

УДК 616.24-06:616.12-008.331(616.24-008.811.6-036.12+612-005.4)616.132.2-002-0819

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

ОЦЕНКА ИНДИКАТОРОВ ЛЕГОЧНОЙ ВОЛЕМИИ И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е.А.Сергеев¹, Б.И.Гельцер¹, С.М.Х.Саид Шох¹, В.Н.Котельников¹, Е.В.Маркелова²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. Системная воспалительная реакция (СВР) является облигатным проявлением операционного стресса, влияющим на функциональный статус больных, что важно учитывать у лиц с коморбидной патологией. **Цель.** Оценка взаимосвязи индикаторов легочной волемии и СВР у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в процессе выполнения коронарного шунтирования (КШ). **Материалы и методы.** В исследование включено 76 больных ИБС в возрасте от 53 до 77 лет, которым выполнялось КШ. Среди обследованных было выделено 2 группы: 39 пациентов с ИБС и 37 – с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Методом транспульмональной термодилуции измеряли следующие показатели: легочный объем крови (ЛОК), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), фракцию легочного шунта (Qs/Qt). Определяли концентрацию в крови интерлейкина 6 и 10 (IL-6, IL-10), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α); трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-β1), NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам. **Результаты.** Наиболее выраженные нарушения водного баланса легких, проявляющиеся ростом ИВСЛ, ИПЛС и Qs/Qt фиксировались у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС сразу после отхода от искусственного кровообращения. Уровень ЛОК во всех точках измерения у больных ХОБЛ был ниже, что свидетельствовало о преобладании правожелудочковой недостаточности. СВР на операционный стресс у данной категории больных проявлялась дискоординацией цитокинового профиля: резким увеличением концентрации IL-6 и IL-10 на фоне относительно стабильного уровня TNF-α и TGF-β1, а также подъемом NLR и PLR. **Заключение.** Однонаправленная реакция индикаторов легочной волемии и СВР на операционный стресс указывает на патофизиологические взаимосвязи изучаемых явлений.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коморбидность, транспульмональная термодилуция, цитокины.

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

Е.А.Sergeev¹, B.I.Geltser¹, S.M.Kh.Said Shokh¹, V.N.Kotelnikov¹, E.V.Markelova²

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai,

Контактная информация

Евгений Александрович Сергеев, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, Россия, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Sergeev, MD, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Для цитирования:

Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М.Х., Котельников В.Н., Маркелова Е.В. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

For citation:

Sergeev E.A., Geltser B.I., Said Shokh S.M.Kh., Kotelnikov V.N., Markelova E.V. 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. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

690920, Russian Federation

²Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Systemic inflammatory response (SIR) is an obligatory manifestation of operational stress affecting the functional status of patients, which is important to consider in persons with comorbid pathology. **Aim.** Evaluation of the relationship between pulmonary volemia and SIR indicators in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG). **Materials and methods.** The study included 76 IHD patients aged 53 to 77 years who underwent CABG. Among the surveyed, 2 groups were identified: 39 patients with IHD and 37 – with a combination of IHD and COPD. The following indices were measured by transpulmonary thermodilution: pulmonary blood volume (PBV), extravascular lung water index (EVLWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI), pulmonary shunt fraction (Q_s/Q_t). Determined the concentration in the blood of interleukin 6 and 10 (IL-6, IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α); transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), NLR – the ratio of neutrophils to lymphocytes; PLR – the ratio of platelets to lymphocytes. **Results.** The most pronounced disturbances in the water balance of the lungs, manifested by an increase in EVLWI, PVPI and Q_s/Q_t were recorded in patients with comorbidity of COPD and IHD immediately after withdrawal from cardiopulmonary bypass. The PBV level at all measurement points in patients with COPD was lower, which indicated the prevalence of right ventricular failure. SIR on operational stress in this category of patients was manifested by the discoordination of the cytokine profile: a sharp increase in the concentration of IL-6 and IL-10 against the background of a relatively stable level of TNF- α and TGF- β 1, as well as an increase in NLR and PLR. **Conclusion.** The unidirectional response of pulmonary volemia and SIR indicators to operational stress indicates the pathophysiological relationship of the studied phenomena.

Key words: coronary artery bypass grafting, comorbidity, transpulmonary thermodilution, cytokines.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к основным причинам инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [1]. Коронарное шунтирование (КШ) является одной из ведущих хирургических технологий восстановления кровоснабжения миокарда, что увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Как и любая хирургическая операция, КШ может сопровождаться осложнениями, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы (40%) и органов дыхания (34%) [2]. Одним из факторов, способствующих их развитию, является наличие коморбидной патологии, которая фиксируется у 73–92% больных ИБС, направляемых на КШ [2]. При этом частота установленного на догоспитальном этапе диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных ИБС составляет от 4,3 до 14% [3]. Вместе с тем, исследование вентиляционной функции легких перед плановым КШ позволяет выявить обструктивные нарушения легочной вентиляции почти у 40% больных [4]. Таким образом, в реальной клинической практике проблема распространенности респираторно-кардиальной коморбидности у больных ИБС является недооценённой ввиду гиподиагностики ХОБЛ.

Искусственное кровообращение (ИК) при кардиохирургических вмешательствах, в том числе КШ, увеличивает «агрессивность» операционного стресса, развитие которого тесно связано с системной воспалительной реакцией (СВР) в результате воздействия на организм комплекса повреждающих факторов: хирургической травмы, гипотермии, контакта форменных элементов крови с экстракорпоральным контуром аппарата ИК, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, продолжительным отсутствием легочной вентиляции и гипоперфузии тканей [5–7]. СВР

сопровождается высвобождением широкого спектра медиаторов воспаления, среди которых ведущая роль принадлежит про- и противовоспалительным цитокинам, дисбаланс которых провоцирует патофизиологические каскады иммунных реакций [5–7]. К индикаторам СВР помимо цитокинов относят ряд гематологических показателей, косвенно характеризующих воспалительный потенциал клеток крови: общее количество лейкоцитов (WBC), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) [8]. Наиболее опасным проявлением СВР является полиорганная недостаточность, развитие которой связано с диффузным повреждением сосудистого эндотелия, дисфункция которого является важнейшим патогенетическим фактором послеоперационных осложнений. К субклиническим признакам СВР у больных ИБС относят нарушения волемического статуса легких, развивающихся вследствие повышения проницаемости лёгочных сосудов в процессе выполнения КШ в условиях ИК [9]. Вместе с тем, патофизиологические механизмы нарушений водного баланса лёгких до конца не изучены, что побудило авторов к более детальному исследованию данной проблемы.

Цель исследования состояла в оценке взаимосвязи индикаторов легочной волемии и СВР у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС в процессе выполнения КШ в условиях ИК.

Материалы и методы исследования

Проспективное контролируемое клиническое исследование было проведено на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Медицинского Центра Дальневосточного федерального университета (ДВФУ). В исследование было включено 76 больных ИБС (55 мужчин и 21 женщина)

в возрасте от 53 до 77 лет с медианой (Me) 66 лет и 95% доверительным интервалом ДИ, поступивших в стационар для планового КШ. Среди обследованных было выделено 2 группы, первую из которых составили 39 пациентов (15 женщин и 24 мужчины) с ИБС без легочной патологии, а вторую – 37 больных (8 женщин и 29 мужчин) с ИБС в сочетании с ХОБЛ II–III степени вне обострения. Больные двух групп были сопоставимы по функциональным классам (III–IV) стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Все протоколы и процедуры были одобрены локальным этическим комитетом Школы биомедицины ДВФУ. Всем больным было проведено КШ в условиях ИК. Шунтирование передней нисходящей артерии выполнялось с использованием левой внутренней грудной артерии, а других КА – с применением аутовенозных кондуитов. Число шунтов варьировало от 2 до 4. Для премедикации использовали комбинацию диазепама и промедола. Вводная анестезия выполнялась комбинацией пропофола – 1 мкг/кг и фентанила – 2 мкг/кг, а миорелаксация достигалась рокурнием бромидом – 0,6 мг/кг. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в протективном режиме с поддержанием дыхательного объема 6–8 мл/кг и оптимального давления в конце выдоха 5–8 см вод. ст. В процессе операции анестезия поддерживалась севофлураном 1,5–2 об % при потоке свежего газа 1–1,5 л/мин., а анальгезия – фентанилом в дозе 2–3 мкг/кг/час. Миорелаксация обеспечивалась рокурнием бромидом в дозе 0,1–0,075 мг/кг/час. ИК осуществлялось на аппарате Stokert S (Германия) в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/мин/м² и средней продолжительностью 93,5±7,2 мин. Объем первичного заполнения составлял 1200 мл и включал сбалансированные кристаллоиды, 6%-й раствор гидроксиэтилированного крахмала, маннитол. Защита миокарда обеспечивалась кровяной антеградной кардиopleгией с интервалом 15–20 минут. Гемодинамические и волевические показатели регистрировали методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dreger Delta XL и модуля Pulsion PiCCO Plus (Германия) после введения в плечевую артерию катетера из набора PV2015L20. Длительность его нахождения в артериальном русле составляла не более 3 суток. Промывание артериальной линии осуществлялась болюсами 0,9% раствора NaCl с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. При калибровке модуля выполнялись 3 последовательных термодилуции. Анализ волевических параметров проводили на трёх этапах исследования: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (I этап); после отключения аппарата ИК (II этап); через 24 часа после оперативного вмешательства (III этап). Регистрировали следующие показатели: легочный объем крови (ЛОК), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС),

фракцию легочного шунта, рассчитанную по формуле: $Q_s/Q_t = (CcO_2 - ctaO_2) / (CcO_2 - ctvO_2)$, где CcO_2 – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови [9]. Последнюю определяли по формуле: $CcO_2 = [(ctaO_2) \times (1,33) \times (SaO_2)] + [(PAO_2) \times (0,00314)]$, где $ctaO_2$ – концентрация кислорода в артериальной крови, PAO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолах, SaO_2 – сатурация артериальной крови, 1,33 – коэффициент Гюфнера; 0,00314 – свободный растворенный кислород в плазме крови.

На всех этапах исследования в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R & D Systems (США) определяли: интерлейкин 6 (IL-6); интерлейкин 10 (IL-10); фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α); трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β 1). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе MEK 6510 k (Япония). Анализировали следующие показатели: WBC – общее количество лейкоцитов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам. Контрольную группу для сравнительного анализа показателей СВР составили 35 лиц того же возраста и пола без клинически выраженной коронарной и легочной патологии.

Статистическую обработку данных проводили 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 признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик: средних значений, медиан (Me) и их 95% ДИ. Оценку корреляции признаков проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов всех групп на 3-х этапах исследования уровень ИВСВЛ превышал нормативные значения, но был наиболее высоким среди обследованных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ (табл. 1). В этой группе пациентов ИВСВЛ в процессе выполнения КШ варьировал от 13,6 до 14,3 мл/кг, что было выше верхней границы референсного диапазона в 1,9–2 раза. Через сутки после КШ значения этого показателя снизились на 40% от максимальной величины II этапа, но так и не достигли нормативного уровня, превышение которого в этой точке исследования составило 43%. У обследованных с респираторно-кардиальной коморбидностью уровень ИВСВЛ на I, II и III этапах исследования был выше аналогичного показателя в группе сравнения на 36, 28 и 23%, соответственно. У больных ИБС без легочной патологии в раннем послеоперационном периоде величина ИВСВЛ

превышала нормативные значения на 12,5%, что указывало на более интенсивное восстановление волемического статуса легких. Уровень ИПЛС у больных обеих групп на протяжении всего исследования не превышал пороговых значений и варьировал от 1,57 до 2,49 у.е. При этом у больных ХОБЛ данный показатель в разных точках наблюдения был достоверно выше, чем в группе сравнения на 41, 50 и 14%, соответственно. Его максимальный уровень фиксировали сразу после завершения ИК, а минимальный – через сутки после операции. Динамика изменений показателя ЛОК у больных обеих групп на всех этапах характеризовалась превышением верхней границы нормативного диапазона в 1,5-2 раза. Его максимальный подъём до 438,1 мл определялся у обследованных ИБС без лёгочной патологии до проведения ИК. На

этом этапе операции уровень ЛОК у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС был достоверно ниже ($p=0,041$). После отхода от ИК у больных обеих групп ЛОК достоверно снижался с дальнейшей тенденцией к его сокращению через сутки после КШ у обследованных с ХОБЛ и неизменным уровнем у лиц с ИБС без легочной патологии. При оценке фракции легочного шунта было установлено, что до подключения к ИК уровень Q_s/Q_t в группах сравнения достоверно не различался, но был выше нормативных значений в 1,4-1,6 раза. Максимальный подъём этого показателя регистрировался у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после отхода от ИК. Через сутки после КШ величина Q_s/Q_t у больных обеих групп достигала нормативных значений и достоверно между собой не различалась.

Таблица 1

Индикаторы легочной волеми у больных до и после КШ [Ме, 95%ДИ]

Показатели и их нормативные значения	Этап исследования			P-Value
	I	II	III	
ИВСВЛ, мл/кг (3–7)	10 [8,4; 11,6] ¹ 13,6 [12,2; 15,1] ²	11,2 [9,1; 13,25] ³ 14,3 [12,1; 17,1] ⁴	7,88 [7,1; 8,6] ⁵ 10 [9,1; 11] ⁶	$p_{1-3}=0,12$; $p_{3-5}=0,06$ $p_{1-5}=0,014$; $p_{2-4}=0,08$ $p_{4-6}=0,06$; $p_{2-6}=0,04$; $p_{1-2}=0,024$; $p_{3-4}=0,017$; $p_{5-6}=0,035$
ЛОК, мл (170–200)	438,1 [395,8; 480,1] ¹ 395,3 [369,7; 421] ²	392,5 [359,3; 425,6] ³ 376 [307,1; 444,9] ⁴	396, 8 [350,1; 389,1] ⁵ 350,8 [313,1; 389,1] ⁶	$p_{1-3}=0,032$; $p_{3-5}=0,65$; $p_{1-5}=0,003$; $p_{2-4}=0,04$; $p_{4-6}=0,075$; $p_{2-6}=0,025$; $p_{1-2}=0,04$; $p_{3-4}=0,041$; $p_{5-6}=0,07$
ИПЛС, у.е. (1–3)	1,57 [1,32; 1,82] ¹ 2,22 [1,94; 2,5] ²	1,66 [1,45; 1,87] ³ 2,49 [2,22; 2,7] ⁴	1,65 [1,4; 1,8] ⁵ 1,88 [1,7; 2] ⁶	$p_{1-3}=0,045$; $p_{3-5}=0,15$; $p_{1-5}=0,06$; $p_{2-4}=0,07$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,022$; $p_{1-2}=0,013$; $p_{3-4}=0,025$; $p_{5-6}=0,056$
Q_s/Q_t , % (4–10)	14 [10; 18] ¹ 16 [9; 25] ²	15 [19; 22] ³ 26 [15; 37] ⁴	7 [3; 10] ⁵ 8 [5; 12] ⁶	$p_{1-3}=0,08$; $p_{1-5}=0,027$; $p_{2-4}=0,02$; $p_{2-6}=0,01$; $p_{1-2}=0,33$; $p_{3-4}=0,039$; $p_{5-6}=0,1$

Примечание: здесь и далее в таблицах в числителе – показатели первой группы, в знаменателе – второй; I этап – до оперативного лечения; II – после отхода от ИК; III – через сутки после КШ; p_{1-6} – достоверность различий показателей на этапах исследования.

Результаты исследования плазменной концентрации цитокинов показали, что у больных ИБС обеих групп уровни IL-10 и TNF- α до начала процедуры ИК достоверно от контроля не отличались; IL-6 соответствовал ему только у обследованных с ИБС без легочной патологии, а при коморбидности ИБС и ХОБЛ уровень данного цитокина был достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2). Концентрация в крови TGF- β 1 у обследованных обеих групп на I этапе исследования была выше, чем в контроле на 47 и 53,2%,

соответственно. Анализ динамики изменений баланса цитокинов указывал на резкий подъём концентрации IL-6 и IL-10 после отхода от ИК с последующей тенденцией к снижению их уровня, который, однако, значительно (от 4,7 до 16 раз) превышал контрольные значения. Наиболее существенным было увеличение содержания IL-6 на II этапе исследования у больных с ХОБЛ: его концентрация по отношению к контролю возрастала в 92,4 раза, а по отношению к I этапу – в 420 раз. Прирост IL-6 в этой точке исследования у

больных ИБС без легочной патологии был менее выраженным, но также значительным (в 40-56 раз по сравнению с I этапом и с контролем). Темпы нарастания концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 при сопоставлении с провоспалительным IL-6 характеризовались аналогичной интенсивностью (от 50 до 60 раз по отношению к контролю и I этапу). При этом плазменные концентрации данного цитокина после отхода от ИК были достоверно выше у больных первой группы, а через сутки после КШ эти различия нивелировались. У больных первой и второй групп уровень TNF- α на II этапе по отношению к первому повышался в 1,68 и 1,9 раза, соответственно. При этом его концентрация в группах сравнения была одинаковой (3,46 пг/мл) и не ассоциировалась с коморбидным фоном больных ИБС. Через сутки после КШ у обследованных обеих групп отмечено статистически значимое снижение IL-6 по отношению к первой и второй точкам исследования. Динамика изменений противовоспалительного цитокина TGF- β 1 свидетельствовала о снижении его концентрации на II этапе исследования по отношению к исходному уровню на 27 и 40% у обследованных первой и второй групп, соответственно. Через сутки после КШ вектор указанных изменений сохранился: у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ плазменная концентрация данного цитокина была ниже в 1,34 раза по сравнению с больными ИБС без легочной патологии. Анализ динамики изменений гематологических индикаторов СВР указывал на прямую связь операционного стресса с увеличением общего количества WBC и дисбалансом лейкоцитарной формулы, проявляющимся увеличением процентной доли нейтрофилов на фоне снижения лимфоцитов и относительно стабильного уровня тромбоцитов. Было установлено, что до начала КШ содержание WBC у больных обеих групп не отличались от контрольных значений, а его максимальный подъём фиксировался после отхода от ИК, который сохранялся через сутки после операции. Необходимо также отметить, что содержание WBC у лиц с респираторной коморбидностью на этих этапах исследования было достоверно выше, чем в группе сравнения. Уровень NLR у больных обеих групп на I этапе исследования не отличался между собой, но был достоверно выше, чем в контроле. Его последующий рост на II этапе превышал исходную величину в 2,5 раза, а на III – в 4,2 раза. Достоверные межгрупповые различия NLR фиксировались только после отхода от ИК, что ассоциировалось с более значительным дисбалансом нейтрофилов и лимфоцитов при сочетании ИБС и ХОБЛ. Показатель PLR на I этапе КШ соответствовал уровню контроля, на II этапе был ниже его, а на III – в 1,8 раз выше, что определялось динамикой соотношений тромбоцитов и лимфоцитов. При этом достоверных различий данного показателя в группах сравнения обнаружено не было.

Для оценки возможных взаимосвязей индикаторов легочной волемии и СВР проводили корреляционный

анализ данных, полученных на II этапе исследования (табл. 3). Выбор точки исследования был обусловлен известными представлениями о более «агрессивном» воздействии факторов операционного стресса в период проведения ИК [5–7]. Результаты анализа показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности IL-6, IL-10, TGF- β 1, TNF- α , WBC и NLR с отдельными показателями волемического статуса легких. Наиболее выраженными были положительные корреляции IL-6 и IL-10 с ИПЛС и Qs/Qt у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ. Спектр и сила анализируемых взаимосвязей у пациентов первой группы были менее значимыми.

Одним из патофизиологических последствий реперфузионных процессов, ассоциированных с ИК, является накопление внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров, что повышает вероятность острых повреждений лёгких. Риск этих осложнений существенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что определяет необходимость тщательного мониторинга волемического статуса легких, который обеспечивается методом транспульмональной термодилуции [2, 9]. В настоящем исследовании с помощью данной технологии были установлены особенности водного баланса лёгких при коморбидности ИБС и ХОБЛ в процессе выполнения КШ и в раннем послеоперационном периоде. Более высокие значения ИВСВЛ и ИПЛС у этой категории больных обусловлены повышением проницаемости капиллярного русла в результате патологической модификации легочной ткани за счет эмфизематозно-пневмосклеротических процессов, хронического системного воспаления и нарушения механизмов дренирования межклеточного пространства [9]. Максимальный рост венозной примеси у больных ХОБЛ после отхода от ИК может быть обусловлен резко выраженной эндотелиальной дисфункцией лёгочных сосудов, препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера–Лильестранда, что приводит к сохранению кровотока в невентилируемых альвеолах [10]. Превышение нормативных значений уровня ЛОК у больных обеих групп объясняется левожелудочковой недостаточностью на фоне ХСН III–IV стадии, а меньший объём кровенаполнения лёгких у больных ХОБЛ по сравнению с ИБС без лёгочной патологии ассоциируется с более выраженными проявлениями правожелудочковой недостаточности [3, 4]. К ведущим патофизиологическим механизмам нарушения гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях ИК относят СВР, медиаторы которой способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, проницаемость легочных сосудов и провоцировать дисбаланс волемического статуса лёгких. В нашем исследовании дискоординация цитокинового профиля была более выраженной при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что проявлялось резким подъёмом концентрации IL-6, относительно симметричным ответом его

функционального антагониста IL-10 и сокращением секреции противовоспалительного медиатора TGF- β 1. Известно, что IL-6 относится к ведущим провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе стресс-индуцированной СВР [5, 7]. Он усиливает воспалительный каскад, активацию эндотелиальных клеток, миграцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обладает прокоагулянтной и атерогенной

активностью [6, 11, 12]. Показано, что IL-6 способен угнетать продукцию TNF- α , а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- α [4]. Этот механизм может объяснять отсутствие заметного повышения концентрации TNF- α сразу после отхода от ИК и её более низкие значения по сравнению с контролем через сутки после КШ у больных обеих групп.

Таблица 2

Индикаторы СВР у больных ИБС до и после КШ [Ме, 95%ДИ]

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Этап исследования			P-Value
		I	II	III	
IL 6, пг/мл	1,09 [0,45; 1,74]	0,78[0,48;1,07] ¹ 0,24[0,03;0,46] ²	43,6[30,1;57,1] ³ 100,7[39,3;161,2] ⁴	9,24[6,76;11,72] ⁵ 17,61[8,43;26,78] ⁶	$p_{1-3}=0,0002$; $p_{3-5}=0,0012$; $p_{1-5}=0,0029$; $p_{2-4}=0,002$; $p_{4-6}=0,0034$; $p_{2-6}=0,0012$; $p_{1-2}=0,015$; $p_{3-4}=0,026$; $p_{5-6}=0,013$; $p_{0-1}=0,057$; $p_{0-2}=0,01$; $p_{0-3}=0,002$; $p_{0-4}=0,002$; $p_{0-5}=0,001$; $p_{0-6}=0,003$
IL 10, пг/мл	7,51 [5,52; 9,49]	0,78[0,48;1,07] ¹ 0,24[0,03;0,46] ²	473,1[400;546] ³ 397,1[284,6;509,7] ⁴	40,97[19,13;62,8] ⁵ 35,22[19,65;50,8] ⁶	$p_{1-3}=0,0002$; $p_{3-5}=0,0002$; $p_{1-5}=0,016$; $p_{2-4}=0,002$; $p_{4-6}=0,008$; $p_{2-6}=0,005$; $p_{1-2}=0,07$; $p_{3-4}=0,04$; $p_{5-6}=0,06$; $p_{0-1}=0,06$; $p_{0-2}=0,03$; $p_{0-3}=0,021$; $p_{0-4}=0,001$; $p_{0-5}=0,025$; $p_{0-6}=0,004$
TNF α , пг/мл	2,51 [1,99; 3,02]	2,1[1,65;2,55] ¹ 1,83[1,04;2,22] ²	3,46[2,82;4,09] ³ 3,46[2,29;4,63] ⁴	1,69[1,03;2,34] ⁵ 1,46[0,8;1,73] ⁶	$p_{1-3}=0,012$; $p_{3-5}=0,007$; $p_{1-5}=0,07$; $p_{2-4}=0,014$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,044$; $p_{1-2}=0,071$; $p_{3-4}=0,081$; $p_{5-6}=0,09$; $p_{0-1}=0,2$; $p_{0-2}=0,017$; $p_{0-3}=0,029$; $p_{0-4}=0,29$; $p_{0-5}=0,032$; $p_{0-6}=0,001$
TGF β 1, пг/мл	18,88 [11,9; 25,86]	27,86[24,04;31,68] ¹ 28,92[22,27;35,56] ²	21,95[17,63;26,27] ³ 19,48[13,69;25,27] ⁴	25,04[19,82;30,26] ⁵ 18,55[11,27;25,82] ⁶	$p_{1-3}=0,04$; $p_{3-5}=0,28$; $p_{1-5}=0,4$; $p_{2-4}=0,0018$; $p_{4-6}=0,86$; $p_{2-6}=0,013$; $p_{1-2}=0,07$; $p_{3-4}=0,08$; $p_{5-6}=0,04$; $p_{0-1}=0,02$; $p_{0-2}=0,018$; $p_{0-3}=0,41$; $p_{0-4}=0,51$; $p_{0-5}=0,17$; $p_{0-6}=0,7$
WBC, 10 ⁹ /л	6,22 [5,63; 6,82]	6,78[5,98;7,58] ¹ 5,77[4,81;6,73] ²	13,25[11,85;14,64] ³ 14,78[12,18;17,37] ⁴	12,08[9,4;13,05] ⁵ 13,13[11,9;14,4] ⁶	$p_{1-3}=0,003$; $p_{3-5}=0,17$; $p_{1-5}=0,00058$; $p_{2-4}=0,003$; $p_{4-6}=0,21$; $p_{2-6}=0,003$; $p_{1-2}=0,12$; $p_{3-4}=0,04$; $p_{5-6}=0,3$; $p_{0-1}=0,1$; $p_{0-2}=0,1$; $p_{0-3}=0,001$; $p_{0-4}=0,02$; $p_{0-5}=0,026$; $p_{0-6}=0,04$
NLR, у.е	1,41 [1,13; 1,68]	2,2[1,74;2,65] ¹ 1,83[1,27;2,38] ²	5,81[4,44;7,17] ³ 4,47[3,1;5,84] ⁴	8,45[7;10,86] ⁵ 8,46[5,05;11,86] ⁶	$p_{1-3}=0,006$; $p_{3-5}=0,021$; $p_{1-5}=0,006$; $p_{2-4}=0,02$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,01$; $p_{1-2}=0,21$; $p_{3-4}=0,036$; $p_{5-6}=0,1$; $p_{0-1}=0,04$; $p_{0-2}=0,021$; $p_{0-3}=0,03$; $p_{0-4}=0,01$; $p_{0-5}=0,04$; $p_{0-6}=0,01$
PLR, у.е.	94,4 [83,3; 105,4]	86,78[71,54;102,01] ¹ 81,86[46,93;116,79] ²	70,75[58,34;83,16] ³ 66,77[47,48;86,06] ⁴	168,3[146,3;190,3] ⁵ 170,4[117,8;223] ⁶	$p_{1-3}=0,23$; $p_{3-5}=0,026$; $p_{1-5}=0,023$; $p_{2-4}=0,063$; $p_{4-6}=0,0062$; $p_{2-6}=0,043$; $p_{1-2}=0,09$; $p_{3-4}=0,09$; $p_{5-6}=0,06$; $p_{0-1}=0,3$; $p_{0-2}=0,3$; $p_{0-3}=0,05$; $p_{0-4}=0,051$; $p_{0-5}=0,023$; $p_{0-6}=0,036$

Примечание: p_{1-6} – статистическая значимость в группах сравнения; p_0 – по отношению к контролю.

Для оценки возможных взаимосвязей индикаторов легочной волемии и СВР проводили корреляционный анализ данных, полученных на II этапе исследования (табл. 3). Выбор точки исследования был обусловлен известными представлениями о более «агрессивном»

воздействии факторов операционного стресса в период проведения ИК [5–7]. Результаты анализа показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности IL-6, IL-10, TGF- β 1, TNF- α , WBC и NLR с отдельными показателями волеми-

ского статуса легких. Наиболее выраженными были положительные корреляции IL-6 и IL-10 с ИПЛС и Qs/Qt у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

Спектр и сила анализируемых взаимосвязей у пациентов первой группы были менее значимыми.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции индикаторов легочной волеми и СВР у больных ИБС после отхода от ИК

Показатели	ИВСВЛ, мл/кг	ЛОК, мл	ИПЛС, у.е.	Qs/Qt, %
IL-6, пг/мл	$\frac{0,39^*}{0,37^*}$	$\frac{-0,28^*}{0,36^*}$	$\frac{0,38^*}{0,61^*}$	$\frac{0,16^*}{0,54^*}$
IL-10, пг/мл	$\frac{0,37^*}{0,35^*}$	$\frac{0,35^*}{0,17^*}$	$\frac{0,47^*}{0,49^*}$	$\frac{0,04^*}{0,52^*}$
TNF α , пг/мл	$\frac{-0,11}{0,24}$	$\frac{-0,11}{0,15}$	$\frac{0,005}{0,14}$	$\frac{0,54}{0,15}$
TGF β 1, пг/мл	$\frac{0,22}{0,13}$	$\frac{-0,15}{0,11}$	$\frac{-0,21}{-0,42^*}$	$\frac{-0,12}{-0,32^*}$
WBC, 10 \times 9/л	$\frac{0,25}{0,36^*}$	$\frac{-0,14}{-0,17^*}$	$\frac{-0,08}{0,15}$	$\frac{0,15}{0,47^*}$
NLR, у.е.	$\frac{0,13}{0,08}$	$\frac{0,03}{0,05}$	$\frac{0,07}{0,11}$	$\frac{0,16}{0,37^*}$
PLR, у.е.	$\frac{0,14}{0,08}$	$\frac{-0,09}{0,11}$	$\frac{0,26}{0,31}$	$\frac{0,037}{0,12}$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

Одним из патофизиологических последствий реперфузионных процессов, ассоциированных с ИК, является накопление внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров, что повышает вероятность острых повреждений лёгких. Риск этих осложнений существенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что определяет необходимость тщательного мониторинга волемического статуса легких, который обеспечивается методом транспульмональной термодилуции [2, 9]. В настоящем исследовании с помощью данной технологии были установлены особенности водного баланса лёгких при коморбидности ИБС и ХОБЛ в процессе выполнения КШ и в раннем послеоперационном периоде. Более высокие значения ИВСВЛ и ИПЛС у этой категории больных обусловлены повышением проницаемости капиллярного русла в результате патологической модификации легочной ткани за счет эмфизематозно-пневмосклеротических процессов, хронического системного воспаления и нарушения механизмов дренирования межклеточного пространства [9]. Максимальный рост венозной примеси у больных ХОБЛ после отхода от ИК может быть обусловлен резко выраженной эндотелиальной дисфункцией лёгочных сосудов, препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера–Лиллестранда, что приводит к сохранению кровотока в неентилируемых альвеолах [10]. Превышение нормативных значений уровня ЛОК у больных обеих групп объясняется левожелудочковой недостаточностью на фоне ХСН III–IV стадии, а меньший объём кровенаполнения лёгких у больных ХОБЛ

по сравнению с ИБС без лёгочной патологии ассоциируется с более выраженными проявлениями правожелудочковой недостаточности [3, 4]. К ведущим патофизиологическим механизмам нарушения гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях ИК относят СВР, медиаторы которой способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, проницаемость легочных сосудов и провоцировать дисбаланс волемического статуса лёгких. В нашем исследовании дискоординация цитокинового профиля была более выраженной при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что проявлялось резким подъёмом концентрации IL-6, относительно симметричным ответом его функционального антагониста IL-10 и сокращением секреции противовоспалительного медиатора TGF- β 1. Известно, что IL-6 относится к ведущим провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе стресс-индуцированной СВР [5, 7]. Он усиливает воспалительный каскад, активацию эндотелиальных клеток, миграцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обладает прокоагулянтной и атерогенной активностью [6, 11, 12]. Показано, что IL-6 способен угнетать продукцию TNF- α , а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- α [4]. Этот механизм может объяснять отсутствие заметного повышения концентрации TNF- α сразу после отхода от ИК и её более низкие значения по сравнению с контролем через сутки после КШ у больных обеих групп.

Увеличение общего количества WBC с возрастающей долей нейтрофилов и снижением лимфоцитов от-

носится к «классическим» признакам воспаления различного генеза [8]. В нашем исследовании уровень WBC на II и III этапах исследования при коморбидности ХОБЛ и ИБС был выше, чем в группе сравнения, что может объясняться их более высоким провоспалительным потенциалом у данной категории больных [13]. NLR является индикатором, позволяющим предсказать вероятность смерти у больных с острым коронарным синдромом и аритмиями [14]. В нашей работе резкое увеличение NLR на II и III этапах исследования было обусловлено преимущественным снижением числа лимфоцитов. Одна из гипотез, объясняющих увеличение NLR у больных с сердечно-сосудистой патологией, связана с перемещением лимфоцитов из периферической крови в миокард с последующей его инфильтрацией, что было выявлено у лиц с острым инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью [15]. В экспериментальных работах было показано, что стресс-индуцированная реакция лёгких проявляется в лейкоцитарной инфильтрации их паренхимы, разрушением микроциркуляторного русла, снижением функциональной активности сурфактанта [7]. PLR, подобно NLR, является маркером воспаления, увеличение которого более 150 у.е. коррелирует с неблагоприятным прогнозом больных с патологией кровообращения [8]. В нашем исследовании двукратный рост данного показателя у больных обеих групп через сутки после КШ указывает на высо-

кий риск постперфузионных осложнений, связанных с ИК. Результаты корреляционного анализа могут свидетельствовать о патогенетической роли гиперцитокиемии (IL-6, IL-10, TGF- β 1), дисбаланса в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов в нарушении волемического статуса лёгких и увеличении фракции легочного шунта. Взаимосвязь указанных явлений была более выраженной при коморбидности ХОБЛ и ИБС. Полученные данные позволяют высказать предположение о целесообразности использования у этой категории больных в процессе выполнения КШ стресс-лимитирующей терапии, ограничивающей активность альтерирующих факторов.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и 19-29-01077

Funding Sources

The study was supported by RFBR (project No. 18-29-03131 and 19-29-01077).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование // Терапевтический архив. 2017. Т.89, №9. С.53–59. doi: 10.17116/terarkh201789953–59
2. Рублев В. Ю., Сергеев Е. А., Гельцер Б. И. Информативность гемодинамических индикаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца в прогнозировании результатов аорто-коронарного шунтирования // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. №1. С.16–22. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-16-22
3. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc. Drugs Ther. 2015. Vol.29, №2. P.147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
4. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Барбараш О.Л. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т.21, №2. С.85–97. doi: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97
5. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Цитокины и воспаление. 2015. Т.14, №2. С.48–55.
6. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Сигаев И.Ю. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска // Клиническая физиология кровообращения. 2017. Т.14, №1. С.21–30. doi: 10.24022/1814-6910-2017-14-1-21-30
7. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №4. С.260–268. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №12.

C.172–178. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

9. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Рублев В.Ю., Сергеева Е.В., Величкин В.Ю. 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. Вып. 74. С.8–15. doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

10. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1996.

11. Шкорик Е.В., Силаев А.А., Гельцер Б.И., Турмова Е.П. Состояние системы цитокинов у пациентов с геморрагическими осложнениями после аортокоронарного шунтирования // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14, №1S. С.206–209.

12. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь лёгких // Клиническая медицина. 2018. Т.96, №7. С.581–589. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-7-581-589

13. Karino S., Willcox B. J., Fong K., Lo S., Abbott R., Masaki K. H. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese-American men: the Honolulu Heart Program // Atherosclerosis. 2015. Vol.238, №2. P.153–158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.003

14. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., Meghani M., Akhtar M., Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2013. Vol.11, №1. P.55–59. doi: 10.1586/erc.12.15

15. Lee C.D., Folsom A. R., Nieto F.J., Chambless L. E., Shahar E., Wolfe D. A. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study // Am. J. Epidemiol. 2001. Vol.154, №8. P.758–764. doi: 10.1093/aje/154.8.758

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N. N., Yakushin S. S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89(9):53–59 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh201789953–59

2. Rublev V.Y., Sergeev E.A., Geltser B.I. Hemodynamic indicators informativity in ischemic heart disease patients for forecasting results of coronary artery bypass grafting. *Pacific Medical Journal* 2020; (1):16–22 (in Russian). doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-16-22

3. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y

4. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Barbarash O.L. Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2017; 21(2):85–97 (in Russian). doi: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97

5. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E. V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Tsitokiny i vospalenie* 2015; 14(2):48–55 (in Russian).

6. Selimyan L.S., Samuilova D.Sh., Merzlyakov V.Yu., Klyuchnikov I.V., Sigaev I.Yu. Dynamics of myocardial injury and systemic inflammatory response laboratory markers in coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in low-risk patients. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)* 2017; 14(1):21–30 (in Russian). doi: 10.24022/1814-6910-2017-14-1-21-30

7. Chumakova S. P., Urazova O. I., Shipulin V. M., Novitsky V. V., Khardikova S. A. Cytokines as inducers of post-perfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(4):260–268 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268

8. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(12):172–78 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

9. Geltser B.I., Sergeyev E.A., Rublev V.Yu., Sergeeva E.V., Velichkin V.Yu. Volemic and hemodynamic status of patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease before and after myocardial revascularization. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (74):8–15 (in Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

10. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996.

11. Shkorik E.V., Silaev A.A., Geltser B.I., Turmova E.P. Condition of the tsitokinov system at patients with hemorrhagic complications after aortocoronary shunting. *Russian Journal of Allergy* 2017; 14(1S):206–209 (in Russian).

12. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Respiratory muscle dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina* 2018; 96(7):581–589 (in Russian). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-7-581-589
13. Karino S., Willcox B. J., Fong K., Lo S., Abbott R., Masaki K. H. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese American men: the Honolulu Heart Program. *Atherosclerosis* 2015; 238(2):153–158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.003
14. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., Meghani M., Akhtar M., Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; 11(1):55–59. doi: 10.1586/erc.12.15
15. Lee C.D., Folsom A. R., Nieto F.J., Chambless L. E., Shahar E., Wolfe D. A. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154(8):758–764. doi: 10.1093/aje/154.8.758

Информация об авторах:

Евгений Александрович Сергеев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Борис Израйлевич Гельцер, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

С.М.Х. Саид Шох – студентка 6 курса лечебного факультета школы Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-8898>; e-mail: saidShokh.svkh@dvfu.ru

Владимир Николаевич Котельников, д-р мед. наук, профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Елена Владимировна Маркелова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-5296>

Author information:

Evgeny A. Sergeev, MD, Anesthesiologist–resuscitator of the Far Eastern Federal University Medical Center, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Boris I. Geltser, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Director of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

S.M.Kh. Said Shokh, 6th year Student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-8898>; e-mail: saidShokh.svkh@dvfu.ru

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Elena V. Markelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-5296>

Поступила 18.03.2021
Принята к печати 31.03.2021

Received March 18, 2021
Accepted March 31, 2021