© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.12-005.4+616.895.4+616.13-089]-002-07
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79

Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и рестеноза в анамнезе

Ю.Н. Орехова, Д.Н. Иванченко, Н.П. Дорофеева, В.Ю. Мартиросов, С.В. Шлык

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить лабораторные маркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), оценить взаимосвязь интенсивности системного воспаления с симптомами депрессии. **Материалы и методы:** в исследование были включены 46 мужчин в возрасте от 46 до 75 лет, госпитализированных с целью консервативного (n = 20) и хирургического (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, n = 26) лечения ИБС. В качестве маркеров воспаления оценивались абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, рассчитывались показатели отношения количества моноцитов к уровню липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам. Проводилась оценка выраженности симптомов тревоги и депрессии (использовалась анкета CES-D). **Результаты:** симптомы депрессии различной степени тяжести были обнаружены у 8 пациентов (17,37% от общего числа). Отношение количества моноцитов к уровню ЛПВП у пациентов с ИБС было значимо выше по сравнению со здоровыми лицами; при наличии симптомов депрессии, ранее имплантированным стентом, рестенозом стента в анамнезе отмечалось еще более значимое увеличение показателя. Уровень лейкоцитов был выше в ранний период после перенесенного ЧКВ со стентрованием и у лиц с рестенозом стента в анамнезе. Уровень нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам оказался значимо выше у лиц с симптомами депрессии, в ранний послеоперационный период, а также с перенесенным ранее рестенозом стента. **Выводы:** уровень системного воспаления, оцениваемый при помощи рутинных лабораторных показателей, был значимо выше как у лиц с неблагоприятным анамнезом ИБС, так и при сопутствующих симптомах депрессивного расстройства. Рутинно определяемые лабораторные показатели могут быть информативными при оценке состояния воспаления у пациентов с ИБС. Симптомы депрессии и перенесенный рестеноз стента могут сопровождаться повышением оцениваемых воспалительных маркеров.

Ключевые слова: депрессия, воспаление, лейкоцитарная формула, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, рестеноз.

Для цитирования: Орехова Ю.Н., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Мартиросов В.Ю., Шлык С.В. Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и рестеноза в анамнезе. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):70-79. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79

Контактное лицо: Орехова Юлия Николаевна, orehowa.yulia@yandex.ru..

Informativeness of markers of systemic inflammation in patients with stable ischemic heart disease: influence of depressive symptoms and restenosis in anamnesis

I.N. Orekhova, D.N. Ivanchenko, N.P. Dorofeeva, V.Y. Martirosov, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: the aim of the study was to investigate laboratory markers of inflammation in patients with stable ischemic heart disease, to estimate their interrelation with symptoms of depression. **Matherials and methods:** 46 men aged from 46 to 75 years hospitalized for the conservative (n = 20) and surgical (n = 26) treatment of ischemic heart disease participated in the study. An evaluation of inflammatory markers (absolute quantity of leukocytes and neutrophils, monocyte/HDL ratio and neutrophil/lymphocyte ratio) was performed. Depressive symptoms were measured using the CES-D scale. **Conclusions:** symptoms of depression were found in 8 patients (17,37%). 13% of them had symptoms of mild depression, 4,37% - symptoms of severe depression. The monocyte/HDL ratio was significantly higher in patients with ischemic heart disease comparing to healthy individuals. The monocyte/HDL ratio was significantly increased in patients with depressive symptoms, previously implanted stent, restenosis of the coronary stent in anamnesis. Level of leukocytes was higher during the early period after the procedure of percutaneous coronary intervention with stenting and in patients with stent restenosis. Number of neutrophils and the neutrophil/lymphocyte ratio were significantly higher in patients with depression symptoms, during the early period after stent implantation and also

with previous restenosis of the stent. Systemic inflammation estimated using routine laboratory tests was significantly higher in both patients with complicated ischemic heart disease, and with symptoms of depressive disorder. Routine laboratory indicators can be informative in assessing inflammation in patients with ischemic heart disease. Symptoms of depression and stent restenosis can be followed by increased inflammatory markers.

Keywords: depression, inflammation, leukocytes, ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, restenosis/

For citation: Orekhova I.N., Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Martirosov V.Y., Shlyk S.V. Informativeness of markers of systemic inflammation in patients with stable ischemic heart disease: influence of depressive symptoms and restenosis in anamnesis. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(1):70-79. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79

Corresponding author: Orekhova Iuliia Nikolaevna, orehowa.yulia@yandex.ru.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности [1, 2]. Показано, что системное воспаление является одним из факторов неблагоприятного прогноза пациента, в том числе после проведенной хирургической коррекции [3, 4]. Интенсивность системного воспаления, возможно, отражают не только показатели врожденного иммунитета, определение которых не всегда возможно в общеклинической практике, но и показатели лейкоцитарной формулы. Среди состояний, коморбидных ИБС, сопровождающихся повышенным уровнем воспаления, выделяют тревожно-депрессивные расстройства (ТДР).

По данным Росстата, заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в России в 2016 г. составила 31,7 случаев на 1000 человек населения. В структуре причин заболеваемости ССЗ ИБС уступает только гипертонической болезни, составляя 23% (24,9% с первично установленным диагнозом). На настоящий момент в качестве основы лечения ИБС рассматривается ее хирургическое лечение. Ежегодно в мире проводится порядка миллиона коронарных шунтирований. Количество же проведенных эндоваскулярных вмешательств на порядок превышает число операций на открытом сердце [1]. В структуре выполняемых объемов высокотехнологичной медицинской помощи при ИБС в Российской Федерации почти треть приходится на ангиопластику со стентированием [2], что объясняется не только большим числом пациентов с ИБС, но и особенностями метода, включая меньшую травматичность в сравнении с аортокоронарным шунтированием и лучшую переносимость больными. Осложнения после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием в ранний послеоперационный период развиваются у 1,7-5% [3]. Наиболее опасным и распространенным в отдаленный послеоперационный период осложнением является рестеноз стента. Частота развития рестеноза при имплантации голометаллического стента, по некоторым данным, может достигать 20-25% в течение первых 6 месяцев после проведения вмешательства. Применение стентов с лекарственным покрытием позволило сократить частоту развития рестеноза до 5-10%, что требует дальнейшей идентификации факторов риска повторной окклюзии сосуда [5].

Одним из независимых факторов риска рестеноза рассматривается воспаление, которое неизбежно активируется в ответ на повреждение сосудистой стенки при имплантации коронарного стента. Роль местного воспаления в данной ситуации инициируется повреждением эндотелия, которое происходит при раздувании баллона и имплантации стента. Повреждение сосуда инициирует высвобождение ряда медиаторов, приводящих к адгезии тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Эти клетки высвобождают вазоактивные, тромбогенные и митогенные субстанции, которые вызывают вазоконстрикцию, приводят к ремоделированию сосудов, пролиферации неоинтимы, тромбозу и воспалению [6].

Оценить выраженность системного воспаления возможно не только путем определения цитокинового профиля, но и с помощью оценки показателей абсолютного количества форменных элементов белой крови и расчета их отношения. Так, в ряде исследований было выявлено, что снижение отношения количества лимфоцитов к моноцитам связано с тяжестью ИБС, наличием предшествующего инфаркта миокарда в анамнезе, а также повышением риска развития критической ишемии нижних конечностей [7]. Была продемонстрирована прогностическая роль уровня циркулирующих моноцитов в развитии ССЗ. При анализе показателей лейкоцитарной формулы было показано, что количество моноцитов является наиболее сильным прогностическим маркером развития ИБС у лиц при отсутствии клинической симптоматики [8]. Кроме того, уровень моноцитов отражал степень тяжести атеросклеротического стеноза у лиц с острым коронарным синдромом [9].

В качестве одного из новых маркеров воспаления и предикторов осложнений ССЗ, в частности, рестеноза стента, рассматривается отношение абсолютного числа моноцитов к уровню липопротеидов высокой плотности [10]. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), как известно, обладают противовоспалительным и антиатерогенным действием. Данная фракция липопротеидов тесно взаимодействует с моноцитами, нивелируя их провоспалительную и прооксидантную активности, ингибируя пролиферацию, миграцию моноцитов и окисление липопротеидов низкой плотности [11].

Показано, что отношение абсолютного числа моноцитов к уровню ЛПВП выше у пациентов с высоким количеством баллов по шкале SYNTAX, а также у пациентов при тромбозе стента [12]. Показатель коррелирует с

большими кардиоваскулярными событиями и частотой развития стеноза стента, имплантированного по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [13,14].

В качестве еще одного активно обсуждаемого маркера неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза рассматривается отношение абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам. В частности, было показано, что его высокие значения являлись независимым предиктором рестеноза голометаллического стента (ОШ 1,85, p=0,001) [15].

В последние десятилетия доказана также роль воспаления в патогенезе депрессивных расстройств. Существуют убедительные доказательства того, что депрессия является независимым фактором риска как развития ИБС, так и фактором ухудшения прогноза при уже установленном диагнозе [16]. Так, риск развития ИБС у здоровых людей при наличии депрессии возрастает от 1,5 до 2 раз, а в условиях коморбидности аффективная симптоматика повышает риск последующей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в 1,5-2,5 раза [17]. Исследование GBD-2010, посвященное оценке глобального бремени болезней, впервые систематически и количественно оценило депрессию как независимый фактор риска развития ИБС с использованием методики сравнительной оценки риска. В ходе этого исследования было установлено, что депрессия является причиной около 3% всех случаев ИБС в мире [18].

Известно, что активация оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» является ключевым звеном в негативном влиянии депрессивных расстройств на сердечно-сосудистую систему. Кортикостероиды способны оказывать как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на иммунную систему в зависимости от их содержания. Ремиссия депрессивного расстройства сопровождается нормализацией маркеров воспаления [19], отсутствие же ответа на проводимую терапию сопровождается их повышенным уровнем [20]. Было показано, что кортизол влияет на функцию моноцитов, снижая синтез ими фактора некроза опухолей-α [21]. Согласно доступным литературным источникам, повышение значения упомянутого выше отношения числа нейтрофилов к лимфоцитам наблюдалось и при психических заболеваниях [22].

Таким образом, представляет интерес изучение показателей общеклинического исследования крови у пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

Цель исследования — изучить лабораторные маркеры воспаления у пациентов со стабильной ИБС, оценить взаимосвязь интенсивности системного воспаления с симптомами депрессии.

Материалы и методы

В рамках проводимого когортного исследования в период 2016-2017 гг. обследованы 46 пациентов мужского пола в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст составил 60,15±7,73), госпитализированных с целью планового лечения ИБС (n =20) и для проведения планового ЧКВ со стентированием (n = 26). Диагноз ИБС, стенокардии напряжения устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии (ВНОК, 2008 г.) [23]. Показания к проведению ЧКВ со стентированием определялись с учетом рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014 г.. Использовались стенты с лекарственным покрытием.

Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование в соответствии с клиническими стандартами. Забор крови производился между 7.00 и 9.00 утра натощак при госпитализации. У пациентов, госпитализированных для проведения ЧКВ со стентированием, повторная лабораторная оценка проводилась также на 3-4 сутки после операции. Число форменных элементов крови определялось на автоматическом анализаторе Nihon Kohden. Оценка липидного профиля проводилась фотометрическим способом.

Критериями включения в исследование были мужской пол, возраст от 45 до 75 лет, наличие стабильной ИБС, стенокардии напряжения, 2-3 функциональных классов с наличием показаний к госпитализации для консервативного лечения или проведения ЧКВ со стентированием. В качестве критериев исключения были приняты нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда на момент госпитализации, наличие психических заболеваний, наркомании, алкоголизма, онкологических заболеваний, хронических заболеваний, сопровождающихся системным воспалением: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, болезней крови, хронической сердечной недостаточности IIБ и III стадии, деформирующего остеоартрита. Группу сравнения составили лица без диагностированных ССЗ (n=16) сопоставимого возраста.

Для выявления и оценки степени выраженности симптомов тревоги и депрессии использовалась русскоязычная версия опросника Центра эпидемиологических исследований США (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D). Анкета CES-D включает в себя 20 пунктов, позволяющих оценить субъективную частоту симптомов депрессии и ранжировать их по степени тяжести в соответствии с количеством набранных баллов. Данный опросник является надежным инструментом скрининга тревожно-депрессивных симптомов. Его чувствительность составляет 0,83, специфичность — 0,78 [24].

В качестве маркеров воспалительной реакции оценивались абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, рассчитывались показатели отношения абсолютного числа моноцитов к уровню липопротеидов высокой плотности (ммоль/л), а также абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2010. Числовые значения представлены в следующем виде — среднее значение ± стандартное отклонение (M±sd). Для проверки гипотезы о равенстве средних при нормальном распределении в двух группах использовался F-критерий Фишера. При отличии распределения от нормального использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Критерием статистической значимости результатов принимали $p \leq 0,05$.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией [25]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Группа пациентов, госпитализированных для консервативного лечения, и группа больных, которым проводилось ЧКВ, были сопоставимы, в том числе, по возрасту, сопутствующей патологии, фракции выброса левого желудочка, получаемой терапии, статусу курения, выраженности симптомов депрессии.

Контрольная группа, включающая лиц без диагностированных ССЗ, была сопоставима с пациентами, имеющими ИБС, по возрасту, статусу курения, а также некоторым лабораторным показателям. Известно, что у пациентов с ИБС нередко отмечаются повышенные уровни ЛПНП и сниженные ЛПВП. В рамках настоящего исследования уровни ЛПНП в контрольной группе были несколько ниже, а уровни ЛПВП выше по сравнению с пациентами с ИБС, однако различия не достигали статистически значимого уровня. Возможно, это можно объяснить применением оптимальных доз статинов, показанных данной группе пациентов.

Было выявлено, что средний показатель отношения абсолютного числа моноцитов к уровню ЛПВП у пациентов с ИБС, включенных в исследование, составил 0,48±0,05. Данный показатель значимо превышал соответствующие значения у лиц из группы сравнения ($0,01 \leq p \leq 0,05$). При оценке определяемых лабораторных показателей в группе сравнения также значимо ниже были уровни лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов. Кроме того, у лиц без диагностированных ССЗ отмечалась лучшая функция почек — более низкий уровень креатинина и более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации. Различия между группами пациентов с диагностированными ССЗ были отмечены по абсолютному

Таблица/ *Table* 1.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование
Characteristic of the patients included in the study

Показатель *Parameter*	Пациенты, госпитализированные для консервативного лечения ИБС, n=20 (M±sd) *Patients hospitalized for drug treatment of ischemic heart disease, n=20 (M±sd)*	Пациенты, госпитализированные для стентирования коронарных артерий, n=26 (M±sd) *Patients hospitalized for PCI, n=26 (M±sd)*	Группа сравнения, n = 16 (M±sd) *Comparison group, n=16 (M±sd)*
Возраст, лет *Age, years*	61,1±7,4	58,66±7,87	59,5±8,4
Курение *Smoking*	30,0%	34,6%	31,25%
Инфаркт миокарда в анамнезе *Myocardial infarction in anamnesis*	55,0%	65,3%	-
Сахарный диабет 2 типа *Diabetes mellitus, type 2*	25,0%	23,07%	-
Стентирование в анамнезе *Stenting in anamnesis*	50,0%	30,7%	-
Симптомы депрессии, CES-D *Depressive symptoms, CES-D*	20,0% -15% - симптомы легкой депрессии *-15% - mild depressive symptoms* - 5% - симптомы тяжелой депрессии *- 5% - severe depressive symptoms*	15,3% -симптомы легкой депрессии *- mild depressive symptoms*	0%
Фракция выброса левого желудочка, % *Left ventricle ejection fraction, %*	59,0±7,4	57,9±6,7	68±5,8
Длительность ИБС, лет *Ischemic heart disease duration, years*	4,7±1,2	4,55±1,5	-

Таблица/ *Table* 2.

Характеристика лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование
Laboratory parameters of patients included in the study

Показатель *Parameter*	Пациенты, госпитализированные для консервативного лечения ИБС, n=20 (M±sd) *Patients hospitalized for drug treatment of ischemic heart disease, n=20 (M±sd)*	Пациенты, госпитализированные для стентирования коронарных артерий, n=26 (M±sd) *Patients hospitalized for PCI, n=26 (M±sd)*	Группа сравнения, n = 16 (M±sd) Comparison group, n=16 (M±sd)	p
Hemoglobin, g/l	153,76±14,86	150,92±17,6	154,57±13,33	p_1>0,05 p_2>0,05
Лейкоциты, абс.,*10^9/л *Leukocytes, *10^9/l*	7,2±1,5	7,49±2,1	6,4±0,7	p_1>0,05 0,01≤p_2≤0,05
Нейтрофилы, абс., *10^9/л *Neutrophils, *10^9/l*	4,8±1,7	3,8±1,07	3,6±0,99	0,01≤p_1≤0,05 0,01≤p_2≤0,05
Эритроциты, абс.,*10^12/л *Erythrocytes, *10^12/l*	4,88±0,36	4,79±0,5	4,91±0,43	p_1>0,05 p_2>0,05
Тромбоциты, абс.,*10^9/л *Platelets,*10^9/l*	184,9±32,1	232,65±59,6	221±45,56	p_1>0,05 p_2>0,05
Моноциты, абс.,*10^9/л *Monocytes,*10^9/l*	0,51±0,23	0,57±0,204	0,41±0,04	p_1>0,05 0,01≤p_2≤0,05
Отношение моноциты/ЛПВП *Monocytes/HDL*	0,48±0,05	0,37±0,020	0,29±0,01	0,01≤p_1≤0,05 0,01≤p_2≤0,05
Креатинин, ммоль/л *Creatinine, micromol/l*	95,46±10,07	102,15±19,25	87,22±9,8	p_1>0,05 0,01≤p_2≤0,05
СКФ, CKD-EPI, мл/мин *GFR, CKD-EPI, ml/min*	75,19±10,12	70,7±14,76	88,92±7,92	p_1>0,05 0,01≤p_2≤0,05
Холестерин общий, ммоль/л *Cholesterol, mmol/l*	4,77±0,94	4,7±0,97	4,92±0,8	p_1>0,05 p_2>0,05
ЛПВП, ммоль/л *HDL, mmol/l*	1,39±0,17	1,4±0,129	1,43±0,05	p_1>0,05 p_2>0,05
ЛПНП, ммоль/л *LDL, mmol/l*	3,38±0,8	3,28±0,9	2,99±0,75	p_1>0,05 p_2>0,05
Триглицериды, ммоль/л *Triglycerides, mmol/l*	1,77±0,89	2,0±1,3	1,7±1,11	p_1>0,05 p_2>0,05

Примечание: p1 — уровень статистической значимости различий показателей при сравнении групп пациентов, госпитализированных для консервативного лечения и пациентов, госпитализированных для проведения стентирования; p2 — уровень статистической значимости различий показателей при сравнении группы пациентов с ИБС и лиц из группы сравнения.
Note: p1 — statistical significance of the differences between the groups of patients hospitalized for drug treatment and patients hospitalized for stenting; p2 — statistical significance of the differences between the patients with ischemic heart disease and persons from the comparison group.

числу нейтрофилов, а также отношению числа моноцитов к уровню ЛПВП (таблица 2).

Симптомы ТДР различной степени тяжести были обнаружены у 8 пациентов, что составило 17,37% от их общего числа. У 13% были выявлены симптомы легкого ТДР и у 4,37% — симптомы тяжелого ТДР.

Согласно результатам исследований, нарастание уровня моноцитов периферической крови ассоциировано с повышенной сердечно-сосудистой смертностью, развитием инфаркта миокарда и инсульта [26], в том чис-

ле и среди лиц, не имеющих заболеваний сердца и сосудов независимо от пола, возраста и классических факторов риска [27]. Было обнаружено, что у больных ИБС с сопутствующими симптомами ТДР отмечались статистически значимо более высокие средние значения содержания моноцитов и показателя отношения абсолютного числа моноцитов к уровню ЛПВП (p = 0,002), чем у лиц, не имевших тревожно-депрессивную симптоматику (табл. 3).

Таким образом, отношение количества моноцитов к уровню ЛПВП у пациентов с ИБС было значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. При этом при наличии симптоматики депрессивного расстройства отмечалось еще более значимое увеличение показателя.

Обращает на себя внимание тот факт, что при выделении группы пациентов, ранее перенесших ЧКВ со стентированием, показатель моноциты/ЛПВП оказался статистически значимо выше (0,476±0,05), чем у лиц без проведения процедуры стентирования в анамнезе (0,368±0,02, p=0,022). Несмотря на то, что оперативное вмешательство активирует процесс воспаления, при сравнении показателя моноциты/ЛПВП до проведения ЧКВ со стентированием и на 3-4-е сутки после вмешательства не было обнаружено статистически значимого различия, что, возможно, объясняется ограничениями выборки пациентов. Учитывая, что 15,2 % включенных в исследование больных перенесли рестеноз ранее имплантированного стента, представляло интерес выделить отдельно эту подгруппу пациентов. У этих лиц статистически значимые различия отмечались по содержанию моноцитов. Более того, показатель моноциты/ЛПВП ока-

Таблица/ *Table* 3.

Лабораторные маркеры воспаления в группах пациентов с симптомами ТДР и без симптомов ТДР
Laboratory inflammation markers in patients groups with depressive symptoms and without depressive symptoms

	Пациенты с симптомами ТДР (M±sd) *Patients with depressive symptoms (M±sd)*	Пациенты без симптомов ТДР (M±sd) *Patients without depressive symptoms (M±sd)*	p
Моноциты, *10^9/л *Monocytes *10^9/l*	0,66±0,29	0,52±0,15	p = 0,0017
Моноциты/ЛПВП *Monocytes/HDL*	0,58±0,11	0,37±0,01	p = 0,002
Нейтрофилы, *10^9/л *Neutrophils, *10^9/l*	5,26±2,25	3,97±1,08	p = 0,023
Лейкоциты, *10^9/л *Leukocytes, *10^9/l*	8,65±1,2	7,13±0,26	p ≥ 0,05
Нейтрофилы/лимфоциты *Neutrophils/ lymphocytes*	2,44±1,1	1,8±0,68	p = 0,048

Таблица/ *Table* 4.

Лабораторные маркеры воспаления в группах пациентов с рестенозом стента в анамнезе и без рестеноза стента
Laboratory inflammation markers in patients groups with previous stent restenosis and without previous stent restenosis

	Пациенты с рестенозом стента в анамнезе (M±sd) *Patients with previous stent restenosis (M±sd)*	Пациенты без рестеноза стента в анамнезе (M±sd) *Patients without previous stent restenosis (M±sd)*	p
Моноциты *10^9/л *Monocytes *10^9/l*	0,67±0,33	0,52±0,16	p = 0,037
Моноциты/ЛПВП *Monocytes/HDL*	0,59±0,08	0,37±0,01	p = 0,001
Нейтрофилы, *10^9/л *Neutrophils, *10^9/l*	5,59±2,1	3,9±1,04	p = 0,0024
Лейкоциты, *10^9/л *Leukocytes, *10^9/л*	9,05±3,1	7,01±1,43	p = 0,0078
Нейтрофилы/лимфоциты *Neutrophils/ lymphocytes*	2,43±0,78	1,8±0,56	p = 0,049

зался в полтора раза выше, чем у пациентов с ИБС без рестеноза стента в анамнезе (p = 0,001, табл. 4).

Ряд исследований также доказал возможность использования лейкоцитов в качестве доступных биомаркеров, связанных с депрессивными расстройствами. Перспективным направлением является изучение экспрессии ряда лейкоцитарных генов в диагностике депрессии [28,29]. В то время как определение экспрессии генов на уровне лейкоцитов является сложным в повседневной клинической практике, подсчет их абсолютного числа может использоваться как показатель, отражающий уровень системного воспаления.

Согласно настоящим данным, среднее количество лейкоцитов у исследованных пациентов составило $7{,}38\pm0{,}29*10^9$/л. При разделении на группы по признаку наличия или отсутствия симптомов ТДР отмечалось повышение исследуемого показателя у больных, имеющих депрессивную симптоматику. Однако выявленные различия были признаны статистически незначимыми ($p\geq0{,}05$, табл. 3). Проведение интервенционного вмешательства не оказало значимого влияния на абсолютное количество лейкоцитов в рамках настоящей работы. До операции показатель лейкоцитоза составил $7{,}6\pm2{,}22*10^9$/л, на третьи сутки после проведения ЧКВ со стентированием абсолютное число лейкоцитов было сопоставимо — $7{,}27\pm2{,}19*10^9$/л (p = 0,63). Интересные данные были получены при разделении пациентов на подгруппы с рестенозом стента в анамнезе и без него (табл. 4). У больных с наличием в анамнезе рестеноза имплантированного стента количество лейкоцитов на треть превышало соответствующий показатель у пациентов, не имевших факта рестеноза в анамнезе (p = 0,0078).

Нейтрофилы играют важную роль в воспалительном процессе. Это первые клетки, реагирующие увеличением количества и синтезом провоспалительных цитокинов в ответ на развитие воспалительного процесса. Было показано, что повышение абсолютного количества нейтрофилов, а также отношения нейтрофилов к лимфоцитам коррелирует как с тяжестью симптомов депрессии, так и с наличием кардиоваскулярных факторов риска [36].

Среднее значение абсолютного количества нейтрофилов у пациентов, включенных в исследование, составило $4{,}18\pm1{,}39*10^9$/л и значимо превышало соответствующий показатель у лиц из группы сравнения (табл. 2). При выделении группы больных, имеющих симптомы депрессии в соответствии со шкалой CES-D, показатель нейтрофилеза оказался статистически значимо выше у пациентов с симптомами ТДР (p=0,023, таблица 3). Абсолютное число нейтрофилов после стентирования закономерно повышалось с $3{,}73\pm0{,}21*10^9$/л до $4{,}71\pm0{,}44*10^9$/л. Различие признано статистически значимым (p = 0,05). Среднее значение абсолютного количества нейтрофилов до проведения вмешательства было значимо выше у пациентов с рестенозом стента в анамнезе (p = 0,0024, табл. 4). Таким образом, наиболее высокие показатели абсолютного содержания нейтрофилов выявлены в группе с симптомами ТДР и в группе больных с рестенозом стента в анамнезе.

При проведении исследования было показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам оказалось значимо выше у пациентов с симптомами депрессии по сравнению с больными, их не имеющими (p = 0,023, табл. 3), а также в группе имеющих в анамнезе рестеноз стента (p = 0,048, табл. 4), что согласуется с имеющимися литературными данными о значении этого показателя в качестве маркера неблагоприятного кардиального прогноза [30]. При оценке непосредственного влияния процедуры ЧКВ на данный показатель было выявлено, что проведение вмешательства закономерно приводило к увеличению отношения нейтрофилов к лимфоцитам (с 1,68±0,8 до 2,5±1,29, p = 0,033).

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования было показано, что уровень системного воспаления, оцениваемый при помощи рутинных лабораторных показателей, был значимо выше как у лиц с неблагоприятным анамнезом ИБС, так и при сопутствующих симптомах депрессивного расстройства. Полученные результаты согласуются с данными появившихся в последние годы работ, посвященных анализу отношений показателей абсолютного количества клеток периферической крови, как предикторов сердечно-сосудистых событий и маркеров воспалительного процесса. Их использование является перспективным в силу экономической эффективности, простоте расчета, повсеместной доступности и достаточно высокой прогностической значимости.

Выводы

Рутинно определяемые лабораторные показатели оказываются информативными при оценке состояния воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца.

При наличии симптомов депрессии повышены значения показателей, характеризующих воспаление.

Факт наличия рестеноза стента в анамнезе также сопровождается повышением воспалительных маркеров.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачевская С.А., Богачевский А.Н., Бондарь В.Ю. Трехлетний вклад функционирования федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии в развитие высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2016. – 47. doi: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-2
2. Доклад о состоянии здоровья населения и организации

REFERENCES

1. Bogachevskaya SA, Bogachevskiy AN, Bondar VY. Three-year contribution of functioning of the federal centers of cardiovascular surgery to development of a hi-tech medical care to patients with cardiovascular diseases in Russia. *Social aspects of health of the population*. 2016;47. (in Russ.) **doi: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-2**
2. *The report on the state of health of the population and the organization of health care following the results of activity*

здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. // официальный сайт Министерства здравоохранения РФ URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/026/627/original/Doklad_o_sostojanii_zdorovja_naselenija_2014.pdf?1434640648 (дата обращения: 05.03.2018).
3. Фозилов Х.Г., Алекян Б.Г. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств - классификация, предикторы развития и виды осложнений. // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. – 2010. – 11(5). – С. 9-15.
4. Versaci F, Gaspardone A Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation Francesco Versaci; Achille Gaspardone // Coronary Artery Disease. - 2004. - 15(6). - p. 307-311.
5. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., Pinieck S., Joner M., et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. // *Heart*. – 2014. – V.100 (2). – p. 153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
6. Mitra A.K., Agrawal D.K. In stent restenosis: bane of the stent era. // *J. Clin. Pathol*. – 2006. – V.59 (3). – p. 232-239. doi: 10.1136/jcp.2005.025742
7. Gary T., Pichler M., Belaj K., Eller P., Hafner F., et al. Lymphocyte-to monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. // *Int J Clin Pract*. – 2014. – V.68(12). – p. 1483-1487. doi: 10.1111/ijcp.12495
8. Waterhouse D.F., Cahill R.A., Sheehan F., McCreery C. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in asymptomatic population / DF. Waterhouse et al. // *VascHealthRiskManag*. – 2008. – V.4(1). – p. 177-187.
9. Nozawa N., Hibi K., Endo M., Sugano T., Ebina T., et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. // *Circ J*. – 2010. – V.74(7). – p. 1384-1391. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0779
10. Cetin E.H., Cetin M.S., Canpolat U., Aydin S., Topaloglu S., et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. // *Biomarkers in Medicine*. – 2015. – V.9(10). – p. 967-977. doi: 10.2217/bmm.15.74
11. Ghattas A., Griffiths H.R., Devitt A., Lip G.Y., Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – V.62(17). – p. 1541-1551. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043
12. Cetin M.S., Ozcan Cetin E.H., Kalender E., Aydin S., Topaloglu S., et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. // *Heart Lung Circ*. – 2016. – V.25(11). – P.1077-1086. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.023
13. Akboga M.K., Balci K.G., Maden O., Ertem A.G., Kirbas O., et al. Usefulness of monocyte to HDL cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. // *Biomark Med*. – 2016. – V.10(4). – P.375-83. doi: 10.2217/bmm-2015-0050
14. Canpolat U., Aytemir K., Yorgun H., Şahiner L., Kaya E.B., et al. The role of preprocedural monocyte-tohigh-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. // *Europace*. – 2015. – V.17. – p. 1807-1815. doi: 10.1093/*europace*/euu291
15. Turak O., Ozcan F., Isleyen A., Tok D., Sokmen E., et al. Usefulness of the neutrophil-to lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. // *Am J Cardiol*. – 2012. – V.110(10). – p. 1405-1410. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.003

of executive authorities of territorial subjects of the Russian Federation for 2014. Ministry of Health of the Russian Federation. // URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/026/627/original/Doklad_o_sostojanii_zdorovja_naselenija_2014.pdf?1434640648 (date: 05.03.2018). (in Russ.)
3. Fozilov HG, Alekyan BG. Complications of percutaneous coronary interventions - classification, predictors of development and types of complications. *The bulletin NTsSSH of A.N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Science. Cardiovascular diseases*. 2010;11(5):9-15. (in Russ.)
4. Versaci F, Gaspardone A Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation Francesco Versaci; Achille Gaspardone // Coronary Artery Disease. - 2004. - 15(6). - p. 307-311.
5. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinieck S, Joner M, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100(2):153-9. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
6. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol*. 2006;59(3):232-9. doi: 10.1136/jcp.2005.025742
7. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, et al. Lymphocyte-to monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1483-7. doi: 10.1111/ijcp.12495
8. Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, McCreery C. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in asymptomatic population. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(1):177-87.
9. Nozawa N, Hibi K, Endo M, Sugano T, Ebina T, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010;74(7):1384-91. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0779
10. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Topaloglu S, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(10):967-77. doi: 10.2217/bmm.15.74
11. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541-51. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043
12. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016;25(11):1077-1086. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.023
13. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, et al. Usefulness of monocyte to HDL cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016;10(4):375-83. doi: 10.2217/bmm-2015-0050
14. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, et al. The role of preprocedural monocyte-tohigh-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2015;17(12):1807-15. doi: 10.1093/europace/euu291
15. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, et al. Usefulness of the neutrophil-to lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1405-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.003.
16. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(2):288-306. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.05.005

16. Goldston K., Baillie A.J. Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. // *Clin Psychol Rev*. – 2008. – V.28(2). – P.288-306. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.05.005
17. Lett H.S., Blumenthal J.A., Babyak M.A., Sherwood A., Strauman T., et al. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. // *Psychosomatic Medicine*. – 2004. – 66 (3). – p. 305-315.
18. Charlson F.J., Moran A.E., Freedman G., Norman R.E., Stapelberg N.J., et al. The Contribution of Major Depression to the Global Burden of Ischemic Heart Disease: A Comparative Risk Assessment. // *BMC Medicine*. – 2003. – V.11. – p. 250. doi: 10.1186/1741-7015-11-250.
19. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – V.36(12). – P.2452-2459. doi: 10.1038/npp.2011.132
20. Eller T., Vasar V., Shlik J., Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2008. – V.32(2). – P.445-50. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.015
21. Cheng T., Dimitrov S., Pruitt C., Hong S. Glucocorticoid mediated regulation of inflammation in human monocytes is associated with depressive mood and obesity. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – 66. – p. 195-204. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.008
22. Semiz M., Yildirim O., Canan F., Demir S., Hasbek E., et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. // *PsychiatrDanub*. – 2014. – 26 (3). – p. 220-225.
23. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии (ВНОК 2008 г.) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2008. - №7(6).
24. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. // *PLoS ONE*. – 2016. – V.11 (5). – p. 101371. doi: 10.1371/journal.pone.0155431
25. Rogacev K.S., Seiler S., Zawada A.M., Reichart B., Herath E., et al. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. // *European Heart Journal*. – 2011. – № 32 (1). – p. 84-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehq371
26. Berg K.E., Ljungcrantz I., Andersson L., Bryngelsson C., Hedblad B., et al. Elevated CD14++CD16– Monocytes Predict Cardiovascular Events. // *Circ Cardiovasc Genet*. – 2012. – V.5(1). – P. 122-31. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960385
27. Yi Z., Li Z., Yu S., Yuan C., Hong W., et al. Blood-Based Gene Expression Profiles Models for Classification of Subsyndromal Symptomatic Depression and Major Depressive Disorder. // *PLoS One*. – 2012. – V.7(2). – P.e31283. doi: 10.1371/journal.pone.0031283
28. Watanabe S.Y., Iga J., Ishii K., Numata S., Shimodera S., et al. Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression assays. // *J Psychiatr Res*. – 2015. – V.66-67. – P.1-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.004
29. Aydin Sunbul E., Sunbul M., Yanartas O., Cengiz F., Bozbay M., et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. // *Psychiatry Investig*. – 2016. – V.13(1). – P.121-6. doi: 10.4306/pi.2016.13.1.121
30. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? // *J Am Coll Cardiol*. - 2005. – V.45(10). – p. 1638 – 1643. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.054

17. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, et al. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(3):305-315.
18. Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, Norman RE, Stapelberg NJ, et al. The Contribution of Major Depression to the Global Burden of Ischemic Heart Disease: A Comparative Risk Assessment. *BMC Medicine*. 2003;11:250. doi: 10.1186/1741-7015-11-250.
19. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-2459. doi: 10.1038/npp.2011.132
20. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):445-50. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.015
21. Cheng T, Dimitrov S, Pruitt C, Hong S. Glucocorticoid mediated regulation of inflammation in human monocytes is associated with depressive mood and obesity. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;66:195-204. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.008
22. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *PsychiatrDanub*. 2014;26(3):220-225.
23. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia (VNOK, 2008.). *Cardiovascular therapy and prophylaxis.* 2008;7(6). (in Russ.)
24. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155431. doi: 10.1371/journal.pone.0155431
25. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, et al. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2011;32(1):84-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehq371
26. Berg KE, Ljungcrantz I, Andersson L, Bryngelsson C, Hedblad B, et al. Elevated CD14++CD16– Monocytes Predict Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):122-31. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960385
27. Yi Z, Li Z, Yu S, Yuan C, Hong W, et al. Blood-Based Gene Expression Profiles Models for Classification of Subsyndromal Symptomatic Depression and Major Depressive Disorder. *PLoS One*. 2012;7(2):e31283. doi: 10.1371/journal.pone.0031283
28. Watanabe SY, Iga J, Ishii K, Numata S, Shimodera S, et al. Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression assays. *J Psychiatr Res*. 2015;66-67:1-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.004
29. Aydin Sunbul E, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):121-6. doi: 10.4306/pi.2016.13.1.121
30. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638 –1643. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.054

Информация об авторах

Орехова Юлия Николаевна, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: orehowa.yulia@yandex.ru.

Иванченко Дарья Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: d_ivanchenko@mail.ru.

Дорофеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Мартиросов Владимир Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Iuliia N. Orekhova, postgraduate student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: orehowa.yulia@yandex.ru.

Daria N. Ivanchenko, PhD, assistant of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: d_ivanchenko@mail.ru

Natalia P. Dorofeeva, PhD, professor of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: ppmahogany@yandex.ru.

Vladimir Y. Martirosov, PhD, assistant of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Sergei V. Shlyk, PhD, professor of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 30.01.2018
Принято к печати / Accepted: 03.03.2018