

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

Структура и факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии

© Н.В. Цыган¹, В.А. Яковлева¹, А.В. Рябцев^{1, 2}, С.И. Евтухов¹, С.Ю. Голохвастов¹,
Е.Е. Фуфаев¹, И.И. Дзидзава¹, И.В. Литвиненко¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия

Цель исследования — изучить особенности структуры послеоперационной мозговой дисфункции, установить факторы риска развития послеоперационной мозговой дисфункции и каждого из клинических типов при операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота. Исследование проведено в 2 этапа: сначала ретроспективное исследование по данным медицинской документации, а затем — проспективное. В первом из них методом направленного отбора было отобрано 47 клинических случаев (из 93 129) пациентов, у которых после хирургической операции развилось острое нарушение мозгового кровообращения. В проспективном исследовании обследовано 102 пациента (69 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет, медиана возраста составила 67 лет. Их разделили на две группы: «торакальную» и «абдоминальную». В ретроспективном исследовании частота периоперационного инсульта составила 0,05 % случаев. В проспективном исследовании при хирургических операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота частота послеоперационной мозговой дисфункции составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 %. При статистической обработке данных были выявлены 10 факторов риска послеоперационной мозговой дисфункции, 12 факторов риска периоперационного инсульта, 7 факторов риска симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и 6 факторов риска отсроченных когнитивных нарушений. Для каждого из клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции значительной прогностической ценностью обладает индекс коморбидности Чарлсон, в связи с чем представляется целесообразным включить данный параметр в алгоритм предоперационного обследования пациентов (3 табл., библи.: 8 ист.).

Ключевые слова: делирий; индекс коморбидности Чарлсон; онкологические заболевания; отсроченные когнитивные нарушения; периоперационный инсульт; послеоперационная мозговая дисфункция; факторы риска.

Как цитировать:

Цыган Н.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Евтухов С.И., Голохвастов С.Ю., Фуфаев Е.Е., Дзидзава И.И., Литвиненко И.В. Структура и факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 43–50.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

The structure and risk factors of the postoperative cerebral dysfunction in oncosurgery

© Nikolay V. Tsygan¹, Victoriya A. Yakovleva¹, Aleksandr V. Ryabtsev^{1, 2}, Semen I. Evtukhov¹, Sergey Yu. Golokhvastov¹, Evgeniy E. Fufaev¹, Ilya I. Dzidzava¹, Igor V. Litvinenko¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² B.P. Konstantinov Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia

Aim of the research was to study the features of the structure of postoperative cerebral dysfunction, establishing the risk factors for the development of postoperative cerebral dysfunction and for the each of the clinical types during operations for malignant neoplasms of the chest and abdomen. The study was conducted in 2 stages: a retrospective study based on medical records and a prospective study. In a retrospective study by the method of directed selection from 93,129 clinical cases of patients, 47 cases of patients with acute stroke after surgery were selected. In prospective study, 102 patients (69 men, 33 women) aged 38 to 85 years were examined, the median age was 67 years. They were divided into two study groups: "thoracic", "abdominal". In a retrospective study, the incidence of perioperative stroke was 0.05%. In a prospective study of surgical operations for malignant neoplasms of the chest and abdomen, the incidence of postoperative cerebral dysfunction was 34%, perioperative stroke – 2%, symptomatic delirium of the early postoperative period – 11%, deferred cognitive impairment – 31%. Statistical processing of the prospective study data revealed 10 risk factors for postoperative cerebral dysfunction, 12 risk factors for perioperative stroke, 7 risk factors for symptomatic delirium of the early postoperative period, and 6 risk factors for deferred cognitive impairment. For each of the clinical types of postoperative cerebral dysfunction the Charlson comorbidity index has a significant predictive value, and therefore it seems appropriate to include this parameter in the preoperative examination algorithm (3 tables, bibliography: 8 refs).

Keywords: Charlson comorbidity index; deferred cognitive impairment; delirium; oncological diseases; risk factors; perioperative stroke; postoperative cerebral dysfunction.

To cite this article:

Tsygan NV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV, Evtukhov SI, Golokhvastov SYu, Fufaev EE, Dzidzava II, Litvinenko IV. The structure and risk factors of the postoperative cerebral dysfunction in oncosurgery. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):43–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются основной причиной смертности и инвалидизации во многих странах. Несмотря на значительный прогресс в области химио- и радиотерапии, на сегодняшний день в большинстве случаев лишь хирургическая операция дает пациенту возможность полного выздоровления и безрецидивного течения заболевания. Вместе с тем радикальная операция несет за собой не только шанс на излечение, но и возможные неприятные последствия хирургической травмы в виде зачастую длительного восстановительного периода, эмоциональных переживаний, зависимости пациента от ухаживающих лиц, продолжительного ограничения трудоспособности, а значит, и серьезного снижения качества жизни, связанного со здоровьем. В отечественной и зарубежной литературе многократно описаны структурные и функциональные изменения центральной нервной системы, возникающие в периоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу сердечно-сосудистой патологии, — послеоперационная мозговая дисфункция (ПОМД). Предложены различные способы профилактики всех клинических типов ПОМД (периоперационного инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений) при операциях коронарного шунтирования, а также протезирования клапанов сердца с учетом пре- и интраоперационных факторов риска [1, 2]. Однако данный опыт нельзя в полной мере экстраполировать на пациентов с онкологическими заболеваниями в связи как с особенностями технического обеспечения операций кардиохирургического профиля, так и патофизиологическими особенностями онкологического процесса.

Цель — изучить особенности структуры ПОМД, установить факторы риска ее развития и каждого из клинических типов при операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2 этапа: ретроспективное исследование по данным медицинской документации и проспективное неинтервенционное исследование.

В ретроспективном исследовании методом направленного отбора из 93 129 клинических случаев пациентов, которым была выполнена плановая радикальная или паллиативная операция по поводу злокачественных новообразований различной локализации, было отобрано 47 случаев пациентов, у которых в течение 30 дней после хирургического вмешательства развились клинические признаки острого нарушения мозгового кровообращения, а затем было инструментально или патоморфологически подтверждено наличие очага острого инфаркта головного мозга.

В проспективном было обследовано 102 пациента (69 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет, медиана возраста составила 67 лет. Их разделили на две группы:

- «торакальную», в которой выполняли лобэктомию, билобэктомию, пневмонэктомию, резекцию пищевода или удаление опухоли средостения (72 пациента);
- «абдоминальную», в которой выполняли резекцию желудка, гастрэктомию, гастропанкреатодуоденальную резекцию или гемиколэктомию (30 пациентов).

Все пациенты ($n = 102$) были осмотрены для исключения периоперационного инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода. В связи с тем что в 7 случаях наступил летальный исход, а в 2 случаях периоперационного инсульта у пациентов имели место речевые нарушения, нейропсихологическое тестирование в этих случаях не проводили. Таким образом, в группу пациентов, которые были обследованы на предмет выявления отсроченных когнитивных нарушений, вошли 93 человека (65 из «торакальной» группы, 28 — из «абдоминальной»).

В периоперационном периоде проводили сбор анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования. Также выполняли анализ результатов анестезиологической оценки и хирургического обследования пациентов, их физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), шкале Восточной кооперативной группы исследования рака, индексам Карновского и коморбидности Чарлсон, стадии онкологического заболевания и гистологического типа опухоли. Всем пациентам выполняли неврологический осмотр и нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и батарею лобной дисфункции, а также оценку уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии до и после хирургического лечения.

Периоперационный инсульт диагностировали на основании клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения и подтверждали по данным нейровизуализации (в случае летального исхода — по данным патологоанатомического исследования). Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода диагностировали по результатам оценки по шкале Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit с последующим осмотром врачом-психиатром. Отсроченные когнитивные нарушения диагностировали в случае снижения показателей нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде более чем на 10 % от дооперационного уровня.

Проводился статистический анализ потенциальных факторов риска развития ПОМД и ее клинических типов, выявленных на этапе сбора данных, — всего 85 показателей. Статистическая обработка данных проведена в среде IBM SPSS (23-я версия), Statistica for Windows (12-я версия), табличном процессоре Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективном исследовании частота периоперационного инсульта составила 0,05 % случаев. Наиболее часто периоперационный инсульт был диагностирован после торакальных операций по поводу рака легкого — 0,16 %; абдоминальных операций по поводу колоректального рака — 0,13 %; операций отоларингологического и челюстно-лицевого профиля — 0,07 %.

Ретроспективный анализ данных медицинской документации позволил оценить наиболее распространенные факторы риска периоперационного инсульта, такие как нарушения ритма сердца и углеводного обмена, наличие острого сосудистого события в анамнезе: у 17 % пациентов в дооперационном периоде наблюдались нарушения ритма сердца по типу постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, экстрасистолии; 15 % пациентов наблюдались по поводу сахарного диабета; 6 % — ранее перенесли мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Важно отметить, что в 17 % случаев развитию клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения предшествовал симптоматический делирий раннего послеоперационного периода.

В проспективном исследовании при анализе частоты развития ПОМД в исследуемых группах было определено, что наиболее частым клиническим типом ПОМД являются отсроченные когнитивные нарушения, которые были диагностированы у 29 (31 %) пациентов. Представляет интерес отсутствие данных об отрицательном влиянии на когнитивный статус пациентов химиотерапии ($p = 0,87$) как в неоадъювантном, так и в адъювантном (по поводу ранее диагностированных злокачественных новообразований иных локализаций) режимах. Хотя широко известно о феномене индуцированных химиотерапией когнитивных нарушений «chemobrain», и одна из гипотез исследования предполагала, что отсроченные когнитивные нарушения на фоне химиотерапии будут развиваться чаще и носить более тяжелый характер. Возможной причиной отсутствия различий является использование в изученных клинических случаях химиотерапевтических

препаратов (гемцитабин, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, фторурацил и др.), не обладающих значительной нейротоксичностью в отношении центральной нервной системы.

Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован у 11 (11 %) пациентов исследуемых групп. Известно, что у пациентов онкологического профиля делирий часто (до 53 % случаев) протекает в гипоактивной форме [3] и потому недостаточно диагностируется, что составляет значительную проблему, так как ранняя диагностика делирия и вовремя начатая терапия позволяют предотвратить нарастание симптомов примерно в трети случаев [4]. В нашем исследовании преобладала гиперактивная форма симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (8 случаев, 72 %), в 2 случаях была зафиксирована гипоактивная форма, в 1 — смешанная. Максимальная продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода составила 5 сут и отмечалась у пациента мужского пола 60 лет после операции расширенной комбинированной гастрэктомии с резекцией абдоминального отдела пищевода по поводу перстневидноклеточного рака желудка T₂N₀M₀ IB стадии.

Периоперационный инсульт был диагностирован у 2 (2 %) пациентов торакальной группы.

Таким образом, в исследуемых группах частота ПОМД составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 % (табл. 1–3). Подобное соотношение в целом соответствует данным мировой литературы о частоте каждого из клинических типов ПОМД в торакальной и абдоминальной онкохирургии.

Около 15 % пациентов с онкопатологией переносят острое нарушение мозгового кровообращения, при этом по результатам анализа более 2000 случаев онкоассоциированного инсульта частота ишемического повреждения и кровоизлияний приблизительно одинакова [5]. В нашем ретроспективном исследовании в 94 % случаев тип инсульта был определен как ишемический, лишь в 1 случае было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу,

Таблица 1. Частота ПОМД и ее клинических типов в исследуемых группах

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	35	2	11	29
%	34	2	11	31
ДИ мин.	25,65 %	0,08 %	5,90 %	20,42 %
ДИ макс.	44,16 %	7,47 %	18,63 %	38,07 %

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. Частота ПОМД и ее клинических типов в «торакальной» группе

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий ранне- го послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	23	2	6	19
%	32	3	8	29
ДИ мин.	22,04 %	0,11 %	3,44 %	22,64 %
ДИ макс.	43,75 %	10,42 %	17,62 %	41,21 %

Таблица 3. Частота ПОМД и ее клинических типов в «абдоминальной» группе

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий ранне- го послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	12	0	5	10
%	40	0	17	36
ДИ мин.	23,57 %	0,00 %	6,12 %	20,63 %
ДИ макс.	58,79 %	14,30 %	35,06 %	54,25 %

в 1 случае — по смешанному типу и в 1 случае — кровоизлияние в метастаз головного мозга.

На настоящий момент онкоассоциированные ишемические инсульты относят к «другой уточненной этиологии» по классификации Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, а иногда рассматривают как криптогенные (предположительно от 2 до 12 % криптогенных инсультов ассоциировано с активным раком) [6]. В связи с этим уточнить этиологию ишемического инсульта и скорректировать факторы риска у пациентов со злокачественными новообразованиями весьма непросто, а периоперационный период еще больше затрудняет диагностический поиск в силу возможной тяжести состояния пациента, связанной непосредственно с хирургическим лечением [7]. Поэтому уточнение факторов риска, которое позволит определить пациентов с высоким риском развития периоперационного инсульта и других клинических типов ПОМД, представляется весьма актуальной задачей, поэтому чрезвычайно важно выполнить его на дооперационном этапе.

При статистической обработке данных проспективного исследования нами были обнаружены факторы риска для каждого из клинических типов ПОМД.

Факторы риска ПОМД:

1. Возраст более 75 лет ($p = 0,002$).
2. Стадия онкологического заболевания более II ($p = 0,02$).
3. Давность диагностики злокачественного новообразования более 5 мес ($p = 0,007$).
4. Гистологический тип опухоли — аденокарцинома ($p = 0,012$).

5. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ($p < 0,001$).
6. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ($p < 0,001$).
7. Отсутствие работы по специальности ($p = 0,03$).
8. Балл по шкале MoCA при предоперационном тестировании менее 20 ($p = 0,004$).
9. Максимальное систолическое артериальное давление интраоперационно более 150 мм рт. ст. ($p = 0,011$).
10. Эпизод фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде ($p = 0,016$).

Факторы риска периоперационного инсульта:

1. Стадия онкологического заболевания более II ($p < 0,001$).
2. Давность установленного диагноза онкологического заболевания более 5 мес ($p = 0,001$).
3. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ($p = 0,003$).
4. Отсутствие антигипертензивной терапии ($p < 0,001$).
5. Наличие зон а- и/или гипокинезии по данным трансторакальной эхокардиографии ($p = 0,001$).
6. Скорость оседания эритроцитов более 36 мм/ч по данным общего анализа крови в предоперационном периоде ($p = 0,01$).
7. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ($p < 0,001$).
8. Хирургическая операция, выполненная открытым доступом ($p = 0,031$).

9. Максимальное систолическое артериальное давление интраоперационно более 140 мм рт. ст. ($p = 0,001$).
10. Максимальная частота сердечных сокращений интраоперационно более 90 ($p = 0,028$).
11. Интраоперационная кровопотеря более 220 мл ($p = 0,031$).
12. Послеоперационный гематокрит менее 36 % ($p = 0,024$).

Факторы риска симптоматического делирия раннего послеоперационного периода:

1. Возраст более 75 лет ($p = 0,047$).
2. Мужской пол ($p = 0,04$).
3. Инсульт в анамнезе ($p = 0,011$).
4. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ($p = 0,014$).
5. Сахарный диабет 2-го типа ($p = 0,041$).
6. Фракция сердечного выброса менее 58 % ($p < 0,001$).
7. МНО 1 и более в предоперационном периоде ($p = 0,014$).

Факторы риска отсроченных когнитивных нарушений:

1. Возраст более 70 лет ($p = 0,014$).
2. Индекс коморбидности Чарлсон более 5 баллов ($p = 0,002$).
3. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ($p < 0,001$).
4. Отсутствие работы по специальности ($p = 0,015$).
5. Балл по шкале MoCA менее 20 при предоперационном тестировании ($p = 0,002$).
6. Эпизод фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде ($p = 0,009$).

ВЫВОДЫ

При хирургических операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота частота ПОМД составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 %. Для каждого из клинических типов ПОМД значительной прогностической ценностью обладает

индекс коморбидности Чарлсон, в связи с чем представляется целесообразным включить данный параметр в алгоритм предоперационного обследования. Для определения риска развития ПОМД и ее клинических типов возможно использовать комбинацию наиболее прогностически ценных факторов риска для каждого из клинических типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть нозологий в онкологии все еще остаются трудноизлечимыми; так, например, 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого не превышает 25 % [8]. Тем более важной становится задача минимизировать сроки пребывания пациентов в медицинских учреждениях и предоставить достаточный уровень независимости, физического и психологического комфорта для каждого пациента. В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. определены приоритеты, цели и основные направления государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленные на снижение общей смертности от них, в том числе преждевременной смертности лиц трудоспособного возраста, а также на профилактику и снижение уровня инвалидизации при онкологических заболеваниях. Профилактика развития клинических типов ПОМД может способствовать реализации этих задач.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Рябцев А.В., и др. Периоперационный инсульт и послеоперационная мозговая дисфункция при хирургическом лечении патологии клапанного аппарата сердца: эпидемиология, особенности патогенеза, лечения, профилактики. В коллективной монографии: Мультидисциплинарные проблемы профилактики и лечения болезней мозга / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. Т. 1. М.: Сам Полиграфист, 2019. С. 77–102.
2. Цыган Н.В., Трашков А.П., Андреев Р.В., и др. Частота послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования // Материалы XI Всероссийского съезда невро-

логов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 5–2. С. 492.

3. Peritogiannis V., Bolosi M., Lixouriotis C., Rizos D.V. Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium // Behav. Neurol. 2015. No. 2015. P. 416792. DOI: 10.1155/2015/416792

4. Haller A. Le délire en unité de soins intensifs // Forum médical suisse. 2015. Vol. 15, No. 31–32. P. 696–701.

5. Grazioli S., Paciaroni M., Agnelli G., et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicen-

tre cohort study // *Thromb. Res.* 2018. No. 165. P. 33–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.011

6. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S., et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) // *Int. J. Oncol.* 2019. Vol. 54, No. 3. P. 779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669

REFERENCES

1. Tsygan NV, Andreev RV, Ryabtsev AV, et al. Perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction in the surgical treatment of pathology of the valvular apparatus of the heart: epidemiology, pathogenesis features, treatment, prevention. In the Collective monograph: Gusev EI, Gekht AB, eds. *Multidisciplinary Problems of Prevention and Treatment of Brain Diseases*. Vol. 1. Moscow: Sam Polygraphist Publisher; 2019:77–102. (In Russ.)
2. Tsygan NV, Trashkov AP, Andreev RV, et al. The incidence of post-operative cerebral dysfunction in coronary artery bypass grafting operations. In: Materials of the XI All-Russian Congress of Neurologists and the IV Congress of the National Association for Stroke Control. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;119(5):492. (In Russ.)
3. Peritogiannis V, Bolosi M, Lixouriotis C, Rizos DV. Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol*. 2015;2015:416792. DOI: 10.1155/2015/416792

7. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12. DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

8. Аллахвердиев А.К., Багрова С.Г., Бредер В.В., и др. Клинические рекомендации: Рак легкого. Доступен по: <https://nop2030.ru/files/2019/08/025.pdf> (дата обращения 25.03.2021).

4. Haller A. Le délire en unité de soins intensifs. *Forum médical suisse*. 2015;15(31–32): 696–701. (In France)

5. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thromb Res*. 2018;165:33–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.011

6. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669

7. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1): 9–12. (In Russ.) DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

8. Allakhverdiev AK, Bagrova SG, Breder VV, et al. Clinical practice guidelines: Lung cancer. Available at: <https://nop2030.ru/files/2019/08/025.pdf> (accessed 25.03.2021). (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;
e-mail: 77tn77@gmail.com

***Виктория Алексеевна Яковлева**, адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9839-3169>;
eLibrary SPIN: 6158-5505; Web of Science Researcher ID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693;
e-mail: 24ro80@gmail.com

Александр Владимирович Рябцев,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>;
eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039;
e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Семен Ильич Евтухов,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-6837>;
eLibrary SPIN: 1170-2368; e-mail: evtukhoffs@gmail.com

Сергей Юрьевич Голохвастов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>;
eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600;
e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Евгений Евгеньевич Фуфаев, канд. мед. наук, доцент;
eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: fufaev.jj@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;
e-mail: 77tn77@gmail.com

***Victoria A. Yakovleva**, M.D.,
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9839-3169>;
eLibrary SPIN: 6158-5505; Web of Science Researcher ID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693;
e-mail: 24ro80@gmail.com

Aleksandr V. Ryabtsev, M.D.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>;
eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039;
e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Semen I. Evtukhov, M.D.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-6837>;
eLibrary SPIN: 1170-2368; e-mail: evtukhoffs@gmail.com

Sergey Yu. Golokhvastov, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>;
eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600;
e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Evgeniy E. Fufaev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor,
eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: Fufaev.jj@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Илья Игоревич Дзидзава, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;
e-mail: dzidzava@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Ilya I. Dzidzava, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;
e-mail: dzidzava@mail.ru

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru