

**Е. С. Смирнова, Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

## **СТРЕССОВАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

**Аннотация.** Изучены особенности течения острого крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ), осложненного развитием стрессовой гипергликемии (ГГ), у 185 пациентов без нарушений углеводного обмена в анамнезе.

В ходе исследования у лиц со стрессовой ГГ установлена бо́льшая выраженность системного воспаления, нарушений гемостаза и изменений гормонального статуса на фоне более тяжелого течения ИМ и более выраженных изменений структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы. Выявлены особенности течения ИМ и изменения показателей гомеостаза в зависимости от динамики уровня гликемии в остром периоде заболевания. Разработана математическая модель, позволяющая оценить риск развития сахарного диабета II типа в постинфарктном периоде.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, стрессовая гипергликемия

**Для цитирования:** Смирнова, Е. С. Стрессовая гипергликемия у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда / Е. С. Смирнова, Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2017. – № 4. – С. 60–69.

**E. S. Smirnova, E. A. Grigorenko, N. P. Mitkovskaya**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

## **STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

**Abstract.** The objective of the present research was to reveal the features of acute myocardial infarction in patients without violations of carbohydrate metabolism in the anamnesis complicated by the development of hyperglycemia and to create a mathematical model for assessment of the development of Diabetes Mellitus 2 types in the post-myocardial infarction period.

Results for examination of 185 patients with acute large-focal myocardial infarction (MI) without previous carbohydrate metabolism disorders are presented in the article. Patients with MI and hyperglycemia (HG) were characterized by more severe systemic inflammation, hemostasis disturbances and changes in the hormonal state than patients without HG. This was associated with more severe MI progression and more prominent changes in structural and functional cardiovascular parameters. The changes in patient outcomes and homeostasis parameters have been revealed depending on the dynamics of glycemia in the acute period of MI. We have developed a mathematical model for assessment of diabetes mellitus onset risks in patients with MI and HG.

**Keywords:** myocardial infarction, hyperglycemia

**For citation:** Smirnova E. S., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P. Stress-Induced hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 60–69 (in Russian).

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) во всем мире является лидирующей причиной летальных исходов, причем уровень заболеваемости данной патологией имеет тенденцию к неуклонному росту. В настоящее время в Европе ежегодно причиной летальных исходов в 1,8 млн случаев является ИБС. По данным национальных регистров стран, входящих в Европейское общество кардиологов, госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST составляет от 4 до 12 % [1]. При этом развитие стрессовой гипергликемии (ГГ) у пациентов с ИМ значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов и является независимым прогностическим фактором увеличения летальности в раннем и отдаленном постинфарктных периодах [2–5]. В настоящее время изучение патофизиологических механизмов, обуславливающих неблагоприятный прогноз, у пациентов с ИМ и ГГ, а также поиск оптимальной тактики ведения данной категории лиц имеют не только научно-практическую значимость, но и достаточ-

но востребованы. Особый интерес представляет оценка вероятности развития сахарного диабета (СД) II типа у пациентов с острым ИМ, осложненным развитием ГГ.

Цель исследования – выявить особенности течения острого крупноочагового инфаркта миокарда, осложненного развитием стрессовой гипергликемии, у пациентов без нарушений углеводного обмена в анамнезе и разработать математическую модель прогнозирования развития сахарного диабета II типа в постинфарктном периоде.

**Материалы и методы исследования.** В клиническое исследование были включены 185 пациентов с острым крупноочаговым ИМ, поступивших в отделения интенсивной терапии и реанимации городских клинических больниц г. Минска. ИМ диагностировали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов, стрессовую ГГ – в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов при выявлении у поступивших в первые сутки после ИМ уровня глюкозы крови 8,0 ммоль/л и более [2]. В зависимости от развития ГГ были сформированы две группы пациентов. В основную группу были включены 106 лиц с ИМ и ГГ, в группу сравнения – 79 пациентов с ИМ без ГГ.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: ИМ и нарушения углеводного обмена в анамнезе, некоронарогенные заболевания миокарда, перенесенное кардиохирургическое или интервенционное вмешательство, острые инфекционные заболевания и обострение хронических воспалительных заболеваний, прогрессирующие заболевания печени и почек, онкологическая патология, последствия термических и химических ожогов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, аутоиммунные болезни, иммунодефициты, наличие трансплантированных органов и тканей, послеоперационная гипоинсулинемия, витамин- $B_{12}$ -дефицитная анемия.

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали следующие инструментальные методы: электрокардиографическое исследование (ЭКГ) (выполняли на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3», Беларусь); эхокардиографическое исследование (с использованием аппарата MindrayM7 (Китай) в трех режимах – М-, В-модальном и цветном доплеровском); селективную рентгенконтрастную коронароангиографию (проводили в рентгеноперационных, оснащенных цифровой ангиографической установкой).

Лабораторные методы исследования включали определение уровня кардиоспецифических ферментов. Концентрацию Тропонина I определяли с использованием набора для количественной экспресс-диагностики кардиомаркеров Triage (Biosite Diagnostics, Inc.), креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ – с помощью автоматического биохимического анализатора Konelab 30i производства Termo Electron Corporation (Финляндия). Уровень глюкозы крови оценивали высокоспецифичным гексокиназным методом с использованием коммерческих наборов GLUCOSE «E-D» (Россия). Уровень гликированного гемоглобина определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Glycohemoglobin HbA-test фирмы Human. Для исследования концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), кортизола, лептина, инсулина, С-пептида, суммарного количества нитратов и нитритов ( $NO_3/NO_2$ ) применяли наборы фирмы DRG International, Inc. (США), используя метод ELISA. Концентрацию Д-димера определяли с помощью метода иммуноферментного анализа, используя набор TECHNOZYMD-Dimer фирмы Technoclone GmbH (Австрия). Уровень фибриногена оценивали по методу Клаусса.

Обработку полученных данных осуществляли с помощью статистических пакетов программ Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., США), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, США). Для определения количественных признаков оценивали параметры распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, в случае несоответствия распределения признака закону нормального распределения в исследуемых группах применяли критерий Манна–Уитни. При сравнении независимых выборок по качественным признакам оценивали различия между группами с применением точного критерия Фишера, теста  $\chi^2$ . Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ). Для выявления взаимосвязи двух признаков выполняли корреляционный анализ. С целью определения предикторов развития СД II типа проведен регрессионный анализ методом логистической регрессии с включением в модель наиболее значимых и информативных

признаков, а также выполнен ROC-анализ для оценки качества полученной математической модели. Рассчитана мощность предложенного метода для оценки работоспособности модели.

Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, распространенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов. Удельный вес куривших среди пациентов группы с ИМ и ГГ составил 54,7 % ( $n = 58$ ) и статистически значимо не отличался от данного показателя в группе пациентов с ИМ без ГГ (51,9 % ( $n = 41$ )). Частота встречаемости артериальной гипертензии у лиц основной группы составила 90,6 % ( $n = 96$ ) и достоверно не отличалась от таковой в группе пациентов с ИМ без ГГ (86,1 % ( $n = 68$ )). Семейный анамнез ранней ИБС выявлен у 21 (19,8 %) пациента с ИМ и ГГ, что соответствовало частоте встречаемости данного фактора в группе лиц с ИМ без ГГ (15,2 % ( $n = 12$ )). Значение индекса массы тела в группе пациентов с ИМ и ГГ составило 27,7 (26,0–30,0) кг/м<sup>2</sup> и достоверно не отличалось от соответствующего показателя в группе сравнения (27,0 (25,1–29,0) кг/м<sup>2</sup>).

**Результаты и их обсуждение.** У лиц с крупноочаговым ИМ при отсутствии нарушений углеводного обмена в анамнезе (удельный вес пациентов с ГГ составил 57,3 % ( $n = 106$ )) установлена высокая распространенность стрессовой ГГ, неблагоприятная прогностическая значимость которой доказана в отношении краткосрочного и долгосрочного прогноза [2–6]. Частота развития СД II типа у пациентов с острым ИМ, осложненным развитием ГГ, в течение года наблюдения составила 29,6 %.

В основе патогенеза ИМ с подъемом сегмента ST лежит последовательность патологических процессов, включающих дестабилизацию, разрыв или изъятие атеросклеротической бляшки, которые индуцируют активизацию тромбоцитарного и плазменного гемостаза и приводят к формированию окклюзирующего тромбоза коронарной артерии [7, 8]. В результате проведения с помощью электрокардиографии топической диагностики ИМ в группе пациентов с ИМ и ГГ установлена большая доля лиц с локализацией поражения в переднеперегородочной, верхушечной области левого желудочка, чем в группе пациентов с ИМ без ГГ (17,0 % ( $n = 18$ ) против 6,3 % ( $n = 5$ );  $\chi^2 = 4,7$ ,  $p < 0,05$ ), что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [9].

Установлено, что максимально быстрое достижение реперфузии ограничивает распространение зоны некротического поражения, приводит к снижению частоты развития осложнений и летальности у пациентов с ИМ, поэтому восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии является основной задачей организационной и лечебной тактики [1, 7]. В настоящее время

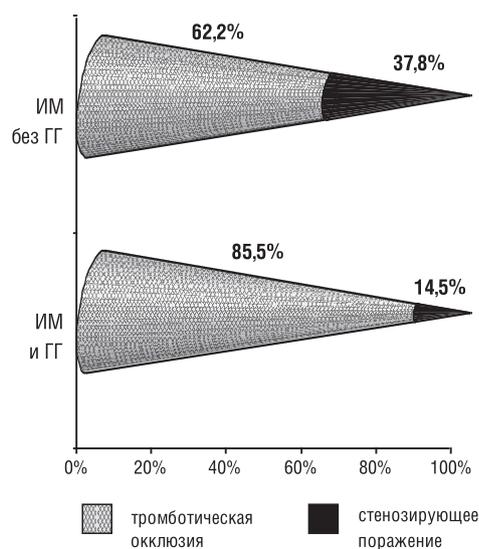


Рис. 1. Структура исследуемых групп в зависимости от вида поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов

Fig. 1. Structure of test groups depending on the type of complication of the artery infarction of patients

общепризнана приоритетная роль первичного чрескожного коронарного вмешательства в реперфузии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [10]. При изучении распределения обследуемых в зависимости от бассейна локализации инфаркт-связанной коронарной артерии в группе пациентов с ИМ и ГГ установлен статистически значимо более высокий удельный вес лиц с локализацией инфаркт-связанной коронарной артерии в бассейне левой коронарной артерии, чем в группе пациентов с ИМ без ГГ (70,9 % ( $n = 39$ ) и 44,4 % ( $n = 20$ );  $\chi^2 = 7,2$ ,  $p < 0,01$ ), что создает предпосылки для более выраженного нарушения перфузии миокарда в группе лиц с ИМ и ГГ [11]. Анализ вида поражения инфаркт-связанной коронарной артерии в группе пациентов с ИМ и ГГ выявил более высокий удельный вес лиц с тромботическим окклюзирующим поражением инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиограмм, чем в группе пациентов с ИМ без ГГ (рис. 1), что ассоциировалось с ухудшением течения и прогноза ИМ [12].

Анализ локализации окклюзирующего поражения инфаркт-связанной артерии в группе пациентов с ИМ и ГГ по сравнению с группой лиц с ИМ без ГГ пока-

зал статистически значимо более высокий удельный вес пациентов с поражением 1-го сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (34,0 % ( $n = 16$ ) и 3,6 % ( $n = 1$ );  $\chi^2 = 9,3, p < 0,01$ ) и достоверно более низкий удельный вес пациентов с поражением 1-го (14,9 % ( $n = 7$ ) и 46,4 % ( $n = 13$ );  $\chi^2 = 8,9, p < 0,01$ ) и 2-го (2,1 % ( $n = 1$ ) и 21,4 % ( $n = 6$ );  $\chi^2 = 7,7, p < 0,01$ ) сегментов правой коронарной артерии, что указывает на повышение риска краткосрочных и отдаленных неблагоприятных исходов в группе пациентов с ИМ и ГГ при использовании в качестве конечных точек таких показателей, как летальность от сердечно-сосудистых причин и частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [13].

Сравнительный анализ результатов эхокардиографии показал, что в группе пациентов с ИМ и ГГ по сравнению с группой лиц с ИМ без ГГ имеются структурно-функциональные особенности повреждения миокарда, которые свидетельствуют о более выраженных процессах раннего постинфарктного ремоделирования у пациентов с ИМ без нарушений углеводного обмена в анамнезе при развитии стрессовой ГГ и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода и развития осложнений в группе лиц с ИМ и ГГ [7, 14–17]. Так, в группе пациентов с ИМ и ГГ выявлена бóльшая выраженность процессов дилатации левого желудочка, чем в группе лиц с ИМ без ГГ (конечно-систолический размер  $3,9 \pm 0,10$  и  $3,6 \pm 0,06$  см,  $p < 0,05$ ; удельный вес пациентов, у которых выявлено увеличение размеров левого желудочка в диастолу (конечно-диастолический размер более 5,3 см для лиц женского пола и более 5,9 см для лиц мужского пола): 28,8 % ( $n = 15$ ) и 10,0 % ( $n = 3$ );  $\chi^2 = 3,9, p < 0,05$ ).

В группе пациентов с ИМ и ГГ выявлены бóльшая частота развития систолической дисфункции левого желудочка, чем в группе сравнения, и более выраженные изменения показателей, отражающих систолическую функцию левого желудочка (фракция выброса (ФВ): 53,5 % (47,0–56,0) и 58,0 % (55,0–65,0),  $p < 0,001$ ; конечно-систолический объем: 68 (52–88) и 49 (40–56) мл,  $p < 0,05$ ; конечно-систолический индекс:  $37,2 \pm 2,94$  и  $27,4 \pm 2,13$  мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с ИМ одновременно с изменением структурно-геометрических параметров левого желудочка наблюдались функциональные нарушения, лежащие в основе развития локальной сократительной дисфункции. Установлена более высокая частота выявления и бóльшая выраженность нарушения локальной сократимости миокарда в группе пациентов с ИМ и ГГ по сравнению с группой лиц с ИМ без ГГ, что отражалось в более высоких значениях индекса локальной сократимости (рис. 2) и суммарной сократимости пораженных сегментов (10 (8–16) и 5 (4–8) баллов,  $p < 0,001$ ).

Индекс нарушения локальной сократимости является важным прогностическим фактором и позволяет выделить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, а также лиц с высоким риском развития тяжелых нарушений гемодинамики в остром периоде ИМ [18]. Наличие зон локальной дисфункции миокарда приводит к снижению насосной функции левого желудочка в целом [14].

В группе пациентов с ИМ и ГГ установлен высокий удельный вес лиц (50,0 %) с осложненным течением в первые сутки заболевания (в группе сравнения – 26,6 %;  $\chi^2 = 10,3, p < 0,01$ ). Клиническая картина ИМ у пациентов с ГГ по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ характеризовалась бóльшей

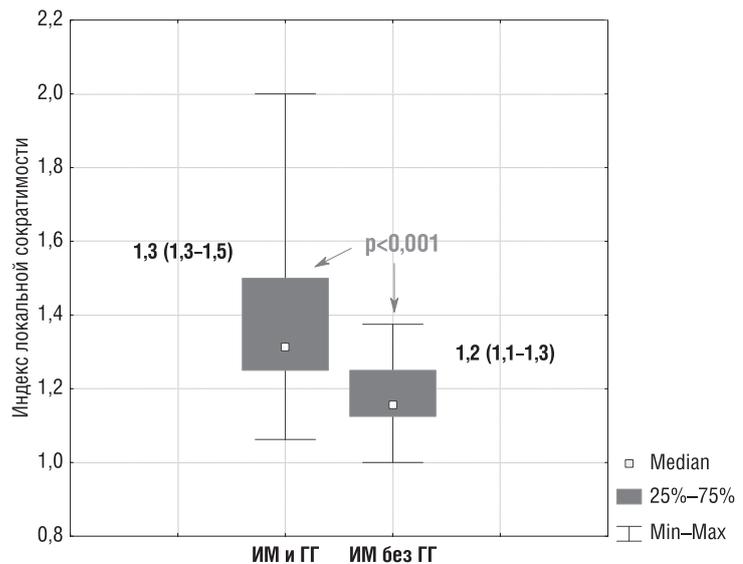


Рис. 2. Значения индекса локальной сократимости левого желудочка у пациентов исследуемых групп

Fig. 2. Regional contractility indices of the left ventricle of test group patients

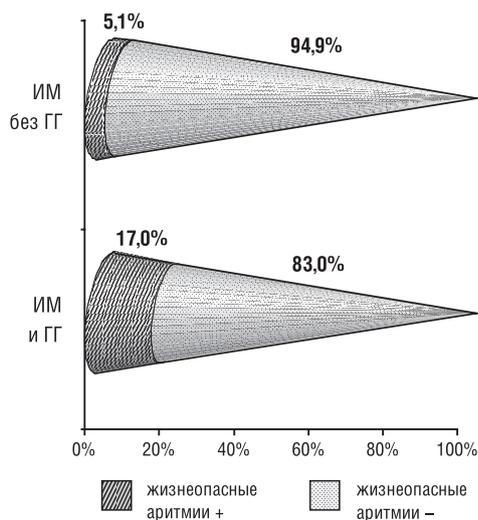


Рис. 3. Структура исследуемых групп в зависимости от наличия у пациентов жизнеопасных аритмий

Fig. 3. Test group structure depending on the presence of life-threatening arrhythmia of patients

частотой встречаемости высоких классов острой сердечной недостаточности по классификации Killip (II класс: 32,1 % ( $n = 34$ ) и 17,7 % ( $n = 14$ ),  $\chi^2 = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ; III класс: 7,5 % ( $n = 8$ ) и 1,3 % ( $n = 1$ ),  $\chi^2 = 3,9$ ,  $p < 0,05$ ), что ассоциировалось с увеличением летальности и частоты развития неблагоприятных коронарных событий [19]. В группе пациентов с ИМ и ГГ установлено статистически значимо более частое развитие жизнеопасных аритмий, чем у лиц с ИМ без ГГ (рис. 3), выявлена достоверно более высокая частота развития нарушений ритма с доказанным неблагоприятным прогностическим влиянием – фибрилляции желудочков (10,4 % ( $n = 11$ ), 2,5 % ( $n = 2$ );  $\chi^2 = 4,3$ ,  $p < 0,05$ ).

В настоящее время установлена ключевая роль активации воспаления в развитии атеросклеротического процесса и его наиболее грозного проявления – ИМ. В свою очередь развитие ИМ сопровождается выраженной провоспалительной активацией. По результатам проведенных исследований установлено повышение концентрации воспалительных маркеров в циркулирующей крови у пациентов с ИМ, при этом у лиц с ИМ и СД в анамнезе наблюдались более высокие уровни провоспалительных цитокинов, чем у пациентов без СД II типа [20, 21]. При этом, согласно результатам исследований, проведенных *in vitro*, на животных и в человеческой популяции, стрессовая ГГ может приводить к более выраженному оксидативному сдвигу, чем хроническая длительная ГГ.

Оксидативный стресс в свою очередь может являться индуктором для процессов воспаления, а впоследствии и инсулинорезистентности, что может способствовать повышению уровня гликемии. Для пациентов с ИМ и ГГ по сравнению с группой лиц с ИМ без ГГ была характерна более выраженная активация провоспалительных цитокинов, что проявлялось достоверно более высокими значениями интерлейкина-6 (2,6 (1,6–5,0) и 0,8 (0,4–1,4) пг/мл;  $p < 0,001$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (7,5 (2,6–20,3) и 3,0 (0,7–7,3) пг/мл;  $p < 0,05$ ). Активация данных цитокинов ассоциируется, по литературным данным, с повышением летальности, развитием рецидива и повторного ИМ, нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью и нарушениями сердечного ритма в постинфарктном периоде [22, 23].

В группе пациентов с ИМ и ГГ установлены более высокие значения суммарного количества нитратов и нитритов (27,4 (21,0–31,0) и 19,8 (13,3–22,1) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), что ассоциируется с активацией прооксидантных показателей и может рассматриваться в качестве фактора, ухудшающего течение ИМ [24].

Уровни интерлейкина-6 характеризовались наличием прямой корреляционной взаимосвязи умеренной силы со значениями суммарного количества нитратов и нитритов ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), лептина ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), инсулина ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), фибриногена ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), Д-димеров плазмы крови ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ), сывороточной концентрации КФК ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Для показателей фактора некроза опухоли- $\alpha$  установлена прямая корреляционная взаимосвязь умеренной силы со значениями суммарного количества нитратов и нитритов ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), лептина ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), инсулина ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ), фибриногена ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) и Д-димеров плазмы крови ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствовали о вовлечении активации провоспалительных цитокинов, характерной для пациентов с ИМ и ГГ, в формирование инсулинорезистентности и усиление гемокоагуляционных нарушений.

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь умеренной силы уровней интерлейкина-6 со значениями индекса локальной сократимости левого желудочка ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), суммарной сократимостью пораженных сегментов ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) и с наличием тромботического окклюзирующего поражения инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии

( $r = 0,44, p < 0,05$ ). Для значення фактара некроза опухоли- $\alpha$  устаноўлена наяўнасць адваротнай карэляцыйнай звязі умереннай сілы са значэннямі ФВ ( $r = -0,33, p < 0,05$ ). Таксама адзначалася наяўнасць прамой звязі умереннай сілы са значэннямі канечнага систолическага памера левага желудочка ( $r = 0,32, p < 0,05$ ), канечнага систолическага аб'ёма левага желудочка ( $r = 0,46, p < 0,05$ ), індэкса лакальнай сократимости ( $r = 0,45, p < 0,01$ ) і суммарнай сократимостью пораженных сегментов ( $r = 0,46, p < 0,01$ ). Уровень суммарнага колькасця нітратов і нітритов характарызаваўся наяўнасцю адваротнай карэляцыйнай звязі умереннай сілы са значэннямі ФВ ( $r = -0,33, p < 0,05$ ), наяўнасцю прамой звязі умереннай сілы з індэксам лакальнай сократимости ( $r = 0,53, p < 0,001$ ) і суммарнай сократимостью пораженных сегментов миокарда левага желудочка ( $r = 0,53, p < 0,001$ ).

В групе пацыентаў з ІМ і ГГ устаноўлены больш высокія значэння сывороточнай канцэнтрацыі інсуліна (30,4 (23,4–43,4) і 12,4 (8,2–20,0)  $\mu\text{IU/ml}$ ;  $p < 0,001$ ) на фоне больш высокага удельнага вага пацыентаў з прэвышэннем пароговых значэнняў інсуліна, чым у лід з ІМ без ГГ, што можа яўляцца косвенным сведчальствам больш выражанай інсулінорэзістэнтнасці у пацыентаў з ІМ і ГГ, а выяўленыя асабнасці гармональнага статусу асацыіруюцца з павелічэннем летальнасці і развіццём неблагопрыятных сэрцачна-сасудістых падзеяў у пацыентаў з ІМ [18, 22, 24]. Устаноўлена наяўнасць адваротнай карэляцыйнай звязі умереннай сілы між урэннем інсуліна і значэннямі ФВ ( $r = -0,32, p < 0,05$ ). Таксама выяўлена наяўнасць прамой звязі умереннай сілы са значэннямі канечнага систолическага памера ( $r = 0,33, p < 0,05$ ), канечна-систолическага аб'ёма ( $r = 0,47, p < 0,05$ ), індэкса лакальнай сократимости ( $r = 0,29, p < 0,05$ ), суммарнай сократимости пораженных сегментов миокарда левага желудочка ( $r = 0,28, p < 0,05$ ) і наяўнасцю тромботычнага акулзуючага паражэння інфаркт-связаннай артеріі па даным каронараангіаграфіі пры выкананні пераважнага чрэскожнага каронарнага ўмяшчальства ( $r = 0,32, p < 0,05$ ).

Д-димеры яўляюцца прадуктам дэградацыі папярэчна-сшытага фібрына плазміном. Іх урэнне адражае актывацыю фібрынолізу, котарому прадшэствае ўсіленне коагуляцыйнага каскада з ізбыточным абразаваннем нерастворимага фібрына, што характарызуе інтэнсіўнасць внутрисосудистой гемокогуляцыі [17]. Выяўлены больш высокія ўрэнны Д-димеров в групе пацыентаў з ІМ і ГГ па сраўненню з групой лід з ІМ без ГГ (1421,0 (431,0–1422,0) і 281,2 (78,5–498,8)  $\text{нг/мл}$ ;  $p < 0,001$ ). Пры гэтым усе больш шырока іспользуецца адредленне ўрэння Д-димеров в якасць прадіктара летальнасці у пацыентаў в крытычных састаяннях. Імеючыяся сведчання ўказываюць на наяўнасць звязі між урэннем Д-димеров у пацыентаў, поступивших в отделения интенсивной терапии и реанимации, са значэннямі па шкале АРАСНЕ ІІ (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) і SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [16]. Устаноўлена, што павышэнне ўрэння Д-димеров у пацыентаў з острым каронарным сіндромом асацыіруецца з павелічэннем рыска летальнасці, з рыскам развіцця нестабільнай стэнокардыі, паўторнага ІМ і інсульту [6, 22]. Па рэзультатам іспадвання устаноўлены адваротная карэляцыйная звязь умереннай сілы між канцэнтрацыяй Д-димеров і значэннямі ФВ ( $r = -0,32, p < 0,05$ ), а таксама прамая умеренная звязь з індэксам лакальнай сократимости ( $r = 0,38, p < 0,05$ ) і суммарнай сократимостью пораженных сегментов миокарда левага желудочка ( $r = 0,37, p < 0,05$ ).

Устаноўлены больш высокія ўрэнны фібрыногена в групе пацыентаў з ІМ і ГГ па сраўненню з групой лід з ІМ без ГГ (4,1 (3,5–5,0) і 3,5 (3,0–4,2)  $\text{г/л}$ ;  $p < 0,001$ ). В цясащее время доказана неблагопрыятная прагностычная значымасць павышэння ўрэння фібрыногена у пацыентаў з ІМ [14, 24].

Група пацыентаў з ІМ і ГГ характарызаваўся схлоннасцю к больш высокім ўрэнням біохімічных маркерав некроза миокарда, што нашло свае адражэнне в больш высокіх значэннях плазменнаяй канцэнтрацыі КФК (1656 (914–2870)  $\text{Ед/л}$  протів 423 (205–1001)  $\text{Ед/л}$  саответствэнна;  $p < 0,001$ ), МВ-фракцыі КФК (188 (80–312)  $\text{Ед/л}$  протів 44 (26–114)  $\text{Ед/л}$ ;  $p < 0,001$ ) (188 (80–312)  $\text{Ед/л}$  протів 44 (26–114)  $\text{Ед/л}$ ;  $p < 0,001$ ) і тропоніна І (10,1 (1,7–29,9)  $\text{нг/мл}$  протів 1,7 (0,4–5,1)  $\text{нг/мл}$ ;  $p < 0,001$ ). Стэпень павышэння ўказаных паказатэляў імеет прамую звязь з паследуючым развіццём аслабненняў ІМ і павелічэннем летальнасці [9, 22].

ИМ у пациентов с ГГ протекал на фоне более высоких значений кортизолемии, чем у лиц с ИМ без ГГ (657,5 (580,0–800,0) и 330,0 (232,0–620,0 нг/мл;  $p < 0,001$ ), что указывает на большую выраженность процессов нейрогормональной активации в остром периоде заболевания у пациентов с ИМ и ГГ, является прогностическим неблагоприятным фактором в отношении летальности и тяжести заболевания, обладает положительной корреляцией со шкалой АРАСНЕ II и является предиктором развития дезадаптивного постинфарктного ремоделирования [19, 20]. По результатам нашего исследования установлено наличие обратной корреляционной взаимосвязи умеренной силы между концентрацией кортизола и значениями ФВ ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ), выявлено наличие прямой умеренной взаимосвязи с индексом локальной сократимости ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ) и суммарной сократимостью пораженных сегментов левого желудочка ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

Для пациентов с ИМ и ГГ были характерны более высокие значения лептинемии, чем для лиц с ИМ без ГГ (10,3 (5,7–26,9) и 4,7 (3,5–11,5) нг/мл;  $p < 0,05$ ), что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [21]. Спектр гормонального воздействия лептина включает его неблагоприятное влияние на эндогенный фибринолиз, функцию эндотелия, агрегацию тромбоцитов, инсулинорезистентность, протромботические механизмы, сократимость и ремоделирование миокарда, а также на активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы [13, 22, 23]. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между концентрацией лептина и значениями ФВ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ), выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы со значениями индекса локальной сократимости ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) и суммарной сократимостью пораженных сегментов миокарда левого желудочка ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

Высокая летальность у пациентов с СД II типа, госпитализированных с острым коронарным синдромом, установлена во многих исследованиях и составляет 7–18 % в первые 30 дней, 15–34 % в течение 1 года и около 43 % в течение 5 лет. При этом частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1 года у лиц, перенесших острый ИМ, сопоставима с таковой в группах пациентов с впервые выявленным СД II типа и при наличии данного заболевания в анамнезе [18, 24]. В связи с этим актуальным и практически значимым представляется оценка вероятности развития СД II типа у пациентов с острым ИМ, осложненным развитием стрессовой ГГ.

С целью выделения предикторов развития СД у пациентов с острым ИМ, осложненным развитием стрессовой ГГ, выполнен регрессионный анализ полученных данных. В качестве группирующей переменной принят категориальный показатель «развитие сахарного диабета», принимающий два возможных значения – «да» или «нет». Для нахождения наиболее существенных предикторов использовали метод последовательного исключения переменных, т. е. из двух моделей, адекватность которых отличается незначительно, следует предпочесть модель с меньшим числом переменных. В качестве критерия сравнения моделей использовали информационный критерий Акаике (AIC). Кроме того, для проверки гипотезы о различии двух моделей применяли критерий  $\chi^2$ . Таким образом, на каждом шаге из модели исключали одну переменную, в результате чего новая модель имела меньшее значение критерия AIC и критерий  $\chi^2$  отвергал гипотезу о различии моделей.

Регрессионный анализ с использованием метода последовательного исключения переменных позволил построить итоговую адекватную модель ( $\chi^2 = 30,559$ ,  $p = 0,0000 < 0,05$ ) для прогнозирования развития СД II типа, включавшую при значении AIC = 24,55 и всех значимых коэффициентах признаки: «уровень С-пептида», «уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$ », «значение индекса массы тела». Таким образом, в результате проведенного регрессионного анализа выделены следующие предикторы развития СД II типа у пациентов с острым ИМ и ГГ: уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$ , уровень С-пептида, значение индекса массы тела. Разработана математическая модель, позволяющая определить риск развития СД II типа у данной категории пациентов. Оценка риска развития СД II типа у пациентов с ИМ, осложненным развитием ГГ, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, производится путем расчета интегрального показателя, характеризующего вероятность развития СД II типа у данной категории пациентов, по формуле

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1 X_1 - b_2 X_2 - b_3 X_3)},$$

где переменные  $b_0 = -24,1346$ ,  $b_1 = 1,0733$ ,  $b_2 = 0,4672$ ,  $b_3 = 0,6286$ ;  $X_1$  – уровень С-пептида, нг/мл;  $X_2$  – уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$ , пг/мл;  $X_3$  – значение индекса массы тела, кг/м<sup>2</sup>.

Интерпретация результатов вычисления вероятности развития СД II типа у пациентов с ИМ и стрессовой ГГ следующая: при расчетном значении  $Y > 0,601$  формула позволяет прогнозировать высокий риск СД II типа, при  $Y < 0,601$  – низкий. Процент верной классификации – 94,3 %, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности предложенной модели.

**Заключение.** Развитие стрессовой ГГ у пациентов с острым крупноочаговым ИМ, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, сопровождается увеличением удельного веса лиц с осложненным течением заболевания, более частым развитием жизнеопасных аритмий (устойчивая желудочковая тахикардия, асистолия, полная атриовентрикулярная блокада), высокой частотой выявления фибрилляции желудочков, большей долей лиц с высокими классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip.

В группе пациентов с крупноочаговым ИМ и стрессовой ГГ по сравнению с группой лиц с ИМ без ГГ установлен более высокий удельный вес пациентов с локализацией инфаркт-связанной артерии в бассейне левой коронарной артерии и тромботическим окклюзирующим поражением инфаркт-связанной артерии с кровотоком ТИМІ 0, что ассоциировалось с высокими уровнями интерлейкина-6 и инсулина. Выявлена большая частота тромботического поражения первого сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и более высокая частота встречаемости очага поражения в передне-перегородочной и верхушечной областях левого желудочка по данным электрокардиографии.

Раннее ремоделирование левого желудочка у пациентов со стрессовой ГГ и крупноочаговым ИМ без нарушений углеводного обмена в анамнезе характеризовалось большими значениями конечно-систолического размера и удельного веса пациентов, увеличением конечно-диастолического размера левого желудочка и большей выраженностью его систолической дисфункции, а также более выраженным нарушением локальной сократимости миокарда, что ассоциировалось с более высокими уровнями гликемии, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , Д-димеров, лептина, кортизола, инсулина, суммарного количества нитратов и нитритов.

Предикторами развития СД II типа у пациентов с острым крупноочаговым ИМ, осложненным развитием стрессовой ГГ, являются: уровни фактора некроза опухоли- $\alpha$  и С-пептида, значение индекса массы тела. Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие СД II типа у данной категории пациентов в постинфарктный период.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / В. Ibanez [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – ehx637.
2. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism / P. Deedwania [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 12. – P. 1610–1619.
3. Предикторы неблагоприятных исходов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская [и др.] // *Мед. панорама.* – 2012. – №4. – С. 3–5.
4. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование : практ. рук. / А. П. Савченко [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
5. Шахнович, Р. М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST : рук. для врачей / Р. М. Шахнович. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 376 с.
6. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials / G. Stone [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 6. – P. 636–641.
7. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (data from the leiden mission infarct registry) / M. L. Antoni [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, N 2. – P. 187–194.
8. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // *Мед. новости.* – 2008. – №11. – С. 7–13.
9. Хайрутдинова, Г. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q / Г. Хайрутдинова, А. Галявич // *Практ. медицина.* – 2011. – №4. – С. 75–79.

10. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (data from the leiden mission infarct registry) / M. L. Antoni [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, N 2. – P. 187–194.
11. Оранский, П. Уровни цитокинов у больных Q-позитивным инфарктом миокарда в сыворотке крови и культурах мононуклеаров крови / П. Оранский, Р. Ханферян // *Цитокины и воспаление.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 31–33.
12. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris / S. Solheim [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 68, N 7. – P. 555–562.
13. Ceriello, A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings / A. Ceriello // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5, N 4. – P. 260–268.
14. Использование биомаркеров-цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда / М. В. Зыков [и др.] ; КемГМА Минздравоохранения, Ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний ; под общ. ред. М. В. Зыкова. – Кемерово, 2012. – 24 с.
15. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л. А. Лапшина [и др.] // *Укр. мед. часоп.* – 2009. – № 6. – С. 49–53.
16. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction / R. Garcia [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148, N 1. – P. 85–90.
17. Прогностическое значение повышенного уровня D-димера плазмы крови у больных острым коронарным синдромом / Панина А. В. [и др.] // *Bull. of Med. Internet Conf.* – 2013. – Vol. 3, N 6. – P. 954.
18. Лечебная тактика у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и гипергликемией с позиций кардиопротекции / Н. П. Митьковская [и др.] // *Мед. панорама.* – 2012. – № 4. – С. 17–19.
19. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction / A. Robin [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, N 12. – P. 1305–1313.
20. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients / A. Dulawa [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2007. – Vol. 59, N 2. – P. 139–149.
21. Wallander, M. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes / M. Wallander, S. Soderberg, A. Norhammar // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25, N 8. – P. 949–955.
22. Митьковская, Н. П. Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск : Белорус. наука, 2008. – 277 с.
23. Pallan, S. Effects and mechanisms of action of leptin on cardiomyocytes [Electronic resource] / S. Pallan // *J. of Young Investigators.* – 2004. – N 2. – Mode of access: <http://www.jyi.org/issue/effects-and-mechanisms-of-action-of-leptin-on-cardiomyocytes.html>. – Date of access: 05.05.2016.
24. Прогностическое значение и возможности коррекции гипергликемии у пациентов с острым коронарным синдромом / В. С. Моисеев [и др.] // *Клин. фармакология и терапия.* – 2008. – № 2. – С. 65–73.

## References

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevanos J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2017, ehx637. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx637
2. Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E., Ceriello A., Isley W., Mazzone T., Raskin P. hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*, 2008, vol. 117, no. 12, pp. 1610–1619.
3. Mit'kovskaya N. P., Abel'skaya I. S., Postoyalko A. S., Statkevich T. V., Galitskaya S. S., Smirnova E. S., Balysh E. M., Samoliuk B. B. Predictors of adverse outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction with segment elevation ST. *Medit'sinskaya panorama* [Medical Panorama], 2012, no. 4, pp. 3–5 (in Russian).
4. Savchenko A. P., Cherkavskaja O. V., Rudenko B. A., Bolotov P. A. *Interventional cardiology. Coronary angiography and stenting: practical guide.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 448 p. (in Russian).
5. Shakhnovich R. M. *Acute coronary syndrome with ST segment elevation: guide for doctors.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 376 p. (in Russian).
6. Stone G. W., Cox D., Garcia E., Brodie B. R., Morice M. C., Griffin J., Mattos L., Lansky A. J., O'Neill W. W., Grines C. L. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 6, pp. 636–641.
7. Antoni M. L., Hoogslag G. E., Boden H., Liem S. S., Boersma E., Fox K., Schaliij M. J., Bax J. J., Delgado V. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (data from the leiden mission infarct registry). *American Journal of Cardiology*, 2012, vol. 109, no. 2, pp. 187–194.
8. Nechesova T. A., Korobko I. Yu., Kuznetsova N. I. Remodeling of the left ventricle: pathogenesis and evaluation methods. *Medit'sinskie novosti* [Medical News], 2008, no. 11, pp. 7–13 (in Russian).
9. Khairutdinova G., Galiavich A. Diagnostic criteria for left ventricular remodeling in patients after a previous myocardial infarction with a merlon. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine], 2011, no. 4, pp. 75–79 (in Russian).

10. Antoni M. L., Hoogslag G. E., Boden H., Liem S. S., Boersma E., Fox K., Schali J. M. J., Bax J. J., Delgado V. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (data from the leiden mission infarct registry). *American Journal of Cardiology*, 2012, vol. 109, no. 2, pp. 187–194. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.029
11. Oranskii P., Khanferian R. Cytokine levels in patients with Q-positive myocardial infarction in serum and cultures of blood mononuclear cells. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation], 2009, vol. 8, no. 2, pp. 31–33 (in Russian). DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.029
12. Solheim S., Grøgaard H. K., Hoffmann P., Arnesen H., Seljeflot I. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2008, vol. 68, no. 7, pp. 555–562.
13. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2008, vol. 5, no. 4, pp. 260–268. DOI: 10.3132/dvdr.2008.038
14. Zykov M. V., Barbarash O. L., Karetnikova V. N., Kashtalov V. V. The use of biomarkers-cytokines in the diagnosis and prediction of the course of myocardial infarction. *Kemerevo*, 2012. 24 p. (in Russian).
15. Lapshina L. A., Kravchun P. G., Titova A. Y., Glebova O. V. The value of the determination of nitrites-nitrates as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Ukrain's'kyj medychnyj chasopys* [Ukrainian Medical Journal], 2009, no. 6, pp. 49–53 (in Russian).
16. García R. G., Rincón M. Y., Arenas W. D., Silva S. Y., Reyes L. M., Ruiz S. L., Ramirez F., Camacho P. A., Luengas C., Saaibi J. F., Balestrini S., Morillo C., López-Jaramillo P. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 2011, vol. 148, no. 1, pp. 85–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.10.030
17. Panina A. V., Dovgalevskii Ya. P., Furman N. V., Puchinyan N. F., Bogomolova O. S. Prognostic value of elevated plasma D-dimer level in patients with acute coronary syndrome. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2013, vol. 3, no. 6, p. 954 (in Russian).
18. Mit'kovskaya N. P., Statkevich T. V., Smirnova E. S., Balysh E. M., Galitskaya S. S., Cherviakov T. A., Troianova N. V., Kulazhenko I. O. Therapeutic tactics in patients with large-focal myocardial infarction and hyperglycaemia in terms of cardioprotection. *Meditsinskaya panorama* [Medical Panorama], 2012, no. 3, pp. 17–19 (in Russian).
19. Weir R. A., Tzorlalis I. K., Steedman T., Dargie H. J., Fraser R., McMurray J. J., Connell J. M. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction. *European Journal of Heart Fail*, 2011, vol. 13, no. 12, pp. 1305–1313. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr129
20. Duława A., Bułdak Ł., Krysiak R., Okopień B. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients. *Pharmacological Reports*, 2007, vol. 59, no. 2, pp. 139–149.
21. Wallander M., Soderberg S., Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2008, vol. 25, no. 8, pp. 949–955. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02509.x
22. Mit'kovskaya N. P., Grigorenko E. A., Danilova L. I. *Heart and metabolic risk*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2008. 277 p. (in Russian).
23. Pallan S. Effects and mechanisms of action of leptin on cardiomyocytes [Electronic resource]. *Journal of Young Investigators*, 2004, no. 2. Available at: <http://www.jyi.org/issue/effects-and-mechanisms-of-action-of-leptin-on-cardiomyocytes.html> (accessed 05.05.2016).
24. Moiseev V. S., Mil'to A. S., Pavlikova E. P., Tolkacheva V. V. Prognostic value and the possibility of correction of hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2008, no. 2, pp. 65–73 (in Russian).

### Информация об авторах

*Смирнова Елена Сергеевна* – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [alena.sergeevna.smirnova@gmail.com](mailto:alena.sergeevna.smirnova@gmail.com).

*Григоренко Елена Александровна* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

*Митковская Наталья Павловна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru).

### Information about the authors

*Elena S. Smirnova* – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [alena.sergeevna.smirnova@gmail.com](mailto:alena.sergeevna.smirnova@gmail.com).

*Elena A. Grigorenko* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

*Natalia P. Mitkovskaya* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru).