	290,3 (240,4–310,2) ⁶								

Примечание: Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; ВСВЛ – внесосудистая вода легких; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; ИТКДО – индекс юнечного диастолического объема крови; ЛОК – легочный объем крови; ИПГС – индекс проницаемости легочных капилляров; DO₂¹ – индекс доставки кислорода; VO₂¹ – индекс потребления кислорода; O₂ER – коэффициент экстракции кислорода; Qs / Qt – легочный шунт крови; PaO₂ / FIO₂ – индекс оксигенации; FIO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; PaCO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; в скобках указаны нормативные величины; p₁₋₆ – достоверность различий между аналогичными показателями на этапах исследования; показатель FIO₂ на 2-м этапе – 0,05; на 1-м и 3-м этапах – 0,21; цифра за скобками – номер соответствующей группы.

Note: normative values are indicated in brackets; p₁₋₆ – significance of differences at separate stages of the study; the FIO₂ index was 0.05 at stage II and 0.21 at stages I and III; the number of the corresponding group is given after parentheses.

(на 26 %) снижение O_2ER относительно исходного уровня. По данным научной литературы, основной причиной нарушения газообмена в легких при КШ в условиях ИК является увеличение Q_s / Q_t [9, 10]. В настоящем исследовании у всех пациентов до КШ значения Q_s / Q_t находились в нормативном диапазоне. После отхода от ИК среди больных, получавших ингаляции будесонида, данный показатель существенно не изменялся и не превышал верхнюю границу нормы. Через сутки после операции фиксировалось его дальнейшее снижение до исходного уровня. У пациентов 2-й группы после отхода от ИК и через сутки после КШ параметр Q_s / Q_t был выше, чем у лиц 1-й группы, в 2,5 и 2,2 раза соответственно. ИО (PaO_2 / FiO_2) относится к индикаторам, характеризующим способность легких к реализации оксигенирующей функции. До КШ в группах сравнения значения данного параметра не имели статически значимых различий. После завершения ИК у больных 1-й группы он снижался на 24 %, но оставался в границах референсного диапазона с последующим возвращением к исходному уровню через сутки после операции. У обследованных 2-й группы на 2-м этапе исследования значение PaO_2 / FiO_2 уменьшалось в 1,8 раза с тенденцией к увеличению через 24 ч после КШ. Кроме того, через сутки после операции у больных этой группы фиксировалось снижение PaO_2 , что может быть обусловлено более заметными, чем в 1-й группе, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы зафиксирован один случай гидроторакса, потребовавший дренирования. Во 2-й группе у 2 больных диагностирована полисегментарная пневмония и у 1 — спонтанный пневмоторакс. Медиана продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде у больных 1-й и 2-й группы составила 3,7 и 4,5 ч соответственно ($p = 0,048$). При этом госпитализация больных 1-й группы длилась 13,5 (9,8–14,6) дня, а у пациентов 2-й группы — 14,3 (10,2–15,2) дня ($p = 0,056$).

Обсуждение

В последние годы большинство исследований, посвященных органопротекции при кардиохирургических операциях с ИК, сосредоточены на совершенствовании профилактических технологий постперфузионных повреждений миокарда и в меньшей степени — на предупреждении ОПЛ. Вместе с тем частота развития легочных осложнений после операций на сердце остается достаточно высокой: плевральный выпот регистрируется у 40–80 % пациентов, ателектазирование легочной ткани — у 50–90 %, острая дыхательная недостаточность — у 8 %, нозокомиальная пневмония — у 3–10 %, а вентилятор-ассоциированная пневмония при продленной ИВЛ — у 30 % [3]. Ранее было показано, что при сочетании ХОБЛ и ИБС риск осложненного течения госпитального периода возрастает в 2,1 раза, а снижение $ОФВ_1 < 60 \%$ ^{долж.} и увеличение остаточного объема легких $> 130 \%$ повышает шансы продленной ИВЛ в 2,5 раза [2]. У больных ХОБЛ газообменная

функция легких исходно ограничена бронхиальной обструкцией, гиперинфляцией, сокращением альвеолярной поверхности, увеличением мертвого пространства, дисфункцией дыхательных мышц. В этих случаях уязвимость органов дыхания к патогенному воздействию факторов кардиохирургического стресса резко возрастает. При этом ОПЛ — среди наиболее опасных осложнений КШ, выполненных в условиях ИК. К субклиническим проявлениям ОПЛ относят дисбаланс волемического статуса легких, который развивается вследствие повышения проницаемости легочных сосудов [9, 10]. Использование показателей волемического статуса легких и транспорта кислорода позволило оценить протективный потенциал небулизированного будесонида для защиты респираторной системы от комплекса повреждающих факторов СВР и ишемии / реперфузии. Установлено, что у больных, получавших иГКС интраоперационно, отход от ИК сопровождался снижением исходно повышенного уровня ИВСВЛ. При этом в группе сравнения наблюдалась противоположная тенденция. Согласно литературным данным, увеличение ИВСВЛ > 10 мл / кг является предиктором субклинического отека легких, а при ИВСВЛ > 14 мл/кг риск летальных исходов резко возрастает [8]. В научной литературе представлены лишь единичные исследования, в которых в условиях отделений интенсивной терапии оценивали эффективность использования небулизированных иГКС в комплексной терапии ОПЛ [11]. Вместе с тем не обнаружено работ, где иГКС применяли бы интраоперационно при КШ с ИК. В настоящем исследовании использование будесонида у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС ограничивало проницаемость легочных капилляров, но не влияло на избыточный ЛОК. Формирование последнего было обусловлено системными и регионарными эффектами ХСН, связанными с застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Для более точного распознавания субклинического отека легких существенную поддержку может оказать оценка ИПЛС [4, 8]. В настоящем исследовании использование небулизированного будесонида для профилактики ОПЛ демонстрировало отчетливое снижение ИПЛС после отхода от ИК и через сутки после него, в то время как в группе сравнения наблюдалась обратная тенденция. Протективный потенциал иГКС в отношении ОПЛ основан на способности этих препаратов стабилизировать клеточные мембраны, ограничивать повреждение эндотелия легочных сосудов и лейкоцитарную инфильтрацию легких, повышать продукцию сурфактанта, угнетать синтез активных метаболитов арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, локализованных на различных «этажах» респираторной системы [12, 13]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что будесонид стабилизирует волемический статус легких и проницаемость легочных капилляров. При комплексной оценке системообразующих факторов транспорта кислорода было установлено, что у больных 1-й группы, несмотря на исходно более низкую ФВ ЛЖ, показатель DO_2I после отхода от ИК и через сутки после его завершения был достоверно выше, чем в группе сравнения,

что ассоциируется с большей сохранностью оксигенирующей функции легких. В отличие от индикатора DO_2I , уровень которого на всех этапах исследования находился в референсном диапазоне, показатель потребления O_2 в обеих группах был умеренно снижен. Это может быть связано с фармакологическими эффектами комбинации опиат-содержащих препаратов, галогенизированных ингаляционных анестетиков и миорелаксантов, снижающих потребность в энергообеспечении. Эту гипотезу подтверждал и показатель O_2ER , значения которого не выходили за границы физиологической нормы. Увеличение показателя Qs / Qt после отключения ИК, возобновления ИВЛ и кровоснабжения легких из легочной артерии является одной из основных причин постперфузионного синдрома. В данном исследовании венозная примесь после отхода от ИК и через сутки после КШ у больных 2-й группы резко возросла, что ассоциируется прежде всего с резким дисбалансом вентилиционно-перфузионных отношений в результате ателектазирования легочной ткани и ее интерстициального отека, являющихся структурной основой ОПЛ. При этом нормативный уровень Qs / Qt у пациентов 1-й группы во всех точках измерения может быть обусловлен синергичным эффектом комбинации аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ. Данный эффект нивелирует негативное воздействие на органы дыхания факторов ОПЛ. Реализация протективного потенциала такого взаимодействия обеспечивается двумя механизмами. Один из них связан с предотвращением коллапсирования легких после отключения ИВЛ в период ИК, другой — с увеличением депозиции частиц небулизированного будесонида в респираторной системе. Известно, что транспорт аэрозольных препаратов зависит от качества регионарной легочной вентиляции и в плохо вентилируемых отделах легких депозиция ингалируемых веществ минимальна. Использование ИВЛ с редуцированными ДО и ПДКВ позволяет рекрутировать альвеолы с недостаточной вентиляцией и увеличить доставку аэрозольных частиц в эти отделы легких [13, 14]. На более полную сохранность оксигенирующей функции легких у больных 1-й группы, по сравнению с пациентами 2-й, указывал ИО, который на всех этапах измерения находился в нормативном диапазоне. У обследованных 2-й группы значения ИО после отхода от ИК и через сутки после КШ варьировали от 240 до 290 у. е. Известно, что ИО является дифференциально-диагностическим индикатором ОПЛ, в т. ч. его наиболее тяжелой формы — ОРДС [6]. При этом на высокую вероятность ОПЛ указывает ИО в диапазоне 200–300 у. е., а на ОРДС — ИО < 200 у. е. Несмотря на «уязвимость» ИО в качестве единственного критерия ОПЛ, его диагностическая ценность может существенно возрастать при комплексном анализе с индикаторами легочной волеми и транспорта кислорода.

Заключение

В настоящее время к основным профилактическим стратегиям, ограничивающим вероятность развития

ОПЛ при КШ с ИК, относят периоперационное введение системных ГКС, использование ИВЛ малыми ДО, селективную легочную перфузию и модификацию контура аппаратов ИК [4]. В настоящем пилотном исследовании у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС апробирована интраоперационная защита легких, основанная на применении комбинации небулизированного будесонида и малообъемной ИВЛ. Полученные результаты свидетельствуют, что протективные эффекты такой комбинации проявлялись в стабилизации волемического статуса легких, т. к. снижались проницаемость их капилляров и объем внесосудистой жидкости, улучшалась оксигенирующая функция, сокращались число респираторных осложнений и длительность ИВЛ в послеоперационном периоде.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести незначительное количество наблюдений. Требуется расширение выборки и спектра анализируемых показателей, характеризующих функциональный статус кардиореспираторной системы до и после КШ.

Литература

- Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 24–36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
- Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. и др. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология.* 2016; 56 (1): 51–55. Доступно на: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25498373_76119515.pdf
- Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97.
- Бобер В.В., Домнин С.Е., Пичугин В.В. Защита легких при операциях с искусственным кровообращением. *Медицинский альманах.* 2017; 48 (3): 123–127. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem/viewer>
- Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н. и др. Волемический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (2): 3976. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3976.
- Кириллов А.Ю., Яворовский А.Г., Выжигина М.А. и др. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Киров М.Ю., Ленкин А.И., Кузьков В.В. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах. *Общая реаниматология.* 2005; 6 (1): 70–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79.
- Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М. и др. Оценка индикаторов легочной волеми и системной воспалительной ре-

- акции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; (80): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.
10. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Рублев В.Ю. и др. Волемический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; (74): 8–15. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15.
 11. Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: randomized controlled study. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 9–14. DOI: 10.4103/1658–354X.197369.
 12. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-553-560.
 13. Авдеев С.Н. Аэрозольная терапия во время неинвазивной вентиляции легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (2): 45–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54.
 14. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. и др. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380.
- Поступила: 14.10.21
Принята к печати: 20.06.22
- ## References
1. Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 24–36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
 2. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Kosmacheva E.D. et al. [Myocardial revascularization in patients with chronic ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya*. 2016; 56 (1): 51–55. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25498373_76119515.pdf (in Russian).
 3. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. [Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97 (in Russian).
 4. Bober V.V., Domnin S.E., Pichugin V.V. [Lung protection during operations with cardiopulmonary bypass]. *Meditinskii al'manakh*. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem/viewer> (in Russian).
 5. Gel'tser B.I., Sergeev E.A., Kotel'nikov V.N. et al. [Lungs volume status and oxygen transport in patients with coronary artery disease with various types of comorbidity before and after coronary artery bypass grafting]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26 (2): 3976. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3976 (in Russian).
 6. Kirillov A.Yu., Yavorovskiy A.G., Vyzhigina M.A. [Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18 (2): 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47 (in Russian).
 7. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 8. Kirov M.Yu., Len'kin A.I., Kuz'kov V.V. et al. [Use of transpulmonary thermodilution-based volumetric monitoring during cardiopulmonary interventions]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005; 6 (1): 70–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79 (in Russian).
 9. Sergeev E.A., Gel'tser B.I., Said Shokh S.M. et al. [Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2021; (80): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17 (in Russian).
 10. Gel'tser B.I., Sergeev E.A., Rublev V.Yu. et al. [Volemic and hemodynamic status of patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease before and after myocardial revascularization]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; (74): 8–15. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15 (in Russian).
 11. Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: randomized controlled study. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 9–14. DOI: 10.4103/1658–354X.197369.
 12. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchikov V.A. [Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (5): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-553-560 (in Russian).
 13. Avdeev S.N. [Aerosol therapy during non-invasive ventilation]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15 (2): 45–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54 (in Russian).
 14. Avdeev S.N., Belevskiy A.C., Aisanov Z.R. et al. [Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380 (in Russian).

Received: October 14, 2021

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Сергеев Евгений Александрович — ассистент департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины, врач-анестезиолог-реаниматолог медицинского центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (914) 322-11-69; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>)

Evgeny A. Sergeev, Assistant, Department of Residency and Additional Education, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (914) 322-11-69; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>)

Гельцер Борис Израйлевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научной работе Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 265-24-24; e-mail: gelser.bi@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 265-24-24; e-mail: gelser.bi@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Котельников Владимир Николаевич — д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 267-12-35; e-mail: 671235@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>)

Vladimir N. Kotel'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 267-12-35; e-mail: 671235@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>)

Бродская Татьяна Александровна — д. м. н., доцент, директор департамента клинической медицины Школы медицины Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 265-24-24; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Tat'yana A. Brodskaya, Doctor of Medicine, Associate Professor, Director of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 265-24-24; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Участие авторов

Гельцер Б.И. — концепция и руководство исследованием, подготовка рукописи

Котельников В.Н., Бродская Т.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и подготовка текста публикации

Сергеев Е.А. — сбор данных, интерпретация результатов, подготовка текста рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Gel'tser B.I. — conception and management of the study, preparation of the manuscript

Kotel'nikov V.N., Brodskaya T.A. — study design development, data analysis and publication text preparation

Sergeev E.A. — data collection, interpretation of the results, preparation of the text of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.